

***VASILE MUSTEAȚĂ, dr.med.,
conferențiar universitar;
Disciplina de hematologie,
U.S.M.F. “N. Testemițanu”***



HEMOPATIILE MALIGNNE LEUCEMIILE ACUTE

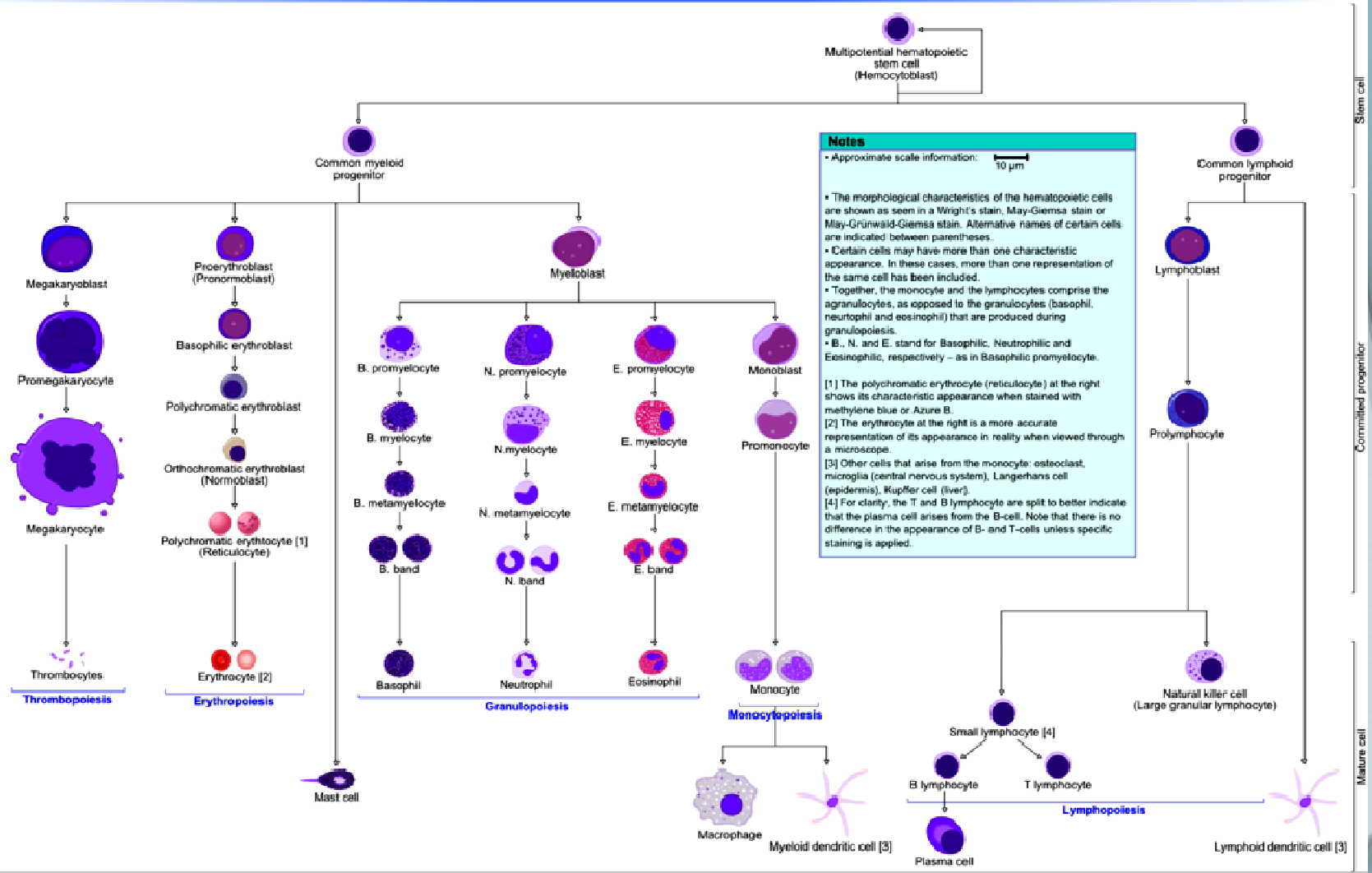
