

Základy klinické onkologie

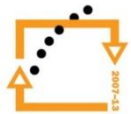
05 – Leukémie s důrazem na akutní leukémie u dětí jako model

Zitterbart, K., Domanský, J.

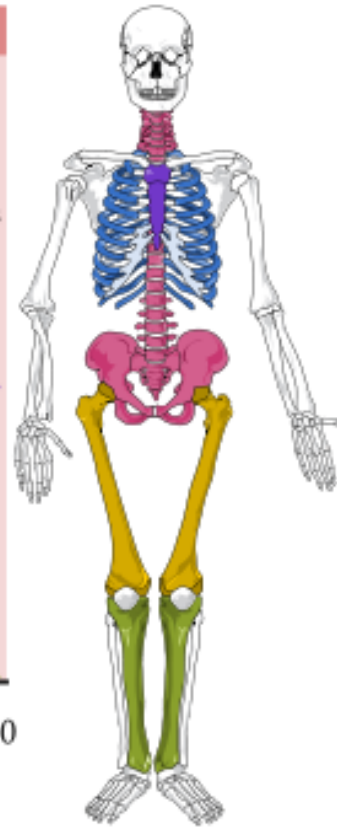
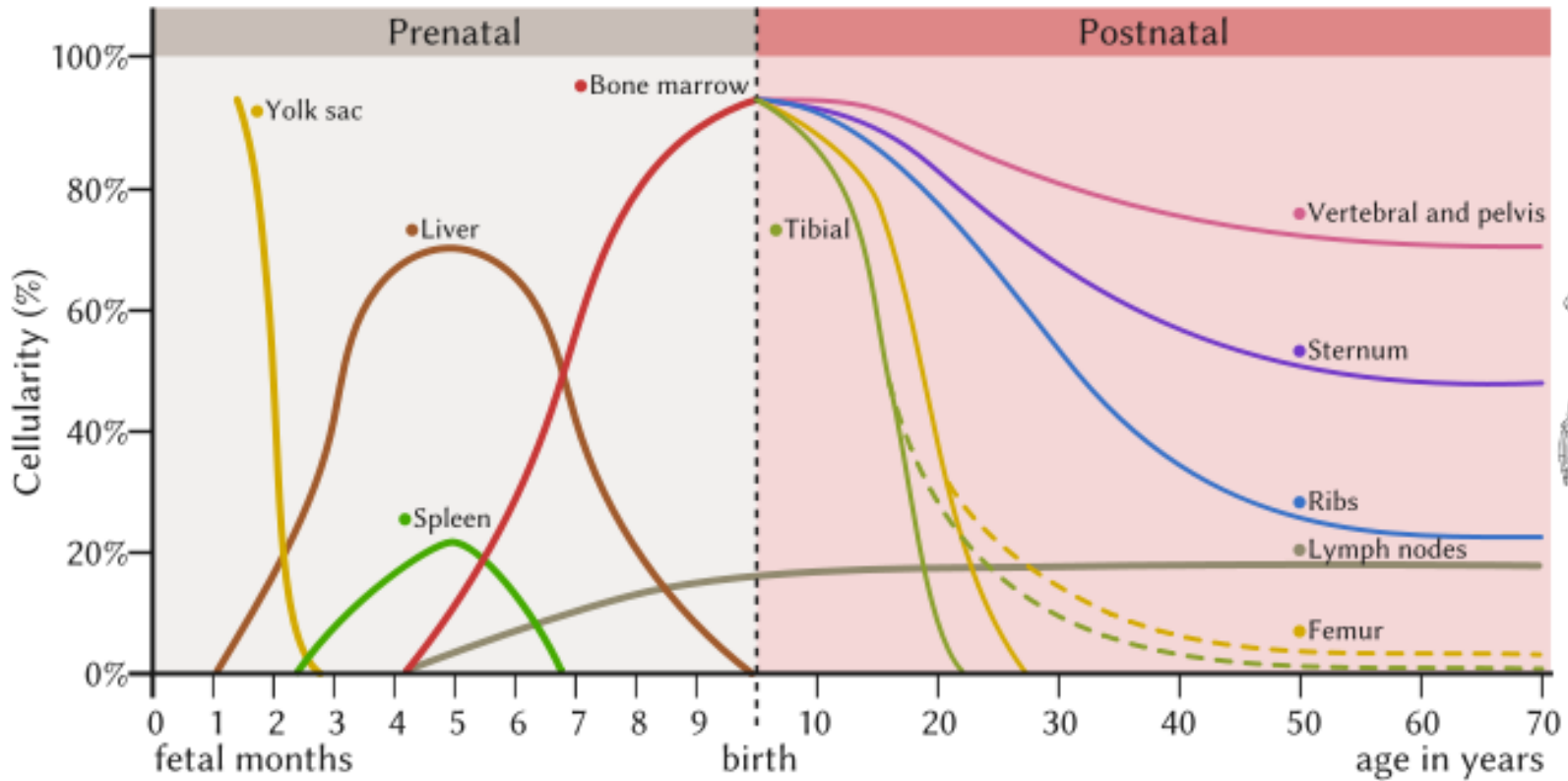
Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno



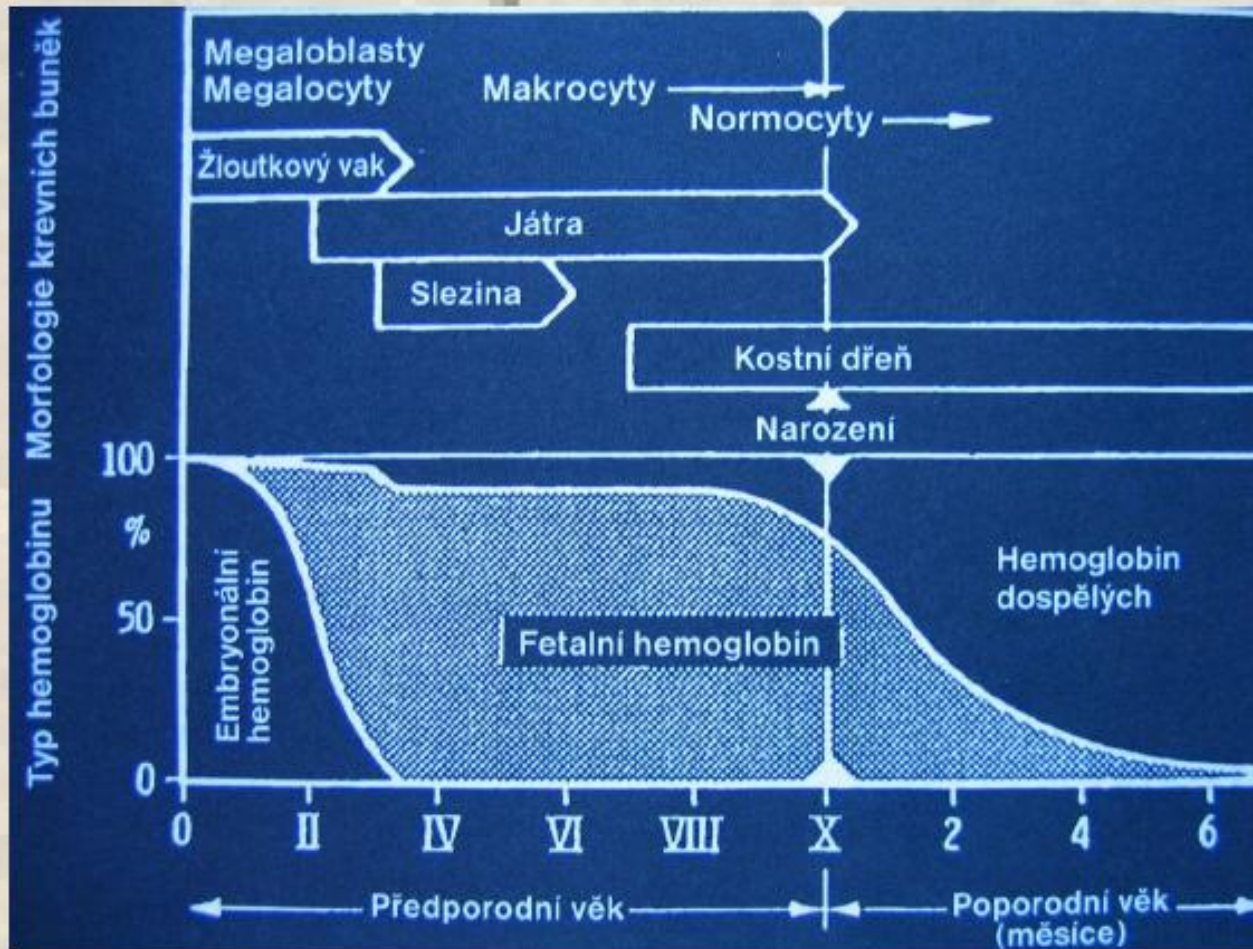
EVROPSKÁ UNIE



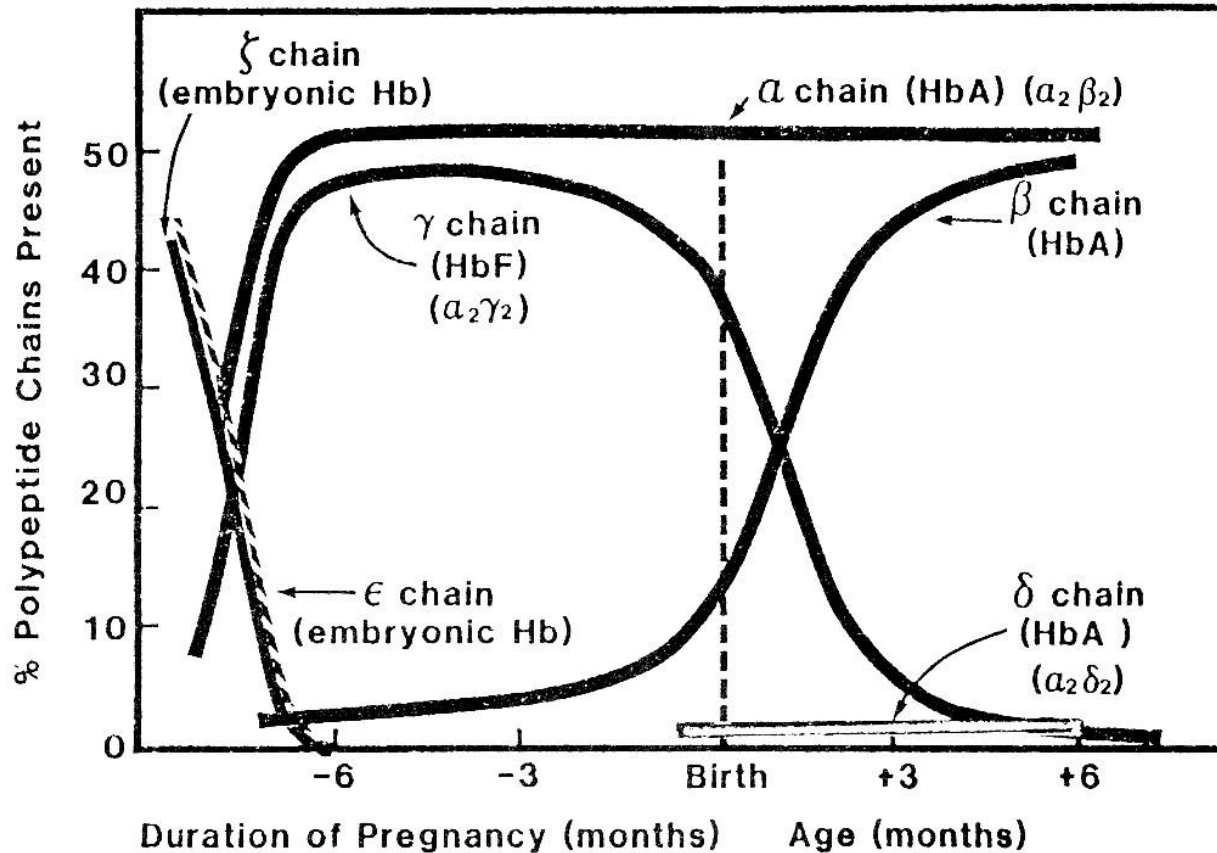
HEMATOPOIESIS



Tvorba buněk a Hb, vývoj krvetvorby



globinové řetězce:



clustry genů na 16. a 11 chromosomu

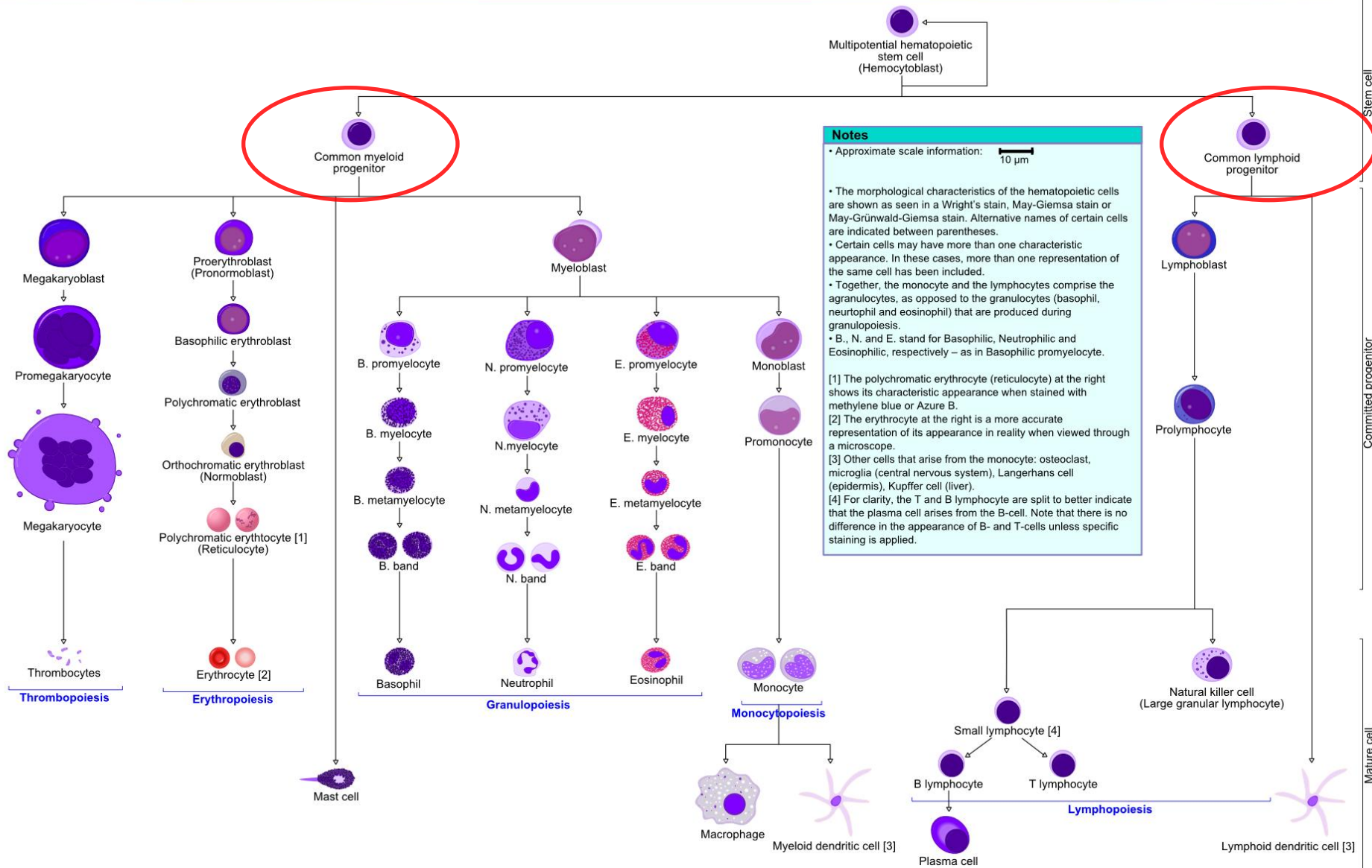
switching globinů: syntéza zeta a epsilon globinů (HbGower 1), následně exprese alfa a gama globinů = fetální HbF; u dospělého HbA a HbA2;