CHIȘINĂU - 2020

Hematopoiesis in humans

Bone marrow

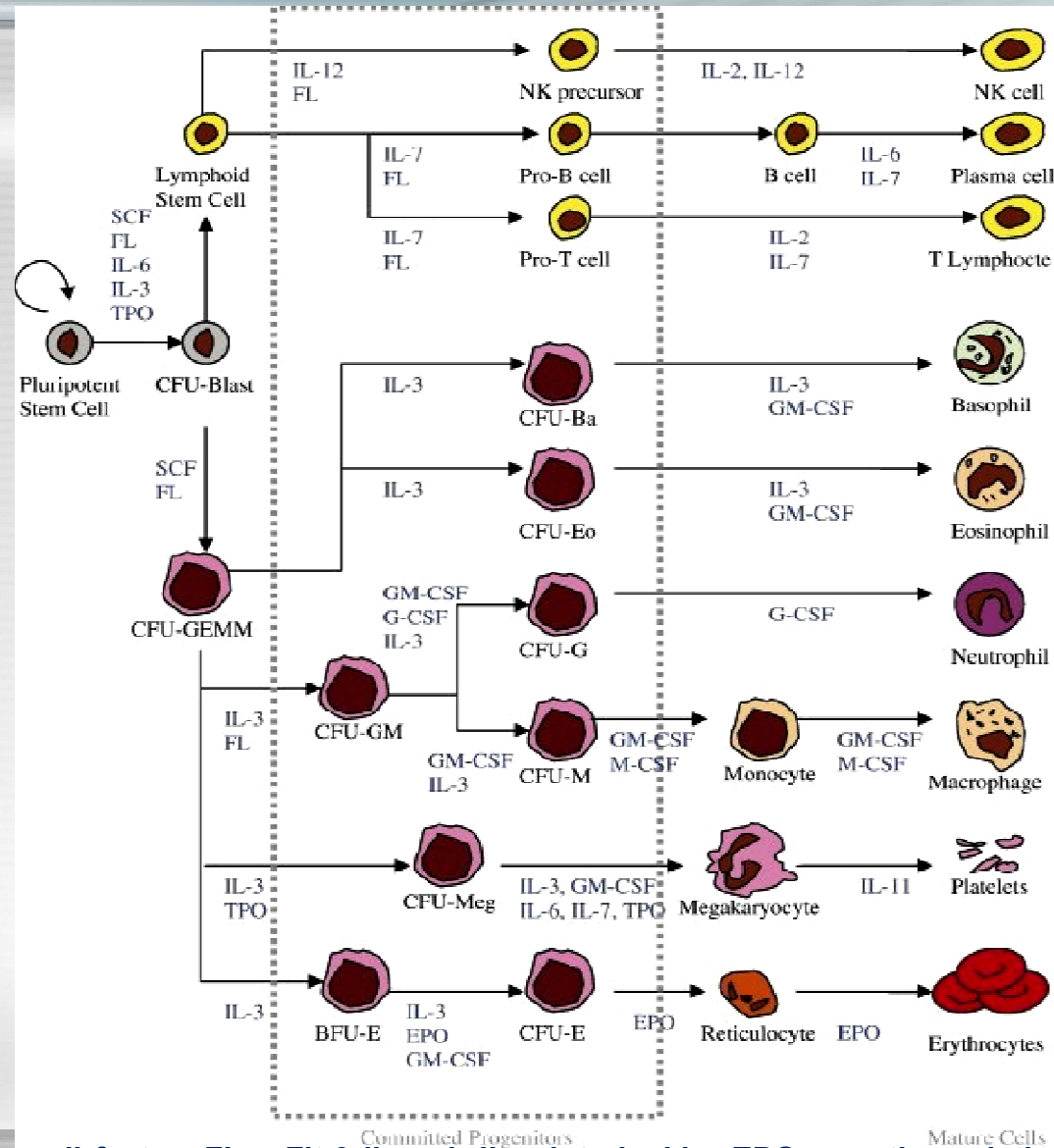
Blood

Tissue



THE HAEMATOPOIESIS CELL CYCLE

(Biotechnology Advances, Volume 25, Issue 4, 2007)