Hematopoiesis in humans

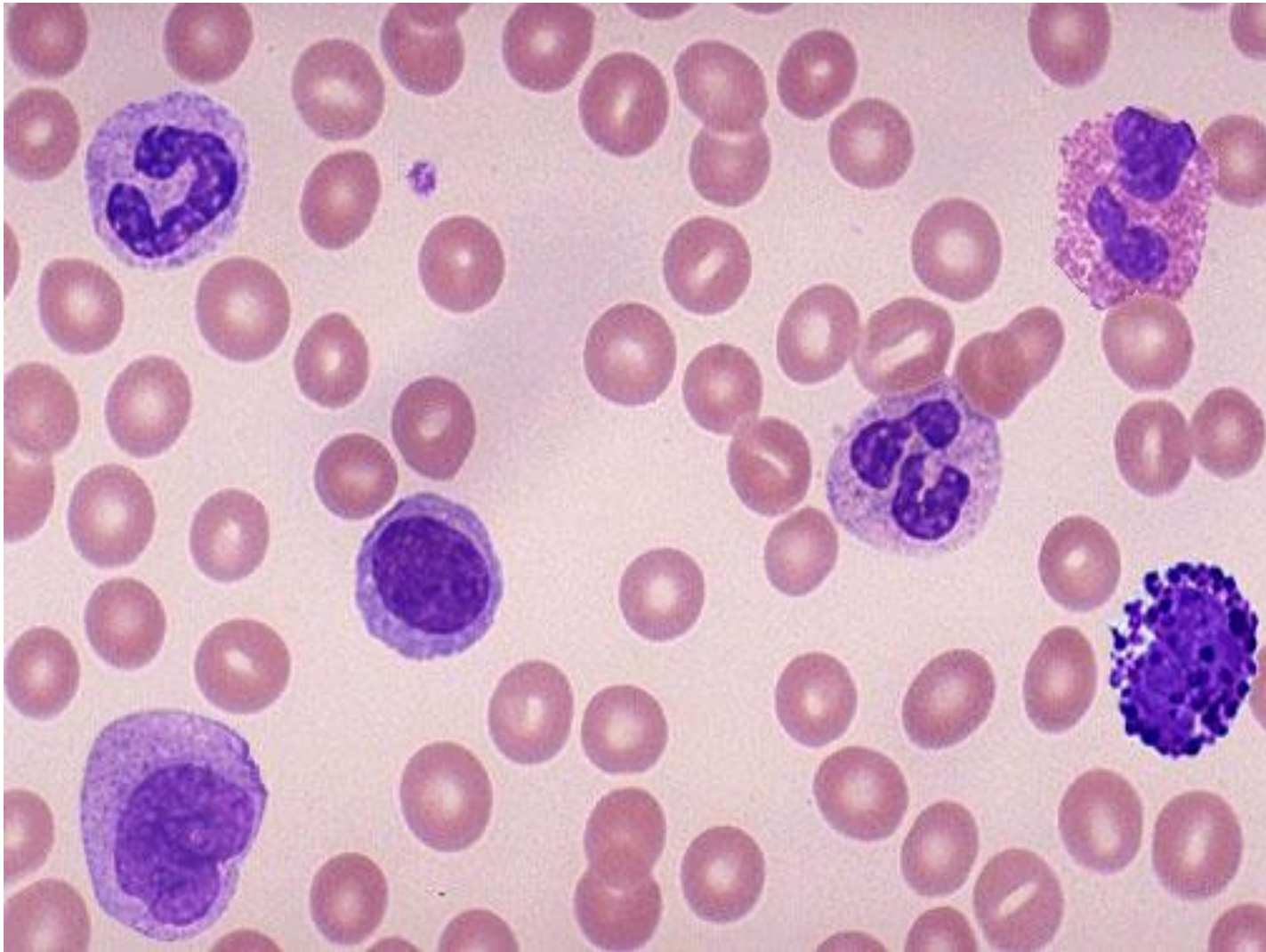
Bone marrow

Blood

Tissue



Nátěr periferní krve – přehledné barvení pro optické hodnocení

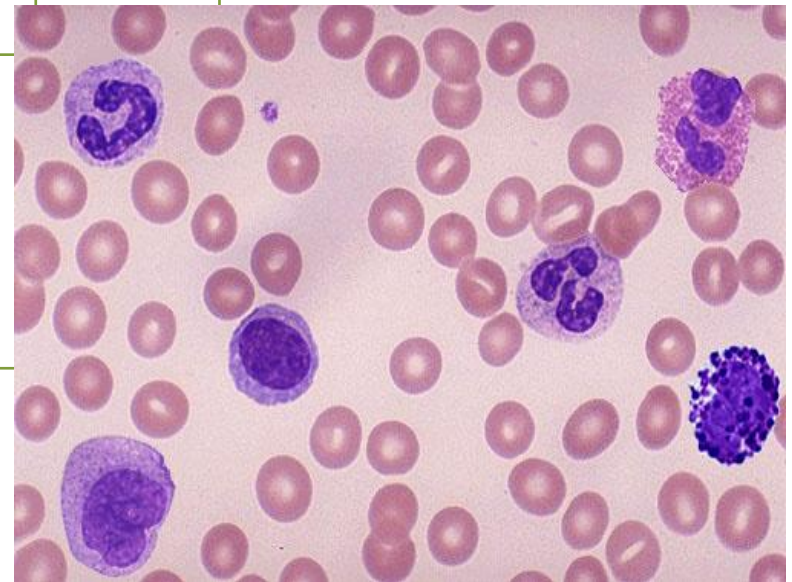


Fysiologické hodnoty periferního krevního obrazu **dospělých** – hodnocení analyzátořem :

Parametr	Jednotka	Muř	řena
Počet leukocytů (WBC)	$\times 10^9/l$	4,0 - 10,0	4,0 - 10,0
Počet erytrocytů (RBC)	$\times 10^{12}/l$	4,5 - 6,5	3,8 - 5,8
Hemoglobin (HGB)	g/l	130 - 170	120 - 160
Hematokrit (HCT)	1	0,40 - 0,54	0,35 - 0,47
Střední objem erytrocytů (MCV)	fl	76,0 - 97,0	
Obsah Hb v 1 erytrocytu (MCH)	pg	25,0 - 33,0	
Koncentrace Hb v ery. (MCHC)	g/l	320 - 370	
Distribuční říře erytrocytů (RDW)	%	11,6 - 15,2	
Počet trombocytů (PLT)	$\times 10^9/l$	140 - 440	
NEUTROFILY - relativní počet	1	0,34 - 0,73	
LYMFOCYTY - relativní počet	1	0,19 - 0,53	
MONOCYTY - relativní počet	1	0,02 - 0,14	
EOZINOFILY - relativní počet	1	0,01 - 0,07	
BAZOFILY - relativní počet	1	0,00 - 0,02	

Věkově podmíněné změny v bílé krevní řadě (leukocyty):

Diferenciální rozpočet – závislost na věku				
	Věk od - do	Referenční meze		
Lymfocyty	0 dní - 1 den	0,20	0,35	
	1 den - 1 týden	0,35	0,45	
	1 týden - 1 rok	0,50	0,75	
	1 rok - 6 let	0,40	0,70	
Monocyty	0 dní - 1 měsíc	0,00	0,14	
	1 měsíc - 6 let	0,01	0,10	
Granulocyty	0 dní - 1 den	0,45	0,75	
	1 den - 1 týden	0,30	0,55	
	1 týden - 4 roky	0,20	0,40	
	4 roky - 6 let	0,20	0,50	



K zapamatování:

relativní lymfocytosa malých dětí

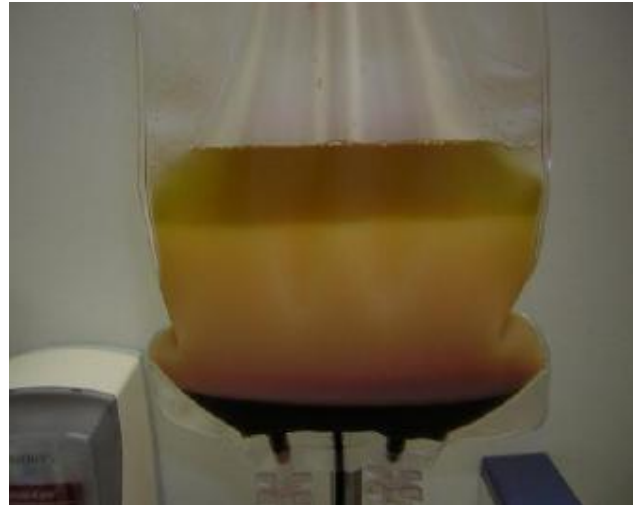
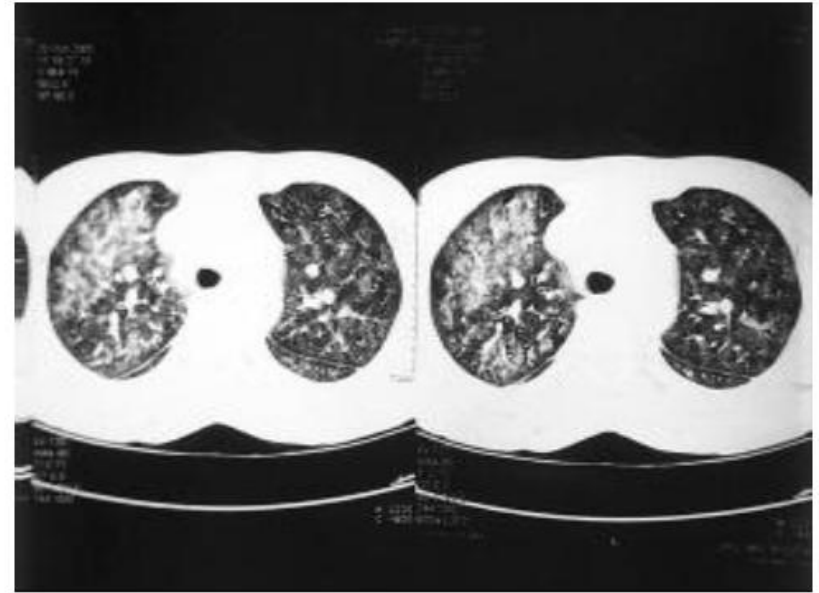
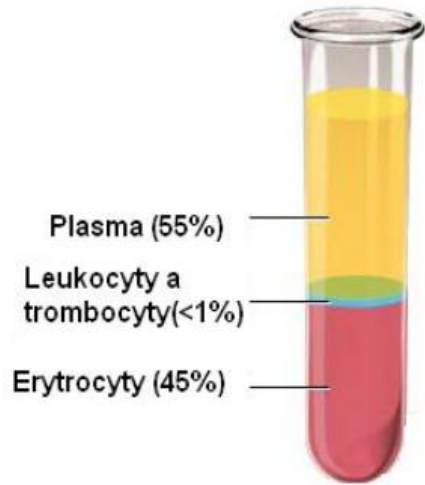
Věkově podmíněné změny v červené krevní řadě (erythrocyty):

Age	Hemoglobin (g/dL)		Hematocrit (%)		Red Cell Count ($10^{12}/L$)		MCV (fL)		MCH (pg)		MCHC (g/dL)	
	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD
Birth (cord blood)	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30
1 to 3 days (capillary)	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95	34	31	33	29
1 week	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28
2 weeks	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28
1 month	14.0	10.0	43	31	4.2	3.0	104	85	34	28	33	29
2 months	11.5	9.0	35	28	3.8	2.7	96	77	30	26	33	29
3 to 6 months	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74	30	25	33	30
0.5 to 2 years	12.0	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70	27	23	33	30
2 to 6 years	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75	27	24	34	31
6 to 12 years	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77	29	25	34	31
12 to 18 years												
Female	14.0	12.0	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31
Male	14.5	13.0	43	37	4.9	4.5	88	78	30	25	34	31
18 to 49 years												
Female	14.0	12.0	41	36	4.6	4.0	90	80	30	26	34	31
Male	15.5	13.5	47	41	5.2	4.5	90	80	30	26	34	31

*These data have been compiled from several sources. Emphasis is given to studies employing electronic counters and to the selection of populations that are likely to exclude individuals with iron deficiency. The mean ± 2 SD can be expected to include 95% of the observations in a normal population.

From Dallman PR: In Rudolph A (ed): Pediatrics, 16th ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1977, p. 1111.

Hyperleukocytosa



Nomenklatura změn počtu buněk v krevním obraze:

Buněčný typ	Vzestup	Pokles
Erytrocyty	<u>polyglobulie</u> / <u>polycytémie</u> sek. erythrocytosa	<u>anémie</u>
Leukocyty	<u>leukocytóza</u>	<u>leukopenie</u>
lymfocyty	<u>lymfocytóza</u>	<u>lymfocytopenie</u>
granulocyty	<u>granulocytóza</u>	<u>granulocytopenie</u> až <u>agranulocytóza</u>
neutrofily	<u>neutrofilie</u>	<u>neutropenie</u>
eozinofily	<u>eozinofilie</u>	<u>eozinopenie</u>
Trombocyty	<u>trombocytóza</u>	<u>trombocytopenie</u>
Všechny řady	–	<u>pancytopenie</u>

Hematoonkologie

Heterogenní skupina maligních chorob postihující hematopoetický systém

Vznikají maligní transformací kmenové hematopoetické buňky



Odchylná hematopoetická proliferace a maturace buněk a/nebo apoptosy

Řada podskupin s různým buněčným původem, klinickým a laboratorním nálezem

Leukemie

AKUTNÍ (AL)

Akutní lymfoblastická leukémie (ALL) 1,2 / 100 tis., děti; > 60 let

Akutní myeloidní leukémie (AML)

2-4 / 100 tis; > 65 let incidence 15 / 100 tis.

- Prudký nástup příznaků
- Rychlý průběh onemocnění

CHRONICKÉ

Chronická B-lymfocytární leukémie (CLL) 5,8 / 100 tis.

medián věku při dg 72 let; 70 % náhodný záchyt

Chronická myeloidní leukémie 0,6-2 / 100 tis. (**myeloproliferativní onemocnění, MPO, základní porucha je u MPO v aktivaci tyrozinových kináz, translokací nebo bodovou mutací = stimulována proliferace**)

- Fáze chronická
- Fáze akcelerace
- Fáze blastická

Poznámka: existují i AL

- bifenotypické (hybridní) = blasty nesou znaky lymfoidní i myeloidní
- bilineární = se dvěmi populacemi blastů

Myeloproliferace: v počátku myeloproliferativních chorob dochází ke **značnému** **zmnožení krevních elementů jedné řady** a současně většinou k méně výraznému zmnožení krevních buněk dalších řad; na rozdíl od **akutních leukémií**, kde dominují blasty (hiatus leukemicus)

Tab. 40.1. Přehled FAB a WHO klasifikace myeloproliferativních chorob

FAB klasifikace myeloproliferativních chorob (1995)	WHO klasifikace myeloproliferativních chorob (1999, 2001, 2008)
<ul style="list-style-type: none"> • Chronická myeloidní leukémie • Polycythaemia vera • Esenciální trombocytémie • Primární myelofibróza 	<ul style="list-style-type: none"> • Chronická myeloidní leukémie Ph¹ chromosom [t (9;22)(q34;q11), BCR/ABL] pozitivní (<i>chronic myelogenous leukaemia, Philadelphia chromosome [t (9;22)(q34;q11), BCR/ABL] positive</i>) • Chronická granulocytární (neutrofilní) leukémie (<i>chronic neutrophilic leukaemia</i>) • Chronická eozinofilní leukémie a hypereozinofilní syndrom (<i>chronic eosinophilic leukaemia and the hypereosinophilic syndrome</i>) • Chronická primární (idiopatická) myelofibróza (<i>chronic idiopathic myelofibrosis</i>) • Pravá polycytémie (<i>polycythaemia vera</i>) • Esenciální trombocytémie (<i>essential thrombocythaemia</i>) • Chronická myeloproliferativní choroba, neklasifikovaná (<i>chronic myeloproliferative disease, unclassifiable</i>)
	<p>Myelodysplastické/myeloproliferativní choroby (<i>Myelodysplastic/Myeloproliferative diseases</i>)</p> <p>Chronická myelomonocytární leukémie (<i>chronic myelomonocytic leukaemia</i>) Atypická chronická myeloidní leukémie (<i>atypical chronic myeloid leukaemia</i>) Juvenilní myelomonocytární leukémie (<i>juvenile myelomonocytic leukaemia</i>) Neklasifikovatelná myelodysplastická/myeloproliferativní choroba (<i>myelodysplastic/myeloproliferative disease, unclassifiable</i>)</p>

AL – etiopatogeneza:

vznikají zástavou diferenciaci prekurzoru v KD, který neztrácí nebo posiluje schopnost proliferace

Menší část případů souvisí s genetickou predispozicí

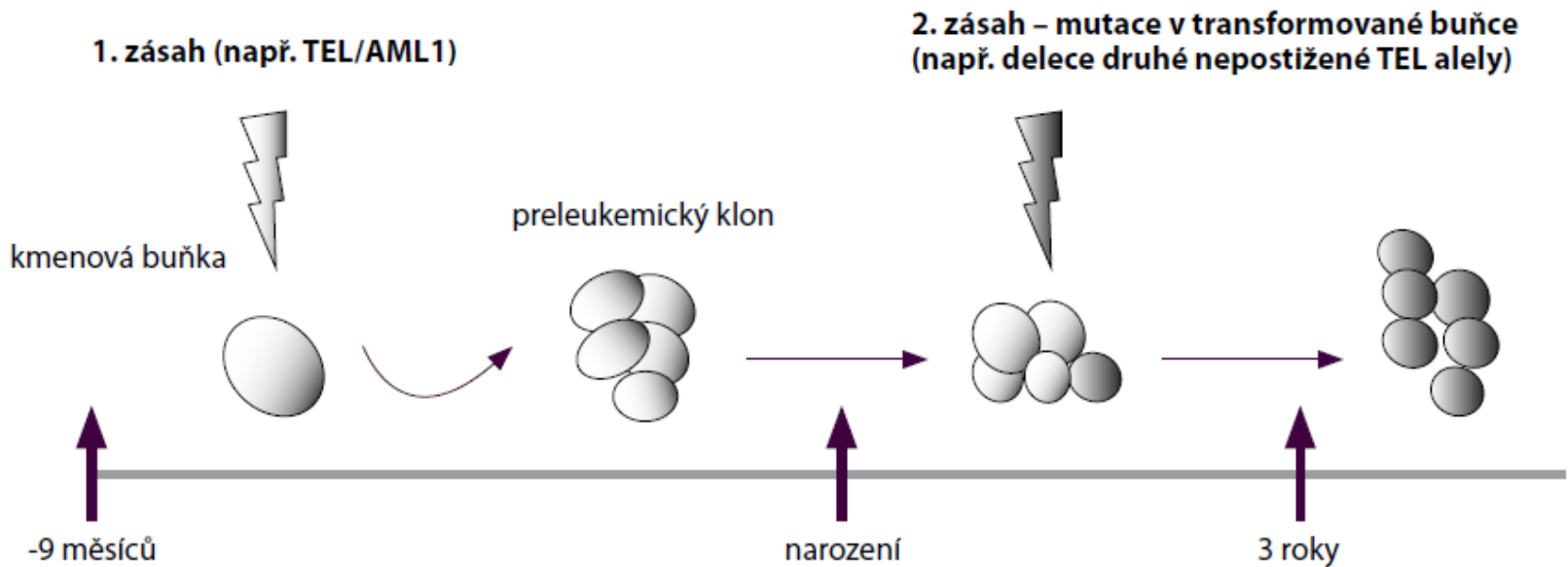
vrozené poruchy chrom. výbavy např. Downův sy, syndromy chromozomální instability (Fanconiho anémie, ataxie teleangiektazie, Nijmegen breakage sy), vrozené poruchy obranyschopnosti (Wiskott-Aldrich sy, kombinované imunodeficiencie)

expozice kancerogenům (především AML) : ionizační záření, inhibitory topoizomerázy II ... sekundární AML, většinou se vyvíjejí cestou tzv. myelodysplastického syndromu (delece chrom. 5, 7, 11q)

teorie dvou zásahů u dětských AL (ALL) 1. prenatálně, 2. nejčastěji důsledkem běžných virových infekcí (mezi 2. a 5. rokem věku je nezralý imunitní systém zatěžován častými) vir. infekty - nejčastější výskyt dětských ALL)

fúzní geny (zlomy a následné fúze 2 genů) – jejich proteinové produkty mění proliferaci a diferenciaci buňky

teorie dvou zásahů u dětských AL



AL – klinické příznaky

- **nespecifické**, často z plného zdraví
- únava, zhoršení spánku/ospalost, nechutenství, úbytek na váze, bledost, horečka, na ATB pomalu nebo vůbec reagující infekce, opakující se infekce, mukositis
- **„leukemická trias“** – hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, krvácivé projevy na kůži a sliznicích
- u 1/3 **bolesti kostí a kloubů** (zvláště DKK), – v diff dg revmatoidní artritida – th kortikoidy !!!
- **postižení CNS** – sy intrakraniální hypertenze, strabismus, diplopie, obrna n. VII
- **mediastinální masa** (T-ALL) – dyspnoe, kašel, sy HDŽ
- **testes** – nebolestivé zvětšení varlat (většinou u relapsů)
- **„leukemia cutis“** – tmavě modré, podkožní, nad niveau vystupující infiltráty (kongenitální a kojenecké leukémie)
- hyperviskózní sy při hyperleukocytoze (leukostaza) – CNS, plíce, priapismus

Leukemia cutis



Rozdělení ALL

1) dle morfologie (FAB klasifikace), bez prognostického významu, historické :

- L1 (70-80%)
- L2 (20-25%) – u T-ALL
- L3 (2%) – zralá B-ALL

2) dle imunofenotypu

Tab. 38.1. Imunologické dělení akutní lymfoblastické leukémie (Beneová a kol., 1995).

B-linie	Všechny B-ALL jsou CD 19+ a/nebo CD79a+ a/nebo CD22+	
B-I	Pro-B	Bez exprese jiných znaků než jsou výše uvedené
B-II	Common	Znaky B linie plus CD10+ (CALLA+)
B-III	Pre-B	Znaky B linie plus cytoplazmatické IgM+
B-IV	Mature	Znaky B linie plus cytoplazmatické nebo povrchové κ nebo λ
T-linie	Všechny T-ALL jsou cytoplazmatické nebo povrchové CD3+	
T-I	Pro-T	Navíc CD7+
T-II	Pre-T	Navíc CD2+ a/nebo CD5+ a/nebo CD8+ či CD4+
T-III	Cortical, thymic	Navíc CD1a+
T-IV	Mature	Povrchové CD3+, CD1a– a TCR α/β + nebo TCR γ/δ delta+

3) dle genetických abnormalit - ALL dětského věku

Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update
 Ching-Hon Pui, William L. Carroll, Soheil Meshinchi, and Robert J. Arceci

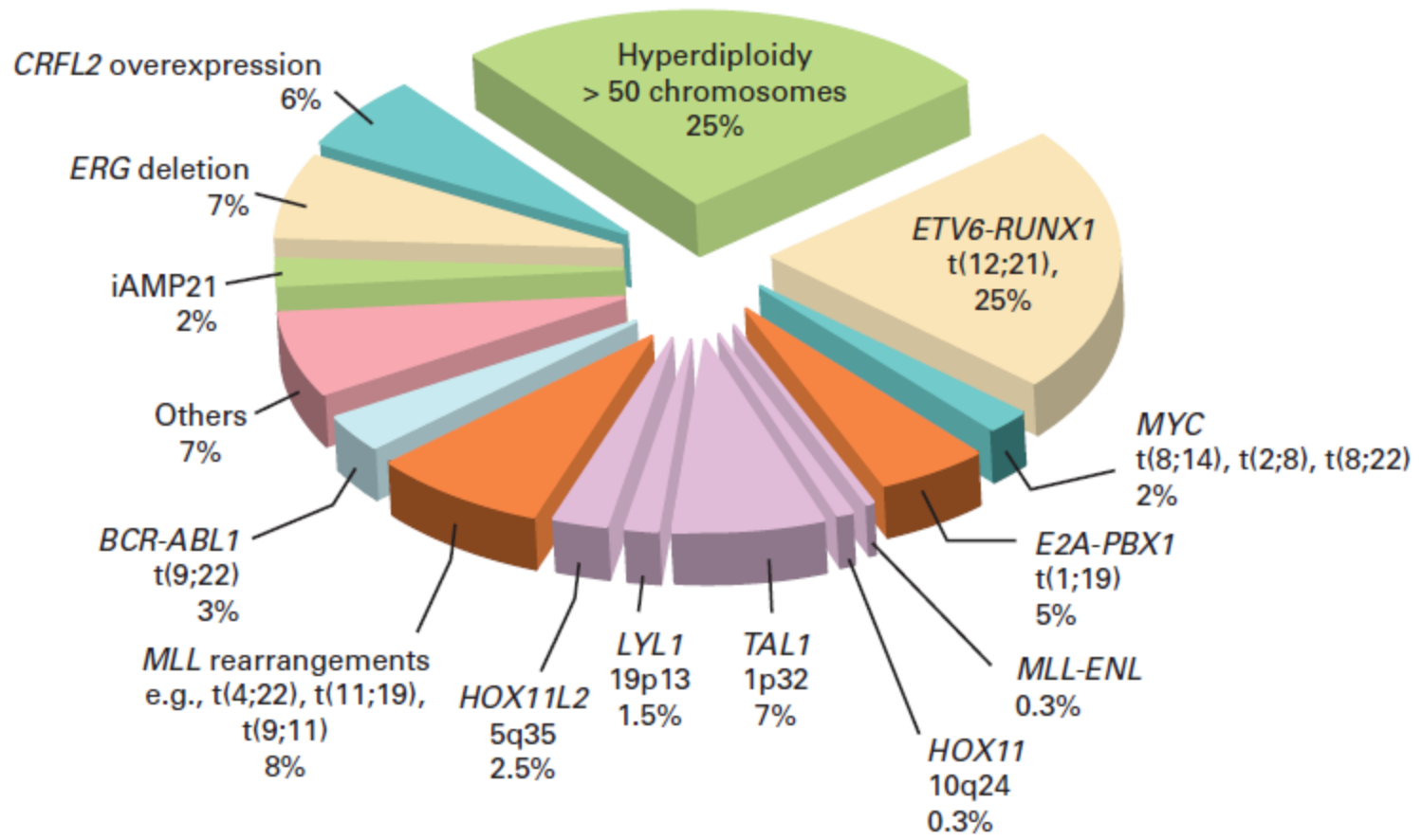


Table 3. Characteristics and Clinical Outcomes of Selected Subtypes of Childhood ALL