Cytokines: SCF = stem cell factor; FL = Flt-3 ligand; IL = interleukin; EPO = erythropoietin; TPO = thrombopoietin; GM-CSF = granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor; G-CSF = granulocyte-CSF; M-CSF = macrophage-CSF
lineages: CFU = colony forming unit; GEMM = granulocyte erythrocyte macrophage and monocyte; Ba = basophil; Eo = eosinophil; Meg = megakaryocyte; E = erythrocyte; NK = natural killer (adapted from Kufe et al., 2003)

**TREPANOBIOPSIA MĂDUVEI OSOASE:
TABLOUL HISTOLOGIC MEDULAR NORMAL**



Clasificarea hemoblastozelor

Leucemii

Leucemii acute

Leucemie acută limfoblastică

Leucemie acută mieloblastică

**Leucemie acută
promieloblastică**

**Leucemie acută
mielomonoblastică**

Leucemie acută monoblastică

Leucemie acută eritroblastică

**Leucemie acută
megacarioblastică**

**Leucemie acută
plasmoblastică**

**Leucemie acută
nediferențiată**

Leucemii cronice

**Leucemie granulocitară
cronică**

Mielofibroză idiopatică

Leucemie limfocitară cronică

Leucemie monocitară cronică

Eritremie (Policitemia vera)

**Leucemie megacariocitară
cronică**

**(Trombocitemie
hemoragică)**

Hemoblastoze

paraproteinemice

Mielom multiplu

Boala Waldenstrom

Limfoame maligne

Maladia Hodgkin

(limfogramulomatoza)

Limfoame non-Hodgkin

Histocitozele

**CLASIFICAREA O.M.S. A TUMORILOR ȚESUTULUI HEMATOPOIETIC ȘI LIMFOID,
A 4-A EDIȚIE**

**Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Pileri S.A., Stein H., Thiele J.,
Vardiman J.W. eds., IARC Press, Lyon, 2008.**

NEOPLAZIILE MIELOPROLIFERATIVE:

Leucemia mieloidă cronică *BCR-ABL1* pozitivă

Leucemia neutrofilică cronică

Policitemia vera

Mielofibroza primară

Trombocitemia esențială

Leucemia eozinofilică cronică, nespecificată altfel

Mastocitoza

Neoplazia mieloproliferativă neclasificată

**NEOPLAZIILE MIELOIDE ȘI LIMFOIDE CU EOZINOFILIE ȘI ANOMALII
DE *PDGFRA*, *PDGFRB* SAU *FGFR1*:**

Neoplaziile mieloidă și limfoide cu rearanjamente de *PDGFRA*

Neoplaziile mieloidă cu rearanjamente de *PDGFRB*

Neoplaziile mieloidă și limfoide cu anomalii de *FGFR1*

NEOPLAZIILE MIELODISPLAZICE / MIELOPROLIFERATIVE:

Leucemia mielomonocitară cronică

Leucemia mieloidă cronică atipică *BCR-ABL1* negativă

Leucemia mielomonocitară juvenilă

Neoplazia mielodisplazică / mieloproliferativă neclasificată

Anemia refractară cu sideroblaști inelari și trombocitoză

SINDROAMELE MIELODISPLAZICE:

Citopenia refractară cu displazia unei linii celulare

Anemia refractară

Neutropenia refractară

Trombocitopenia refractară

Anemia refractară cu sideroblaști inelari

Citopenia refractară cu displazia multilinară

Anemia refractară cu exces de blaști

Sindromul mielodisplazic asociat cu *del(5q)* izolată

Sindromul mielodisplazic neclasificat

Sindromul mielodisplazic la copii

Citopenia refractară la copii

LEUCEMIA ACUTĂ MIELOIDĂ (LAM) ȘI NEOPLAZIILE RELAȚIONATE:

LAM cu anomalii genetice recurente

LAM cu t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*

LAM cu inv(16)(p13.1;q22) sau t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*

Leucemia acută promielocitară cu t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*

LAM cu t(9;11)(q22;q23); *MLLT3-MLL*

LAM cu t(6;9)(q23;q34); *DEK-NUP214*

LAM cu inv(3)(q21;q26.2) sau t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*

LAM (megacarioblastică) cu t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*

*LAM cu *NPM1* mutant*

*LAM cu *CEBPA* mutant*

Leucemia acută mieloidă cu modificări relaționate cu mielodisplazie

Neoplaziile mieloide relaționate cu terapie

Leucemia acută mieloidă, nespecificată altfel

LAM cu diferențierea minimal

LAM fără maturație

LAM cu maturație

Leucemia acută mielomonocitară

Leucemia acută mieloblastică / monocitară

Leucemia acută eritroidă

Leucemia eritroidă pură

Eritroleucemia, eritroid / myeloid

Leucemia acută megacarioblastică

Leucemia acută bazofilică

Panmieloza acută cu mielofibroză

Sarcomul mieloid

Proliferările mieloidे relaționate cu sindromul Down

Mielopoieza anormală tranzitorie

Leucemia mieloidă asociată cu sindromul Down

Neoplazia din celule dendritice plasmacitoide blastice

Leucemiile acute cu descendența ambiguă

Leucemia acută nediferențiată

Leucemia acută cu fenotip mixt cu t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*

Leucemia acută cu fenotip mixt cu t(v;11q23)(q34;q11.2); *MLL rearanjat*

Leucemia acută cu fenotip mixt, B-mieloidă, nespecificată altfel

Leucemia acută cu fenotip mixt, T-mieloidă, nespecificată altfel

Leucemia / limfomul limfoblastic din celule killeri naturali (NK)

NEOPLAZIILE DIN PRECURSORII CELULELOR LIMFOIDE:

Leucemia / limfomul B limfoblastic

Leucemia / limfomul B limfoblastic, nespecificat altfel

Leucemia / limfomul B limfoblastic cu anomalii genetice recurente

**Leucemia / limfomul B limfoblastic cu t(9;22)(q34;q11.2);
*BCR-ABL1***

**Leucemia / limfomul B limfoblastic cu t(v;11q23); *MLL*
*rearanjat***

**Leucemia / limfomul B limfoblastic cu t(12;21)(p13;q22);
*TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)***

Leucemia / limfomul B limfoblastic cu hiperdiploidie

Leucemia / limfomul B limfoblastic cu hipodiploidie

**Leucemia / limfomul B limfoblastic cu t(5;14)(q31;q32);
*IL3-IGH***

**Leucemia / limfomul B limfoblastic cu t(1;19)(q23;p13.3);
*TCF3-PBX1***

Leucemia / limfomul T limfoblastic

NEOPLAZIILE DIN CELULE B MATURE:

Leucemia limfocitară cronică / limfomul limfocitar microcelular

Leucemia prolimfocitară B-celulară

Limfomul B-celular din zona marginală a splinei

Tricholeucemia

Limfomul / leucemia splenică B-celulară, neclasificată

Limfomul splenic B difuz din celule mici ale pulpei roșie

Varianta Tricholeucemia

Limfomul limfoplasmocitar

Macroglobulinemia Waldenström

Boala lanțurilor grele

Boala lanțurilor grele alfa

Boala lanțurilor grele gama

Boala lanțurilor grele mu

Mielomul plasmocitar

Plasmocitomul solitar al osului

Plasmocitomul extraosos

**Limfomul extranodal din zona marginală a țesutului limfoid mucoasa-
asociat (MALT)**

Limfomul nodal din zona marginală

Limfomul pediatric nodal din zona marginală

Limfomul folicular

Limfomul pediatric folicular

Limfomul cutanat primar din centrele foliculare

Limfomul din celule ale zonei mantalei

Limfomul difuz B-macrocelular (DLBCL), nespecificat altfel

Limfomul B-macrocelular cu exces de T-celule / histiocyte

**Limfomul difuz B-macrocelular primar al sistemului nervos
central**

**Limfomul difuz B-macrocelular primar cutanat, tip cu localizarea
pe picioare**

Limfomul difuz B-macrocelular EBV-pozitiv al vârstnicilor

Limfomul difuz B-macrocelular asociat cu inflamația cronică

Granulomatoza limfomatoidă

Limfomul B-macrocelular primar al mediastinului

Limfomul B-macrocelular intravascular

Limfomul B-macrocelular ALK-pozitiv

Limfomul plasmoblastic

Limfomul B-macrocelular originat din boala Castleman multicentrică asociată cu HHVS

Limfomul primar efuzional

Limfomul Burkitt

Limfomul B-celular neclasificat cu trăsături intermediare între limfomul difuz

B-macrocelular și limfomul Burkitt

Limfomul B-celular neclasificat cu trăsături intermediare între limfomul difuz

B-macrocelular și limfomul Hodgkin clasic

NEOPLAZIILE DIN CELULE MATURE B ȘI NK:

Leucemia prolimfocitară T-celulară

Leucemia limfocitară T-macrocelulară granulară

Afecțiunea limfoproliferativă cronică din NK-celule

Leucemia agresivă NK-celulară

Boala limfoproliferativă T-celulară sistemică EBV-pozitivă la copii

Limfomul similar cu Hydroa vacciniformă

Leucemia / limfomul T-celular la adulți

Limfomul NK / T -celular extranodal, tipul nazal

Limfomul T-celular asociat cu enteropatie

Limfomul hepatosplenic T-celular

Limfomul T-celular subcutanat similar cu paniculita

Micoza fungoidă

Sindromul Sézary

Afecțiunile limfoproliferative primare cutanate T-celulare CD30 pozitive

Papuloza limfomatoidă

Limfomul macrocelular anaplazic primar cutanat

Limfomul gama-delta T-celular primar cutanat

Limfomul T-celular primar cutanat CD8 pozitiv agresiv epidermotropic citotoxic

Limfomul T-celular primar cutanat CD4 pozitiv din celule mici și medii

Limfomul T-celular periferic, nespecificat altfel

Limfomul T-celular angioimunoblastic

Limfomul macrocelular anaplazic, ALK pozitiv

Limfomul macrocelular anaplazic, ALK negativ

LIMFOMUL HODGKIN:

Limfomul Hodgkin nodular cu predominarea limfocitelor

Limfomul Hodgkin clasic

Limfomul Hodgkin clasic cu scleroza nodulară

Limfomul Hodgkin clasic cu exces de limfocite

Limfomul Hodgkin clasic cu celularitatea mixtă

Limfomul Hodgkin clasic cu depleție limfocitară

NEOPLAZIILE HISTIOCITARE ȘI DIN CELULE DENDRITICE:

Sarcomul histiocitar

Histiocitoza din celule Langerhans

Sarcomul din celule Langerhans

Sarcomul din celule dendritice interdigitante

Sarcomul folicular din celule dendritice

Tumora din celule reticulare fibroblastice

Tumora din celule dendritice indeterminate

Xantogranulomul juvenil diseminat

AFEȚIUNILE LIMFOPROLIFERATIVE POST-TRANSPLANT (PTLD):

Afețiunile precoc

Hiperplazia plasmocitară

PTLD similară cu mononucleoza infecțioasă

PTLD polimorfică

PTLD monomorfică (B- și T / NK-celulară)

PTLD de tip limfom Hodgkin clasic

Tipurile histologice *italicizate* sunt entități provizorii, pentru care Grupul de lucru al O.M.S. consideră dovezi existente insuficiente pentru a fi completamente recunoscute ca maladii distincte; acestea rămân deschise pentru investigații ulterioare.

LEUCEMII ACUTE numim leucemiile, care se dezvoltă din celule blastice. Leucemiile acute afectează persoane de toate vârstele, dar predomină la bărbați. Indicele morbidității crește cu vârsta. În Moldova el constituie 2,4 la 100 000 de populație. La copii preponderent (85%) se întâlnește leucemia acută limfoblastică. La adulți predomină (85%) leucemiile acute nelimfoblastice.

Patogenie. În măduva oaselor primar se malignizează o celulă blastică, care proliferază formând clona de celule maligne blastice. Celulele blastice se desprind din focarul primar și se diseminează în cadrul măduvei osoase. Treptat celulele maligne ocupă tot mai multă suprafață a măduvei osoase substituind țesutul hemopoietic normal. S-a dovedit, că atunci când în organismul bolnavului sunt aproximativ 1 miliard de celule leucemice, măduva oaselor este infiltrată de aceste celule cu reducerea considerabilă a hemopoiezei normale și apariția manifestărilor clinice ale leucemiei. La momentul stabilirii diagnosticului în organismul bolnavul există aproximativ 100 miliarde de celule leucemice.

În urma infiltrării masive a măduvei osoase cu celule blastice se micșorează indicii normali ai hematopoiezei, cu dezvoltarea anemiei, granulocitopeniei și trombocitopeniei, manifestându-se clinic prin sindromul anemic, sindromul hemoragic și sindromul de complicații infecțioase.

La un anumit grad de infiltrare a măduvei oaselor celulele blastice apar și în sângele periferic (blastemie), infiltrează ganglionii limfatici, derma, ficatul, splina, sistemul nervos central etc., formând sindromul proliferativ.

PATOGENIA LEUCEMIILOR ACUTE

(source: Pradip Katwal, 2013)