Subtype	Frequency (%)	Clinical Implication	Estimated 5-Year Event-Free Survival (%)	Data Source (first author)
B-cell precursor				
Hyperdiploidy > 50	20-30	Excellent prognosis with antimetabolite-based therapy	85-95	Pui ^{10,31}
t(12;21)(p13;q22) <i>ETV6-RUNX1</i>	15-25	Expression of myeloid-associated antigens CD13 and CD33; excellent prognosis with intensive asparaginase therapy	80-95	Pui ^{10,31}
Trisomies 4 and 10	20-25	Excellent prognosis with antimetabolite therapy	85-90	Salzer ³⁵
t(1;19)(q23;p13) <i>TCF3-PBX1</i>	2-6	Increased incidence in blacks; excellent prognosis with high-dose methotrexate treatment; increased risk of CNS relapse in some studies	80-85	Pui ^{10,31}
Intrachromosomal amplification of chromosome 21	2-3	More common in older children and adolescents; poor prognosis; benefit from intensive induction and early re-intensification therapy	30-40	Attarbaschi ³⁶
t(4;11)(q21;q23) <i>MLL-AF4</i>	1-2	Poor prognosis and predominance in infancy, especially those < 6 months of age; overexpression of <i>FLT3</i>	30-40	Pui ^{10,31}
t(9;22)(q34;q11.2) <i>BCR-ABL1</i>	2-4	Imatinib plus intensive chemotherapy improve early treatment outcome	80-90 at 3 years	Schultz ³⁷
t(8;14)(q23;q32.3)	2	Favorable prognosis with short-term intensive therapy with high-dose methotrexate, cytarabine, and cyclophosphamide	75-85	Pui ³⁸
Hypodiploidy < 44 chromosomes	1-2	Poor prognosis	35-40	Nachman ³⁹
<i>CRLF2</i> overexpression	6-7	Poor prognosis; common in patients with Down syndrome (55%)	?	Mullighan, ⁴⁰ Cario, ⁴¹ Harvey ⁴²
T-cell				
<i>TAL/LMO</i> rearrangement	15-30	Good prognosis in some studies; potentially responsive to histone deacetylase inhibitor	?	Meijerink ⁴³
<i>HOX11</i> rearrangement	7-8	Good prognosis	?	Meijerink ⁴³
<i>HOX11L2 (TLX3)</i> rearrangement	20-24	Poor prognosis in some studies	?	Meijerink ⁴³
<i>HOXA</i> rearrangement	4-5	Poor prognosis; potentially sensitive to histone H3K79 methyltransferases inhibitor	?	Meijerink ⁴³
<i>NUP214-ABL1</i>	6	Sensitive to tyrosine kinase inhibitor	~50 (survival)	Graux ⁴⁴
<i>MLL-ENL</i>	2-3	Favorable prognosis	80-90	Pui ³¹
Early T-cell precursor	12	Poor prognosis; expressed myeloid or stem-cell markers	30-35	Coustan-Smith ⁴⁵

ALL - děti

Fenotyp leukémie	Chromozomální aberace	gen	Výskyt	Prognóza dle protokolu léčby – 5–ti letý EFS BFM 90 St. Jude 91	
B–ALL, Burkitt–Type NHL	t (8;14)(q24;q32)	C–MYC	3%	88% (NHL BFM 86,90,95)	83,6%
	t (8;22)(q24;q11)	C–MYC	3%		
	t (2;8)(p12;q24)	IgK	3%		
Ph1– pozitivní ALL	t (9;22)(q34;q11)	BCR/ABL	3%	33%	26,8%
Pre–B–ALL	t (1;19)(q23;p13)	E2A/PBX1	5%	93%	89,5%
T–ALL	t (11;14)(p13;q11)	TTG1/TTG2	5–10%		68,6%
T–ALL	t (1;14)(p32;q11)	TAL1/SCL/TCL5			
pro B –ALL	t (4;11)(q21;q23)	AF4/MLL	4%	30%	26,7%
common ALL	t (12;21)(p13;q22)	TEL/AML1	22%	95%	87,5%
Common ALL	hyperploidní > 50		25%	86%	88,3%
Proměnlivé jsou translokace a delece 12. chromozómu					
DNA–aneuploidie se vyskytuje u 40% dětských ALL					

ALL- dospělí

Tab. 38.4. Prognostické skupiny ALL

Standardní riziko (musí být splněna všechna kritéria)	kompletní remise do 3 týdnů od zahájení terapie, leukocyty < 30 000/ μ l v případě B-prekurzorové ALL, leukocyty < 100 000/ μ l v případě T-ALL, ne pre/pro T- nebo pre/pro B-ALL ne t(9;22) nebo bcr-abl pozitivita, ne t(4;11) nebo ALL1-AF4 pozitivita
Vysoké riziko (stačí jedno kritérium)	kompletní remise po 3 týdnech od zahájení terapie, leukocyty > 30 000/ μ l v případě B-prekurzorové ALL, leukocyty > 100 000/ μ l v případě T-ALL, pre/pro T- nebo pre/pro B-ALL, t(4;11) nebo ALL1-AF4 pozitivita
Velmi vysoké riziko	t(9;22) nebo bcr-abl pozitivita

Na rozdíl od dětí, kde dlouhodobě přežívá v remisi přes 80 % pacientů s ALL, lze u dospělých dosáhnout dlouhodobé remise jen u 30–50 % nemocných;

Vedle cytogenetických změn je dalším nezávislým prognostickým parametrem ALL věk. U pacientů starších než 50 let věku jsou výsledky léčby podstatně horší.

Alogenní transplantace KD se provádí po ukončení konsolidační léčby u ALL vysokého nebo velmi vysokého rizika v dobrém celkovém stavu

Diagnostika AL

- anamnéza a klinické příznaky
- **KO+diff+mikroskopické** vyšetření nátěru
- **vyšetření aspirátu kostní dřeně**
 - morfologické a cytochemické vyšetření
 - imunofenotypické vyšetření - průtoková cytometrie – panel monoklonálních PI proti nejčastějším povrch. antigenům blastů
 - cytogenetické vyšetření
 - molekulárně genetické vyšetření (fúzní geny) – sledování MRD
- biochemie (kyselina močová, K, P – tumor lysis syndrom?) , koagulace
- vyšetření mozkomíšního moku
- RTG s+p, UZ břicha a testes, MRI mozku, oční, kardiologie, neurologie

Léčba ALL– historie

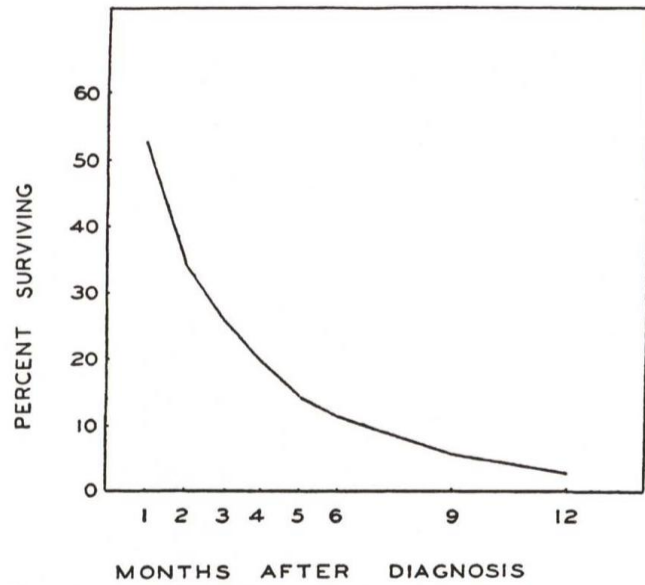
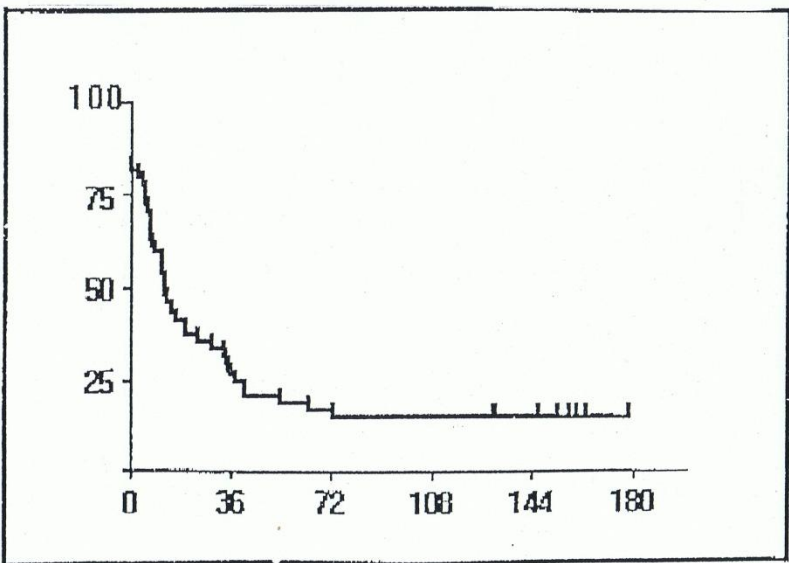


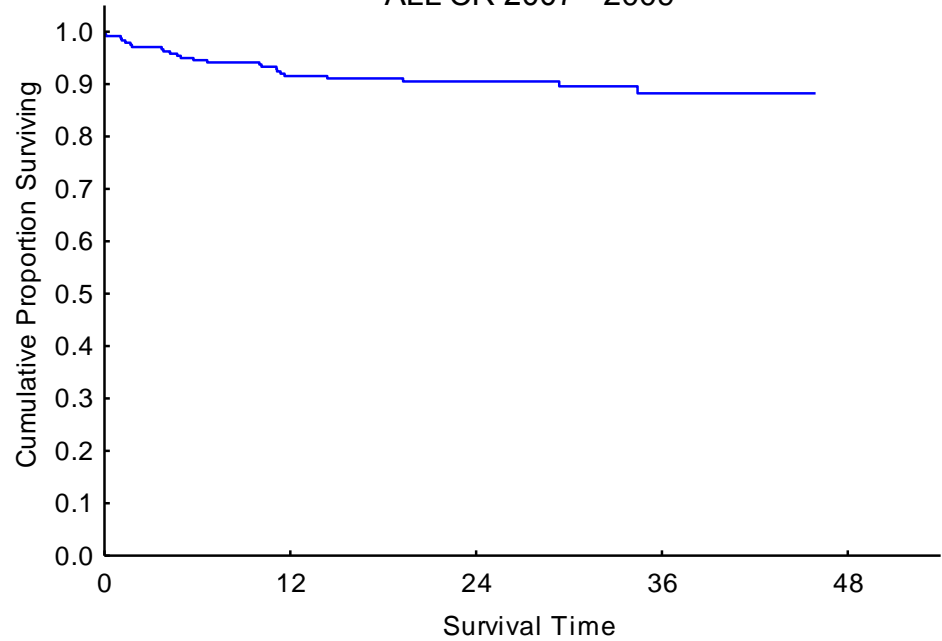
FIG. 1.—Percentage of patients with acute leukemia surviving for various periods after diagnosis, Brooklyn, 1943–52.

MacMahon and Forman - Blood 12:683–693, 1957

Akutní lymfoblastická leukémie – Ostrava – 1981 – 1985.
EFS 14,8 % (n – 54)



ALL ČR 2007 - 2009



Léčba ALL– historie

počátek 60. let – 100% úmrtnost

polovina 60. let – kombinovaná CHT (VCR, Prednison,

6-MP, MTX) - 90% dětí hematolog. remise, relaps velmi časně

počátek 70. let – velmi intenzivní kombinovaná CHT (indukce

+ reindukce) a profylaxe CNS (ozáření krania a i.th. MTX) – 50%

počátek 80. let – rozdělení do rizikových skupin

90. léta – individualizace léčby dle časně léčebné odpovědi

Léčba ALL dětí - současnost

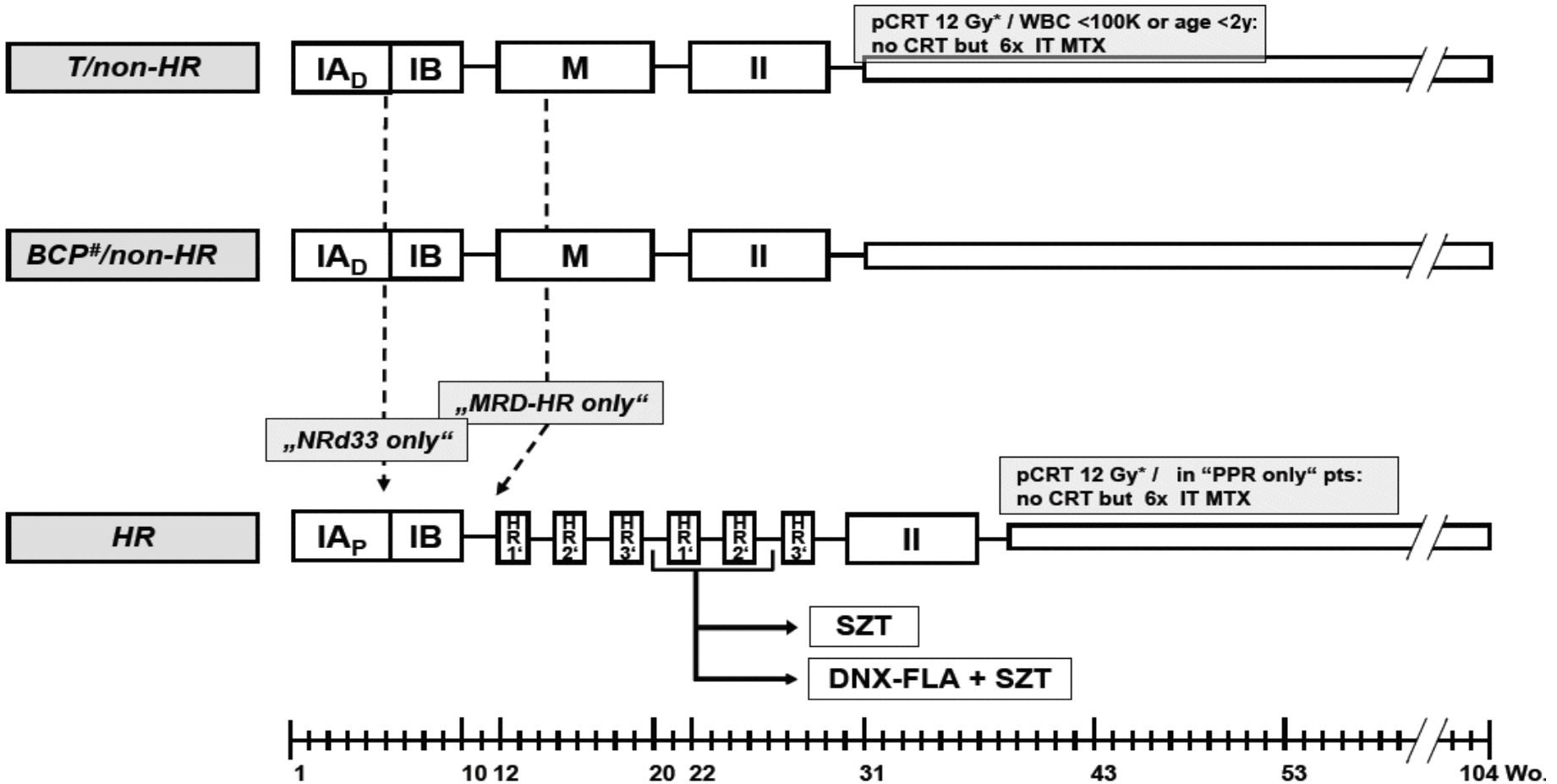
- **standardizované protokoly** (BFM skupina)
 - Polychemoterapie – kortikoidy, alkylancia (cyclophosphamide), antracykliny (daunorubicin, doxorubicin) , analoga (6MP, TG), antimetabolity (metotrexát) , asparagináza, inhibitory topo II (etoposid)
 - Ph1+, BCR/ABL – TKI imatinib, případně dasatinib
-
- * individualizace léčby dle hladiny MRN/MRD v určitých časových bodech th
 - * rozdělení do **rizikových skupin** (SR/IR, HR)
 - * děti SR/IR léčba kontinuální, s minimálními přestávkami
 - * děti HR – rotace krátkých, velmi intenzivních bloků
 - * celková doba th je 2 roky, z toho intenzivní cca th 8 měsíců, udržovací th (p.o.)
 - * **4 fáze** : **indukce** – kortikoidní předfáze + měsíc CHT, remise u 98%
 - konsolidace** – několik měsíců
 - pozdní intenzifikace (reindukce)** – cca 6 měsíců od dg
 - udržovací léčba**
 - * **prevence leukemické infiltrace CNS** – i.th. MTX, někteří ozáření neurokrania v rámci udržovací terapie
 - * **podpůrná terapie** (ATB, antimykotika, antivirotika, imunogloboliny, růstové faktory, parenterální výživa, CVK)
 - * **tranplantace kostní dřeně** – v přísně indikovaných případech
 - * **vyléčení v 80% (SR více jak 90%, HR 45%)**

Prognostické faktory ALL u dětí

- **věk** v době dg (horší prognosa u kojenců a dětí nad 10 let)
- **pohlaví** (chlapci horší prognosa)
- **iniciální počet leukocytů**
- T-ALL horší prognosa
- imunofenotypické charakteristiky blastů (cALL lepší než zralá B)
- **molekulárně genetické charakteristiky blastů**
 - t(9;22), t(4;11) horší prognosa, t(12;21) dobrá prognosa
- velikost hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, mediastin. masy
- iniciální infiltrace CNS
- **odpověď na léčbu**

Příklad léčebného protokolu: Interim AIEOP-BFM 2000

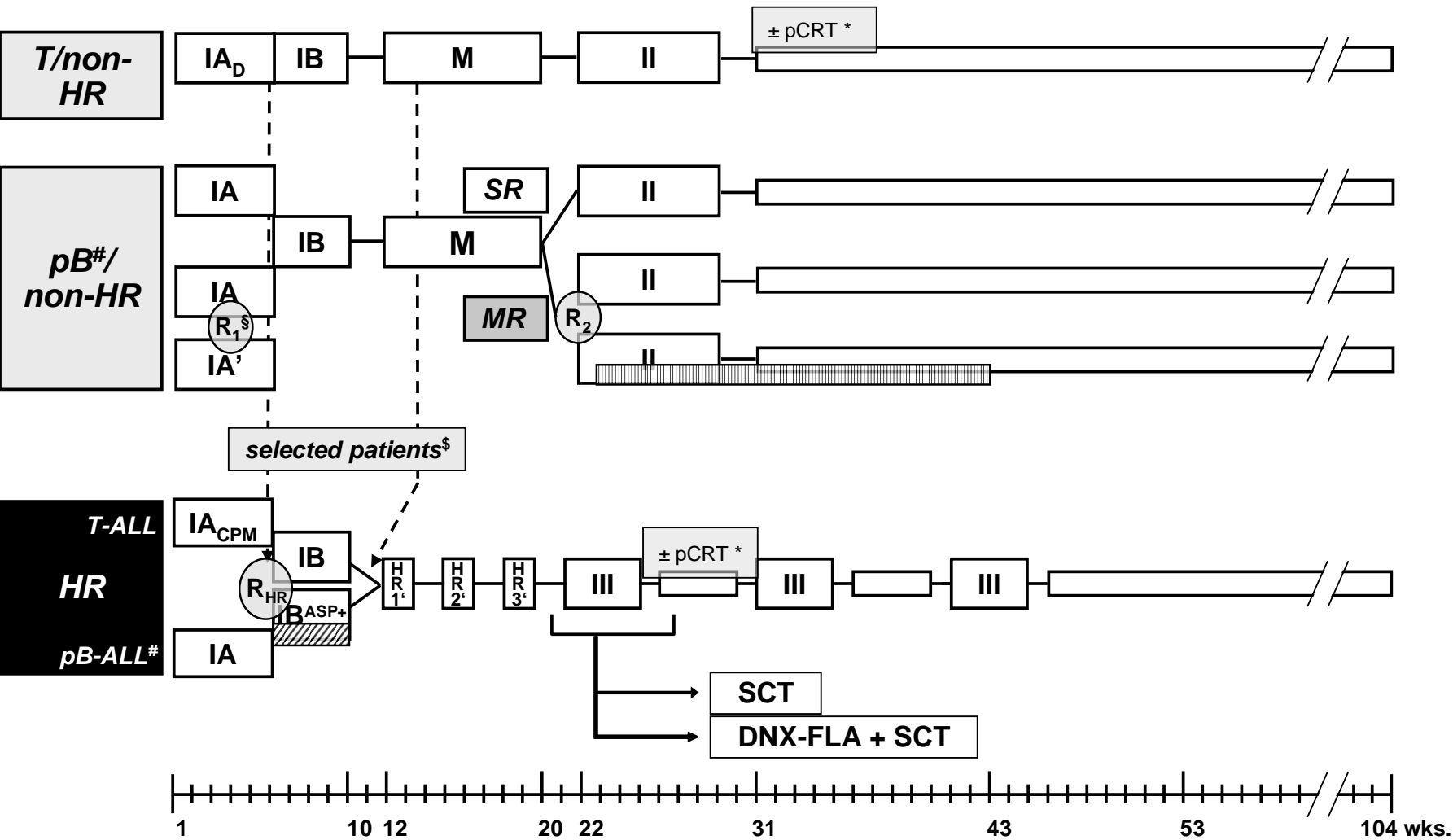
indukce -- konsolidace-- reindukce –udržovací léčba




or unknown immunphenotype

* all patients with initial CNS-disease (CNS 3) receive CRT with 12 Gy or 18 Gy (Dose age-dependent)

AIEOP-BFM ALL 2009



- | | | | |
|-------------------------|---|---|---|
| IA | Prot. IA (with Pred and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29) | IA_D | Prot. IA _D (with Dexa and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29) |
| IA' | Prot. IA' (with Pred and 2 DNR doses on day 8 and 15) | IB_{ASP+} | Prot. IB-ASP+ (with 4 x 2500 E PEG-L-ASP) |
| IA_{CPM} | Prot. IA _{CPM} (with Pred, 4 DNR doses and 1 dose CPM on day 10) |  | PEG-L-ASP given for 20 weeks |

or immunophenotype unknown

* pCRT 12 Gy if age ≥ 2 yrs / in selected subgroups no pCRT + 6x i.th. MTX / in patients with CNS disease (CNS 3) tCRT with 12 Gy or 18 Gy (dose age-adapted)

§ for eligibility for randomization see protocol

§ see protocol

6.3 Stratification

MRD= minimal residual disease

6.3.1 Basics of stratification

Stratification is based on biological criteria, treatment response and PCR/FCM MRD findings.

6.3.2 Definition of high-risk group

Patients meeting at least one of the following criteria qualify for treatment in the HR group:

Non-MRD-based criteria:

- Prednisone poor-response (for definition see section 4.1, page 22)
- No complete remission on day 33 (for definition of complete remission see section 4.2, page 22)
- Positivity for MLL/AF4 or t(4;11)
- Hypodiploidy (defined by <45 chromosomes and/or DNA index of <0.8, see also section 8.1.1.4)

MRD-based criteria:

- pB-ALL (or with unknown immunophenotype) with PCR-MRD-MR SER (for definition see section 4.5)
- PCR-MRD-HR (for definition see section 4.5)
- FCM-MRD in BM on day 15 $\geq 10\%$

6.3.3 Definition of standard-risk and medium-risk groups

Patients without any of the high-risk criteria are stratified by the PCR-/FCM-MRD results.

Risk group assignment depends first on the sensitivity of the PCR-MRD markers and availability of the two investigation time points.

Table A: Risk group assignment in non-HR patients by PCR-MRD, if at least one marker with a sensitivity of $\leq 10^{-4}$ is available.

		PCR-MRD TP2		
		neg	$10^{-4/5}$ or pos NQ ⁶	missing
PCR-MRD TP1	neg	SR	MR	See table C
	$10^{-4/5}$ or pos NQ	MR	MR	MR
	$\geq 10^{-3}$	MR	MR (only T-ALL ⁷)	MR
	missing	See table C	MR	See table C

Table B: Risk group assignment in non-HR patients by PCR-MRD, if no marker with a sensitivity of $\leq 10^{-4}$, but at least one marker with a sensitivity of 10^{-3} is available.

		PCR-MRD TP2		
		neg	pos NQ ⁸	missing
PCR-MRD TP1	neg	See table C	MR	See table C
	pos NQ	MR	MR	MR
	$\geq 10^{-3}$	MR	MR (only T-ALL ⁹)	MR
	missing	See table C	MR	See table C

Table C: Final risk group assignment in non-HR patients by FCM-MRD on day 15, if the PCR-MRD MRD results can not discriminate between SR and MR risk group.

FCM-MRD d15	Final risk group
<0.1%	SR
0.1 - <10%	MR
missing	MR

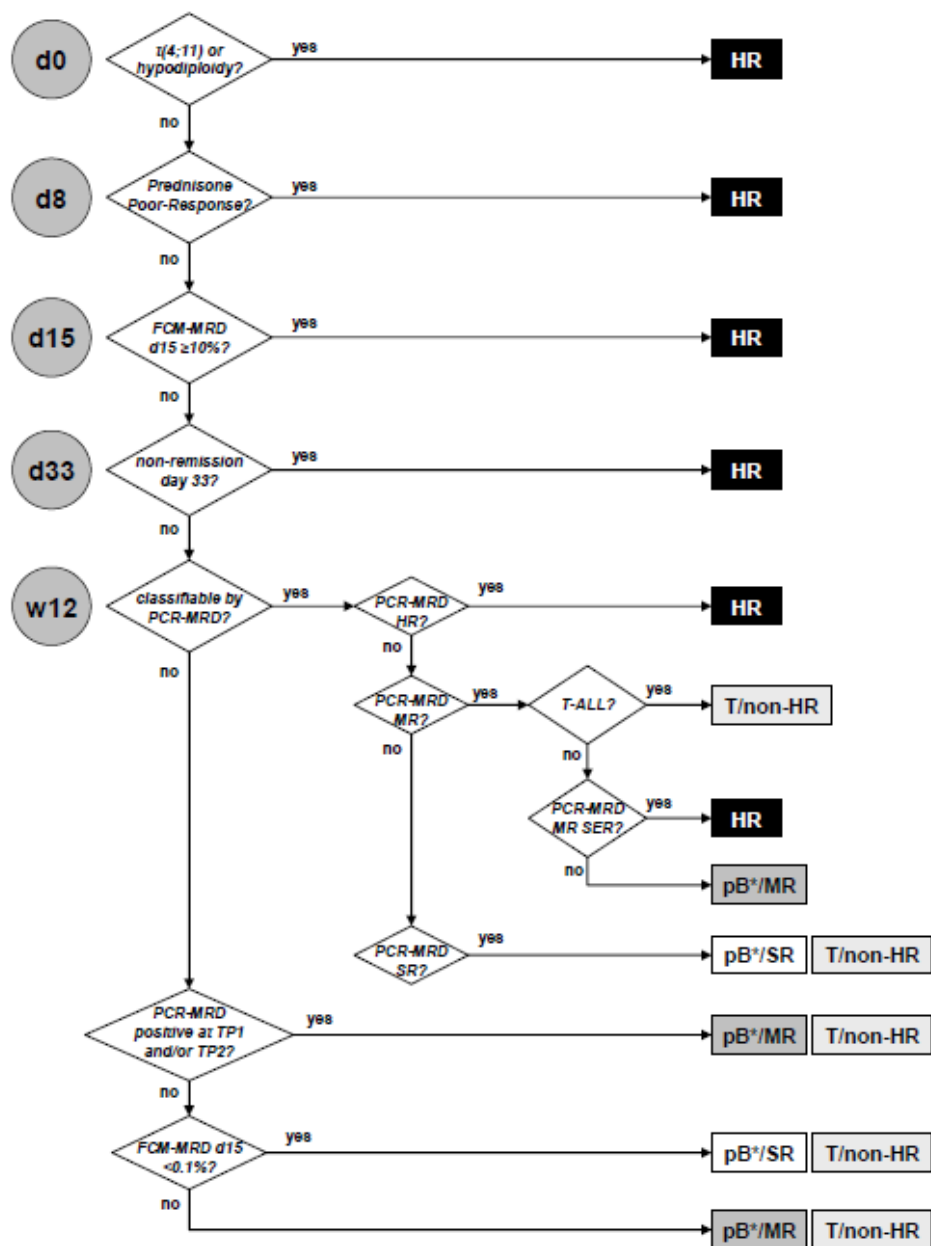
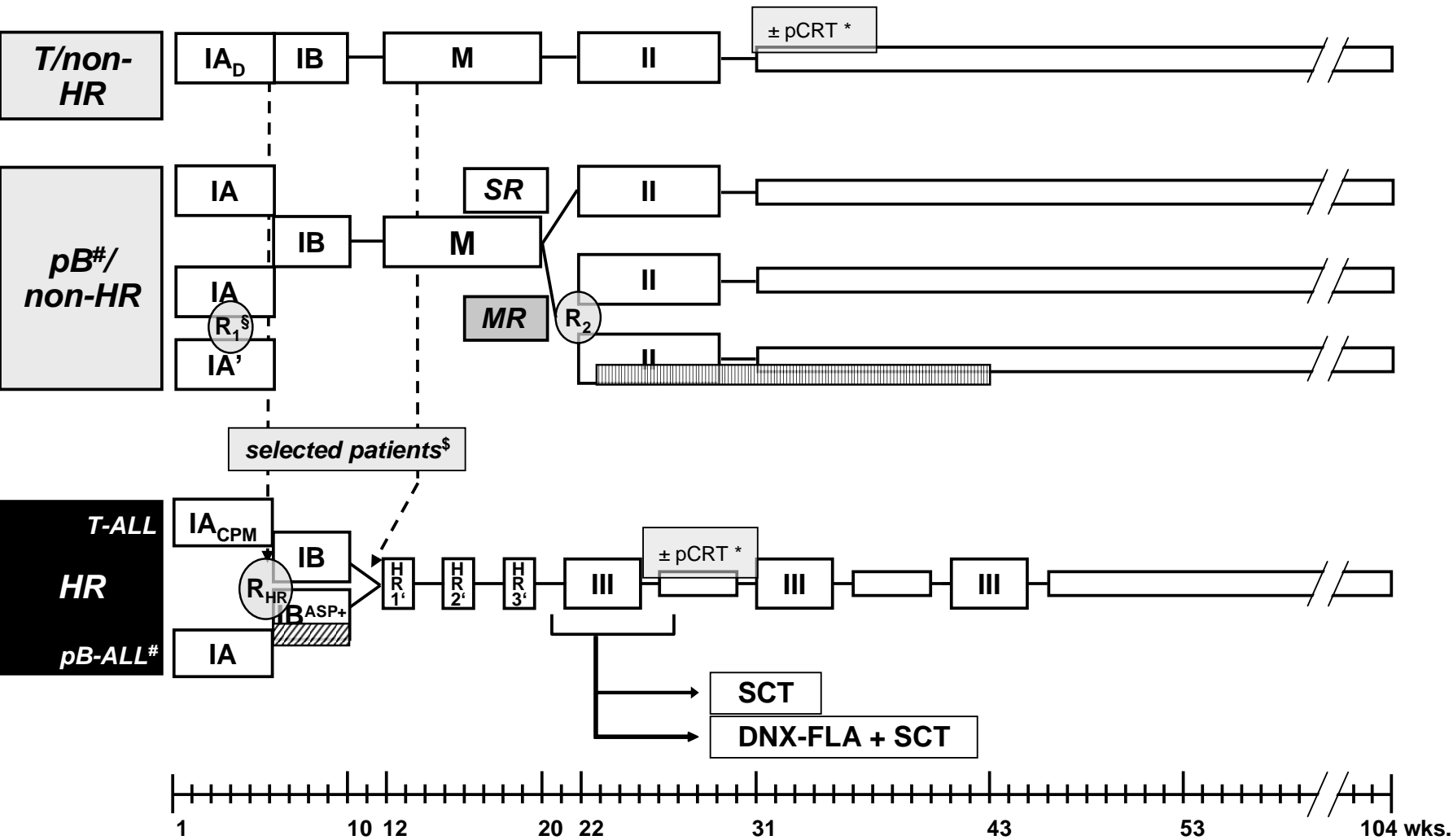



Figure 1 Flow-chart for identification of the treatment group (*or immunophenotype unknown)

AIEOP-BFM ALL 2009



- | | | | |
|-------------------------|---|---|---|
| IA | Prot. IA (with Pred and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29) | IA_D | Prot. IA _D (with Dexa and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29) |
| IA' | Prot. IA' (with Pred and 2 DNR doses on day 8 and 15) | IB-ASP+ | Prot. IB-ASP+ (with 4 x 2500 E PEG-L-ASP) |
| IA_{CPM} | Prot. IA _{CPM} (with Pred, 4 DNR doses and 1 dose CPM on day 10) |  | PEG-L-ASP given for 20 weeks |

or immunophenotype unknown

* pCRT 12 Gy if age ≥ 2 yrs / in selected subgroups no pCRT + 6x i.th. MTX / in patients with CNS disease (CNS 3) tCRT with 12 Gy or 18 Gy (dose age-adapted)

§ for eligibility for randomization see protocol

§ see protocol

Příklad : prvních 33 dnů léčby AL:1. část indukce

9.1 Protocol I

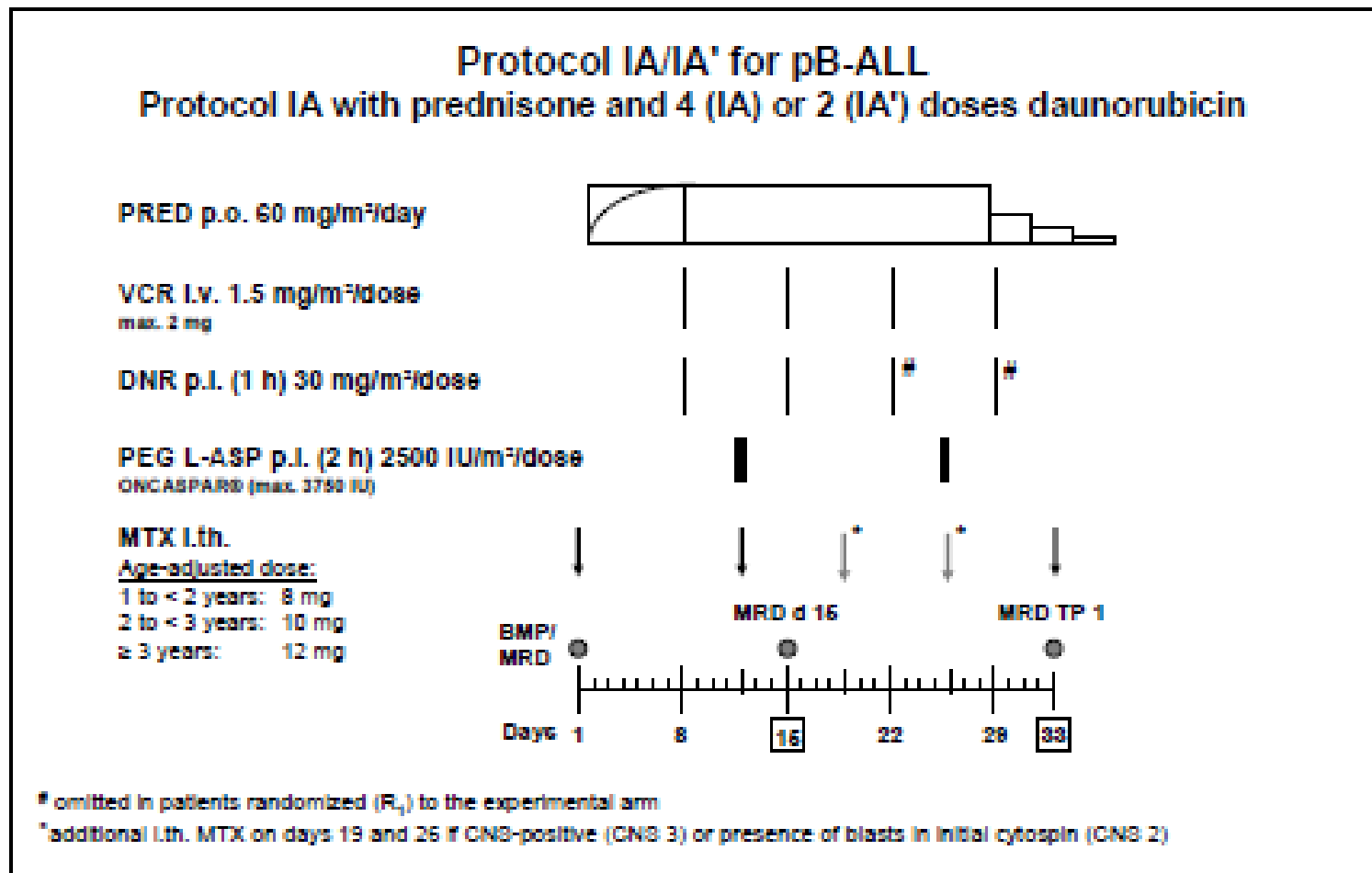
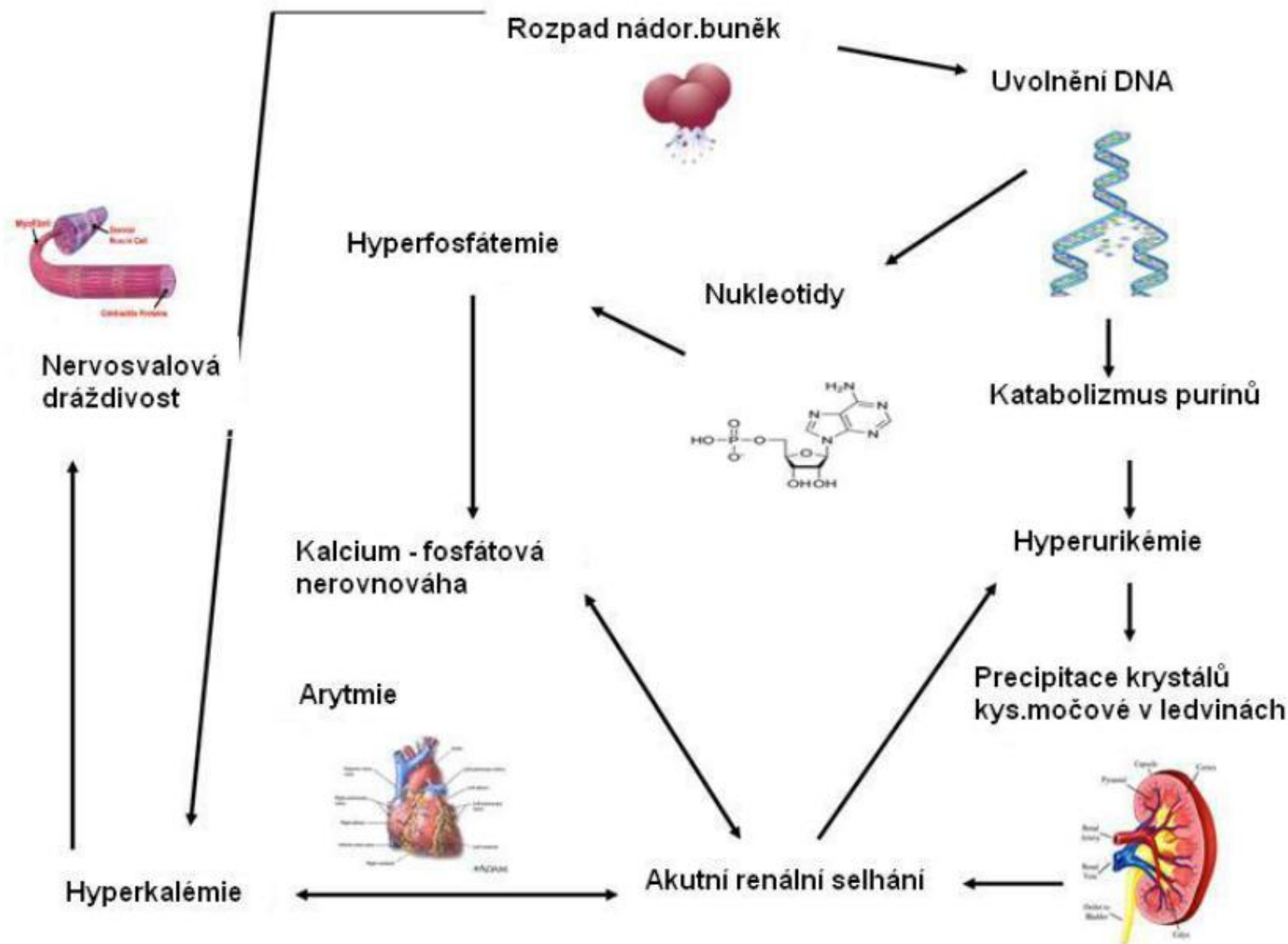


Figure 5 Treatment outline of Protocol IA/IA'. The element is applicable to all patients with pB-ALL, the steroid preparation is prednisone. According to randomization R₁, 2 (IA') vs 4 (IA) doses of daunorubicin are given.

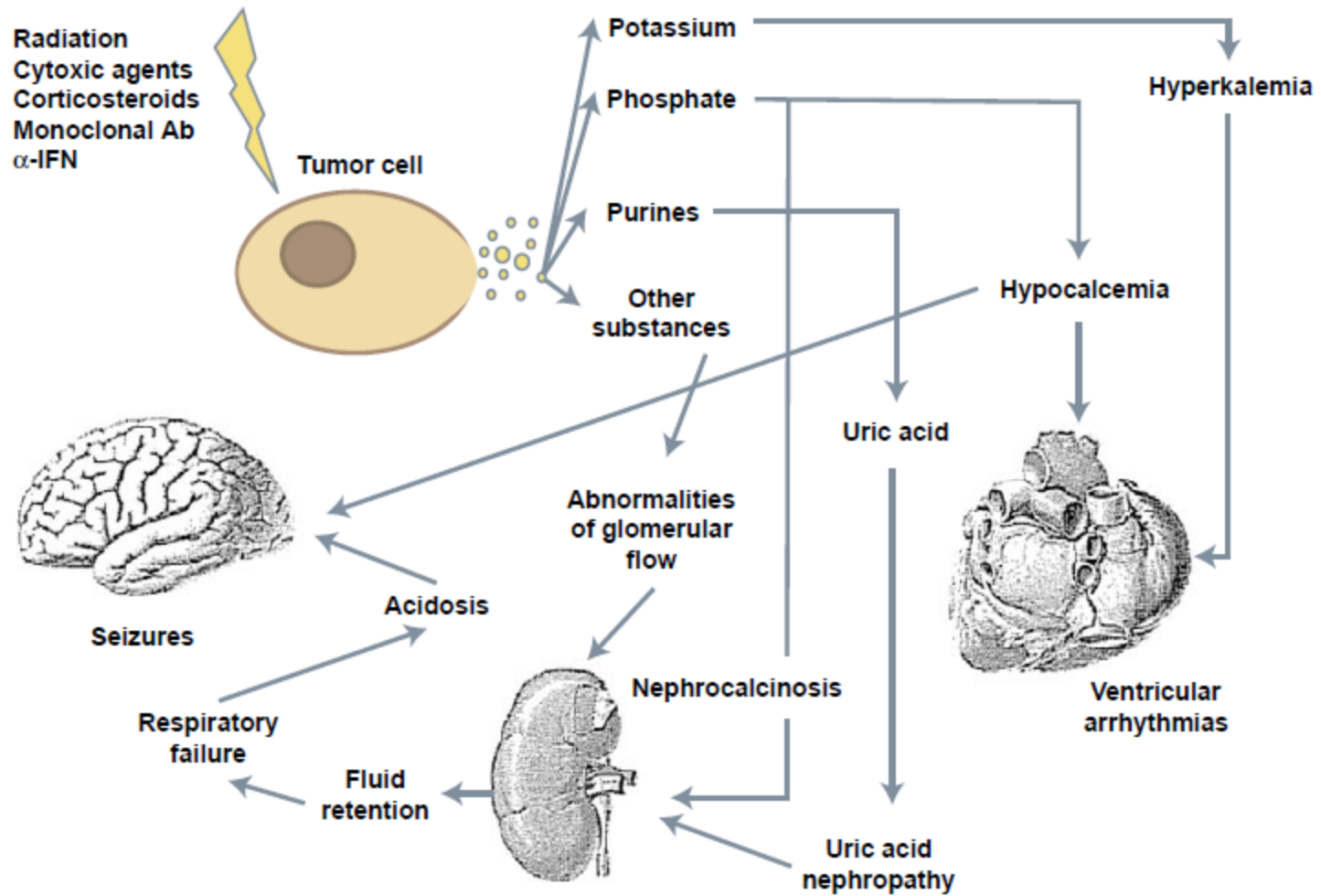
Komplikace léčby ALL :

- * Syndrom akutní lýzy nádorových buněk
- * hyperviskózní sy (CNS, plíce)
- * pancytopenie
- * infekce, mukositida
- * krvácení, trombóza
- * hepatotoxicita
- * steroidní diabetes melitus
- * anafylaxe

Syndrom akutní lýzy nádorových buněk



Syndrom akutní lýzy nádorových buněk



Relaps ALL :

- * u 20-25 % dětí
- * časný X pozdní
- * dřeňový X mimodřeňový (CNS 5%, testes 5%) X kombinovaný
- * časný dřeňový relaps 5-10 % šance na vyléčení
- * kombinované a mimodřeňové (testes 70%) lepší prognosa
- * 1/3 dětí s relapsem ALL se vyléčí (intenzivní chemoterapie s transplantací kostní dřeně)

Dlouhodobé následky léčby :

- * porucha růstu
- * opoždění puberty (chlapci), předčasný nástup puberty (dívky)
- * poškození zárodečných buněk gonád
- * pozdní kardiotoxicita – vzácně (snížená kontraktilita)
- * sekundární malignity (do 1%) – nádory CNS (až 10 let po dg),
maligní lymfomy, AML
- * aseptická kostní nekrosa (2-5%) – u dětí nad 10 let při dg
- kyčelní a kolenní kloub

AML dětí – klinické příznaky :

- * **nespecifické**, kratší anamnéza než u ALL
- * anémie, horečka, krvácení do kůže a podkoží, hepatosplenomegalie, lymfadenopatie
- * leukemia cutis, infiltrace kůže a retroorbitálních oblastí (častěji u dětí do 2 let)
- * infiltrace CNS (5%)
- * **myelosarkom** – izolovaný mimodřeňový projev bez postižení kostní dřeně (vzácný)

Rozdělení AML :

FAB klasifikace (morfologické a cytochemické znaky) :

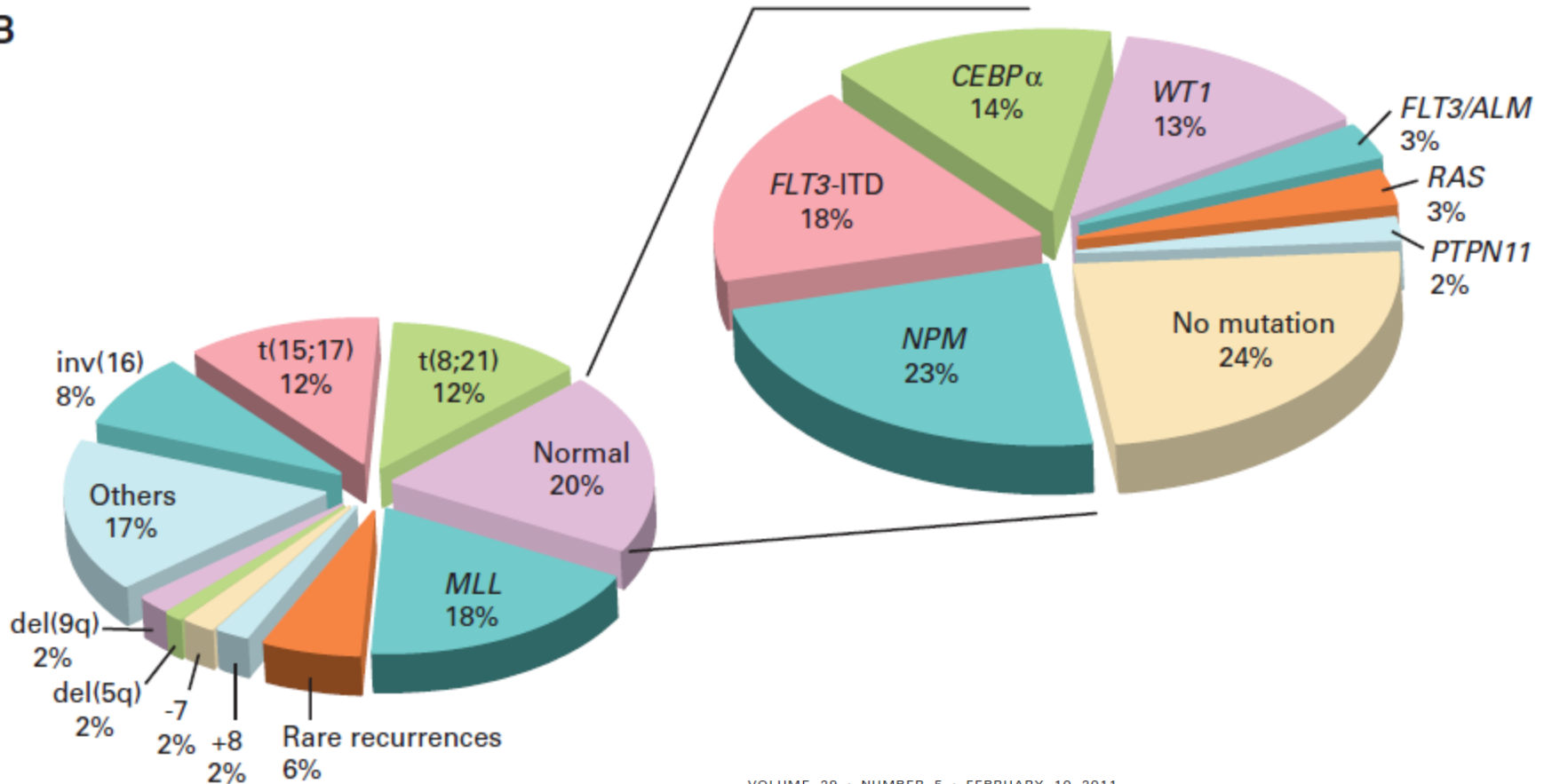
- **M1** – z myeloblastů bez vyžívání
- **M2** – z myeloblastů s vyžíváním
- **M3** – promyelocytární
- **M4** – myelomonocytární
- **M5a** – monoblastová
- **M5b** – monocytární (u dětí do 2 let tvoří 49%)
- **M6** – erytroleukemie
- **M7** – megakaryocytární (u dětí do 2 let ve 13%, Down. sy)
- **M0** – nediferencovaná leukémie (AUL)

AML

Karyotyp	Genetická změna	Predominantní morfologický podtyp dle FAB	Frekvence %
t(8;21) (q22;q22)	AML1–ETO	M2, eozinofilie	12 – 15
11q23 abnormalita	MLL přeskupení	M4, M5	10 – 15
t(9;11) (p21–22;q23)	MLL–AF9	M5	6 – 8
t(15;17) (q22;q12–22)	PML–RAR α	M3, M3v	8 – 10
inv16(p13q22)/t(16;16)(p13;q22]	CBF β –MYH11	M4 Eo	6 – 8
t(10;11)(p13;q21)	AF10–CALM	Diverzní	2
t(6;9)(p23;q34)	DEK–CAN	M2, bazofilie	1
t(8;16) (p11;p13)/ inv(8) (p11q13)	MOZ–CBP/TIF2	M4, M5	1
t(1;22) (p13;q13)	RBM15–MKL1	M7	<1
t(3;5) (q25;q34)	NPM–MFL1	M2	<1
t(9;22) (q34;q11)	BCR–ABL	M1	<1
t(11;20) (p15;q11)	NUP98–TOP1	–	<1
Monozomie 7, delece 7q		Dysplazie	2
Trizomie 8		Diverzní	2
Trizomie 21		M7	2
Komplexní abnormality (≥ 3)		Diverzní	10 – 15
Normální		Diverzní	20 – 25

AML u dětí

B



VOLUME 29 · NUMBER 5 · FEBRUARY 10 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

REVIEW ARTICLE

Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update

Ching-Hon Pui, William L. Carroll, Soheil Meshinchi, and Robert J. Arceci

Subtype	Affected Genes	Gene Functions	Frequency (%)	Clinical Characteristics	5-Year EFS (%)	5-Year OS (%)
Rearrangements						
t(8;21)(q22;q22)	<i>ETO-AML1</i>	Transcription factors	12	Associated with chloromas	55-71	75-85
inv(16)(p13;q22)	<i>MYH11-CBF</i>	Muscle protein/transcription factor	8	Eosinophilia with dysplastic basophilic granules	72-88	75-85
t(8;16)	<i>MOZ-CBP</i>	Transcription factors	1	High WBCs, chloromas, etoposide-related secondary AML	ID*†	ID
t(15;17)(q22;q12)	<i>PML-RAR</i>	Transcription factors/retinoid receptor	12	Associated with FAB M3, Auer rods common; FAB M3; ATRA-sensitive	71†	90†
t(11;17)(q23;q12)	<i>PLZF-RARA</i>	Transcription factors/retinoid receptor	Rare	Associated with FAB M3, Auer rods common; FAB M3; ATRA-resistant	ID	ID
t(1;22)	<i>RBM15-MKL1</i>	RNA binding protein, DNA binding protein	2-3	Associated with FAB M7 in Down syndrome and non-Down syndrome	ID	ID
t(6;9)(p23;q34)	<i>DEK-NUP214(CAN)</i>	Transcription factor/nuclear transport	Rare	Basophilia and multilineage dysplasia; associated with <i>FLT3-ITD</i> and TdT+	ID	ID

			t(11;17)			
MLL	MLL (partner genes)	Histone methyltransferase	18			
t(1;11)(q21;q23)	AF1q (MLLT11)	Function unknown, causes short half-life	3	76% < age 2 years; 20% and 48% FAB M4 and M5, respectively	92	100
t(4;11)(q21;q23)	AF4 (MLLT2)	Associated with EAP ¹⁰	2	61% < age 2 years; 17% and 42% FAB M4 and M5, respectively	29	27
t(6;11)(q27;q23)	AF6 (MLLT4)	Functions as dimerization domain	5	9% < age 2 years; 57% ≥ 10 years; 35% and 41% FAB M4 and M5, respectively	11	22
t(9;11)(p22;q23)	AF9 (MLLT3)	ENL homolog, associated with EAP	43	42% < age 2 years; 81% is FAB M5	50	63
t(10;11)(p11.2;q23)	AF10 (MLLT10)	Interacts with DOT1L	2	75% < age 2 years; 27% and 55% FAB M4 and M5, respectively	17	27
t(10;11)(p12;q23)	AF10 (MLLT10)	Interacts with DOT1L	13	62% < age 2 years; 72% is FAB M5	31	45
t(11;19)(q23;p13)	ELL or ENL (MLLT1)	Binds histone H3, Assembles EAP	4	58% < age 2 years; 42% and 45% FAB M4 and M5, respectively	49	49
t(11;19)(q23;p13.1)	ELL or ENL (MLLT1)	Binds histone H3, Assembles EAP	4	41% < age 2 years; 30% and 33% FAB M4 and M5 respectively	46	61
t(11;19)(q23;p13.3)	ELL or ENL (MLLT1)	Binds histone H3, Assembles EAP	3	36% < age 2 years; 44% ≥ age 10 years; 20% and 40% FAB M4 and M5	46	47
t(11;17)(q23;q21)	AF17 (MLLT8), LASP1	F-actin rich cytoskeletal activity	2	33% < age 2 years; 42% ≥ age 10 years; 33% and 50% FAB M4 and M5	11	22
Other			19	50% < age 2 years; 29% and 50%	39	54

Histone-lysine N-methyltransferase HRX is an enzyme that in humans is encoded by the **MLL gene**.

MLL is a histone methyltransferase deemed a positive global regulator of gene transcription. This protein belongs to the group of histone-modifying enzymes comprising transactivation domain 9aaTAD and is involved in the epigenetic maintenance of transcriptional memory.

Normal karyotype			20			
Gene mutations						
<i>NPM</i>	Nucleophosmin	Nuclear transporter RNA processing	23	8%-10% of childhood AML	65-80	75-85
<i>CEBPα</i>	CCAAT/enhancer binding protein α	Transcription factor	14	4%-6% of all childhood AML; more common in older patients, FAB M1 or M2	70	83
<i>FLT3/ALM</i>	Fms-like tyrosine kinase 3 activation loop domain	Receptor for FLT3	3	6%-7% of all childhood AML	50-60	60-70
<i>FLT3-ITD</i>	Fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication	Receptor for FLT3	18	10%-15% of all childhood AML	< 35	< 35
<i>WT1</i>	Wilms tumor 1	Transcription factor	13	8%-10% of all childhood AML	22-35	35-56
<i>RAS</i>	Rat sarcoma gene	Signal transduction	3	5% of all childhood AML	ID	ID
<i>PTPN11</i>	Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11	Tyrosine phosphatase	2	Most commonly associated with JMML	ID	ID
No known mutations			24		40	50
Poor-risk cytogenetics			< 15		< 40	< 40
Del 5q/E5			1			
-7			2			

- **FLT3 (CD135)** is a [receptor tyrosine kinase](#) type III. When this receptor binds to Flt3L it forms a [dimer](#) with itself ([homodimer](#)) that activates its intrinsic tyrosine kinase activity, which in turn phosphorylates and activates signal transduction molecules that propagate the signal in the cell
- Internal tandem duplications of Flt3 (Flt3-ITD) are the most common mutations associated with [acute myelogenous leukemia](#) (AML) and are a [prognostic indicator](#) associated with adverse disease outcome.

Diagnostika AML :

- * klinické vyšetření a anamnéza
- * KO + diff + mikroskop
- * aspirace kostní dřeně (morfologické, cytochemické, imunofenotypické, cytogenetické a molekulárně genetické vyš.)
- * biochemie, koagulace (AML M3 !!!), RTG s+p, UZ břicha, MR mozku, neurologie, kardiologie, oční
- * vyšetření mozkomíšního moku

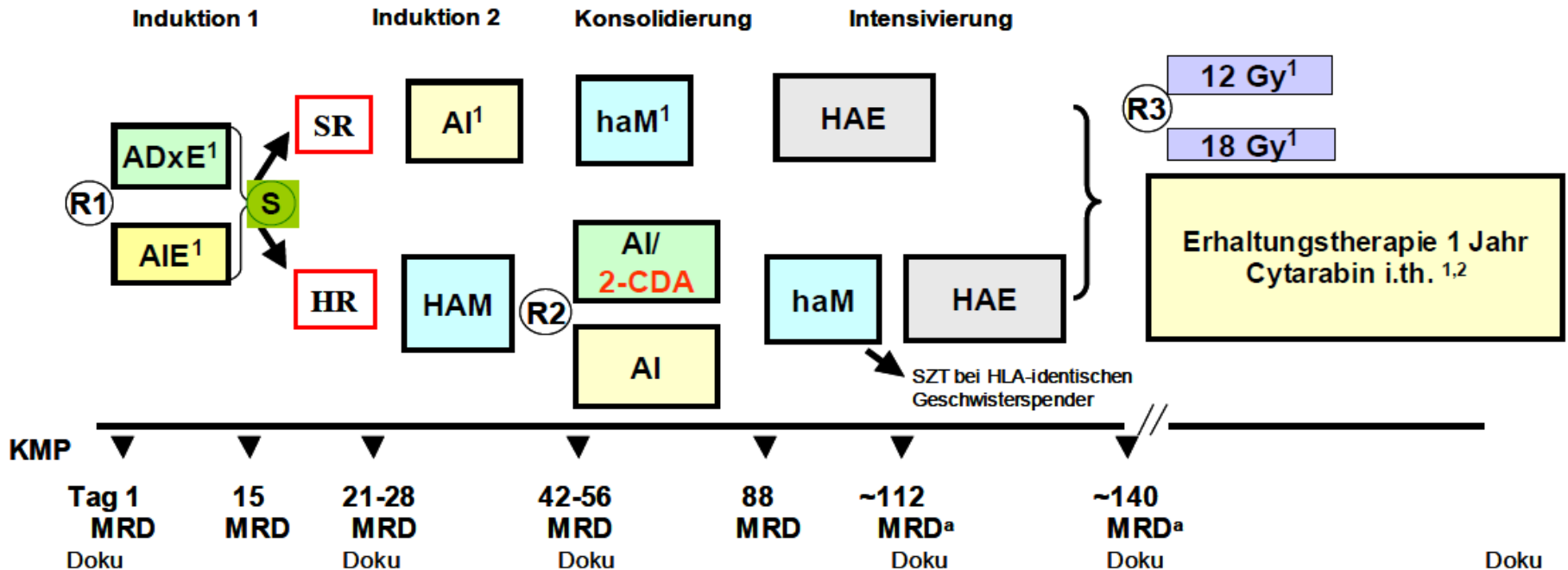
Prognostické faktory AML :

- * **iniciální leukocytosa nad 100 tis./ul** (časná smrti na krvácení nebo leukostasu)
- * **časná odpověď na léčbu**
- * **t(8;21), t(15;17), inv(16)** – příznivá prognosa (u 28% dětí; 70% šance vyléčení)
- * **komplexní karyotyp** (mnohočetné přestavby chromozomů).
monosomie 7 – nepříznivá prognosa (u 20% dětí; 30% šance vyléčení)
- * **děti s Down. sy** lepší výsledky léčby, vyšší toxicita (redukce dávek)

Léčba AML :

- * **podle standartních protokolů** (např. AML BFM 04)
- * velmi intenzivní kombinovaná chemoterapie: **antracyklin a antimetabolit(především ara-C)**
- * **profylaxe CNS** (i.th. léčba)
- * délka léčby 1-1,5 roku
- * u myelosarkomu radioterapie na původní postižené oblasti
- * **allogenní transplantace kostní dřeně** – u dětí s vysokým rizikem , tak, kde je příbuzný či nepříbuzný dárce
 - zlepšuje přežití, snižuje výskyt relapsů
- * u **M3 AML** k chemoterapii **ATRA (kyselina all-trans-retinová)**
 - induktor diferenciacce blastů
- * **podpůrná léčba**
- * **zcela se vyléčí cca 50% dětí**

AML-BFM 2004



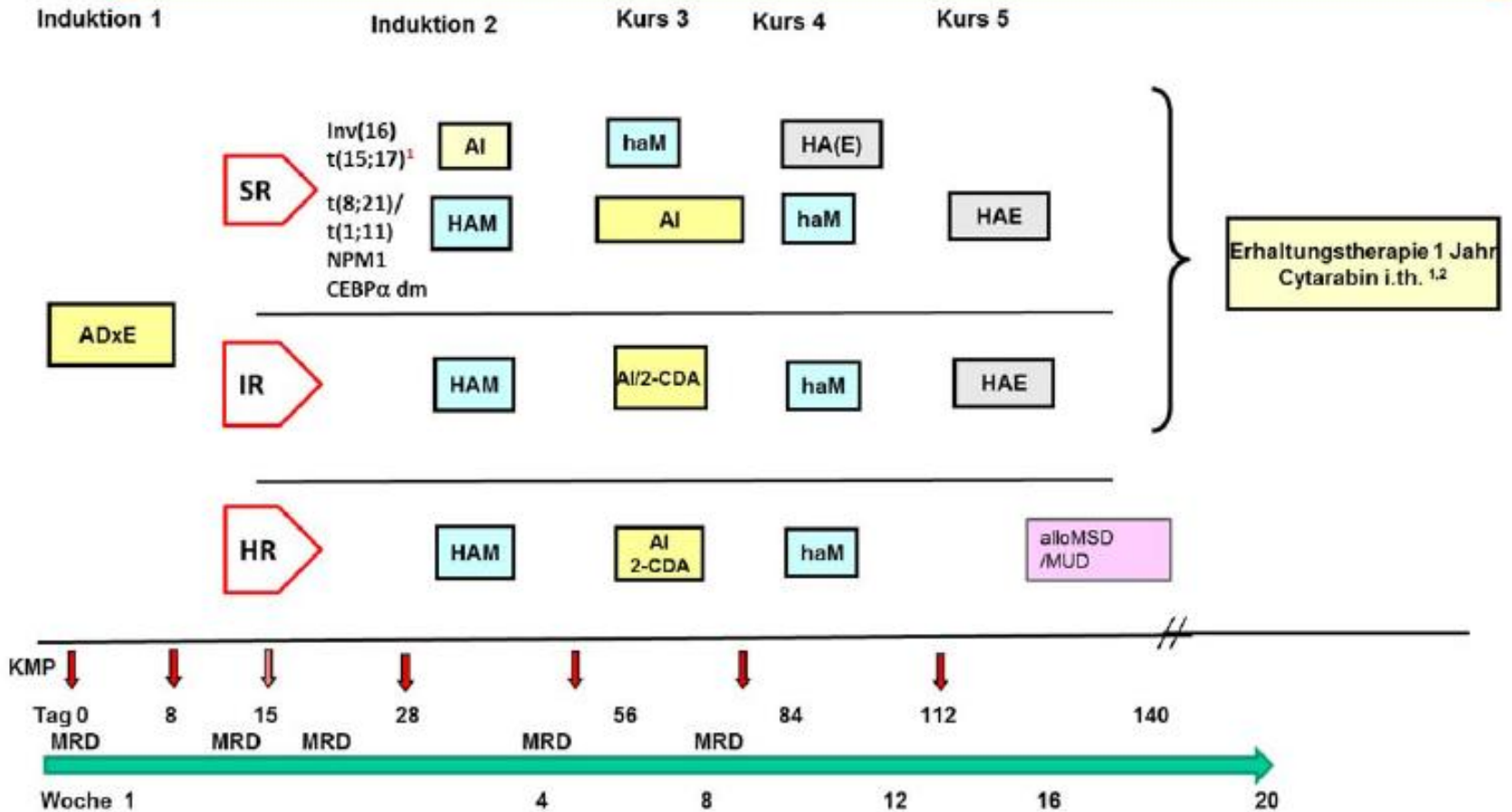
¹ Sonderregeln für Kinder mit **AML bei Down Syndrom/AML FAB M3** beachten!

² 1x /Woche 4 Wochen am Anfang der Dauertherapie

(R) Randomisierung
 A: ARA-C; Cytarabin
 Dx: liposomales Daunorubicin; L-DNR
 I: Idarubicin
 E: Etoposid-Phosphat
 2-CDA: 2-Chloro-2-desoxyadenosin
 HA: Hochdosis Cytarabin
 M: Mitoxantron
 ha: mittelhochdosiertes Cytarabin

(S) Stratifizierung
 HAE: Hochdosis Cytarabin/ Etoposid-Phosphat
 SR: Standardrisikogruppe
 HR: Hochrisikogruppe
 MRD: Minimal residual disease
 KMP: Knochenmarkpunktion
 Doku: obligatorische Dokumentation des Therapieelements

Register AML-BFM 2012



Sonderregeln:

¹ Akute Promyelozytenleukämie; zusätzlich ATRA

3.2 AML-Prognosegruppen (Definition)

Die Zuordnung zu einer Prognosegruppe erfolgt aufgrund der zyto- und molekulargenetischen Diagnose. Liegt bis zum Tag 21 kein zyto- oder molekulargenetischer Befund vor, so erfolgt die Stratifizierung entsprechend der morphologischen Klassifikation.

Für die Therapiestratifizierung bzw. Risikogruppeneinordnung wird zusätzlich das Therapieansprechen nach der 1. und 2. Induktion herangezogen.

3.2.1 „günstige“ Prognose

Alle Patienten mit folgendem Nachweis :

- t(8;21) AML1/ETO (RUNX1/T1RUNX1)
- inv(16) CBF β /MYH11
- t(15;17) PML/RAR α
- t(1;11)
- Normaler Karyotyp, NPM1-Mutation
- Normaler Karyotyp, Nachweis einer CEBP α -Mutation (doppelt)

3.2.2 „Intermediäre“ Prognose

Alle Patienten mit de-novo AML, die nicht zur SR-Gruppe, HR-Gruppe oder zur Gruppe mit besonderen Therapieanforderungen gehören.

3.2.3 „Ungünstige“ Prognose

12p/ t(2;12)	t(10;11)
Monosomie 7 (nicht im Kombination mit günstigen/ MLL-Aberrationen)	t(6;9)
t(4;11)	t(7;12)
t(5;11)	t(9;22)
t(6;11)	komplexer Karyotyp (<u>mehr als 3 Aberrationen</u> ; eine strukturelle Veränderung, keine günstige Aberration, kein MLL-Rearrangement)
	WT1mut/FLT-ITD

Komplikace léčby AML :

- * infekce
- * krvácení
- * leukostasa
- * urátová nefropatie
- * aplasie kostní dřeně
- * neurotoxicita
- * hepatotoxicita

Relaps AML :

- * u 35-40 % dětí
- * v 60 % se manifestuje již v 1. roce od dg (2. remise v 10-30 %; úplné vyléčení do 15 %)
- * v případě, je-li relaps po 1 roku od dg, 2. remise ve 40-70%; dlouhodobé přežití 30 %