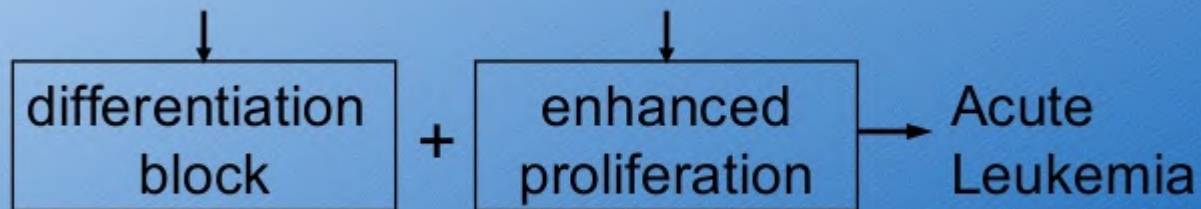
Two-hit model of leukemogenesis

Loss of function of transcription factors needed for differentiation

eg. AML1-ETO
CBF β -SMMHC
PML-RAR α

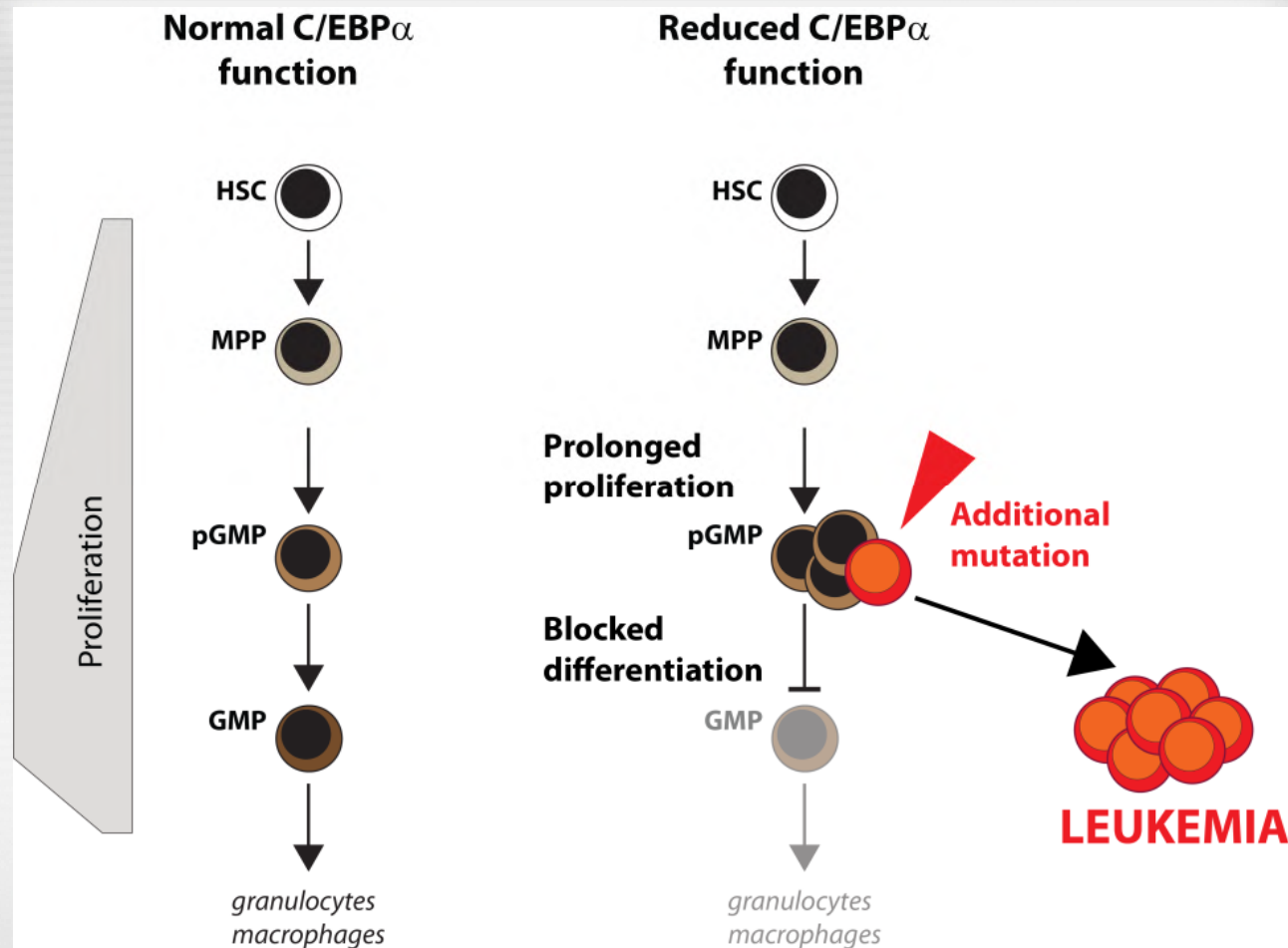
Gain of function mutations of tyrosine kinases

eg. FLT3, c-KIT mutations
N- and K-RAS mutations
BCR-ABL
TEL-PDGFR β



PATOGENIA LEUCEMIOR ACUTE

(source: Reckzeh K., Lund University, 2012: Deciphering the Pathogenesis of Acute Myeloid Leukemia)



Transcription factors (TF) such as C/EBP α control differentiation by activating myeloid gene programs and inducing cell cycle arrest. Due to reduced TF function highly proliferating progenitors do not enter the differentiation program and acquire additional mutations, preferentially those mutations that confer a growth or survival advantage such as FLT3-ITD (Rosenbauer and Tenen, 2007).

PATOGENIA LEUCEMIILOR ACUTE

(source: Reckzeh K., Lund University, 2012: Deciphering the Pathogenesis of Acute Myeloid Leukemia)

Oncogene cooperation in AML

**Class I mutation
(Signaling mutations)**

KIT

Flt-3 ITD/TKD

**Class II mutation
(initiating mutation/gatekeeper)**

AML1/ETO

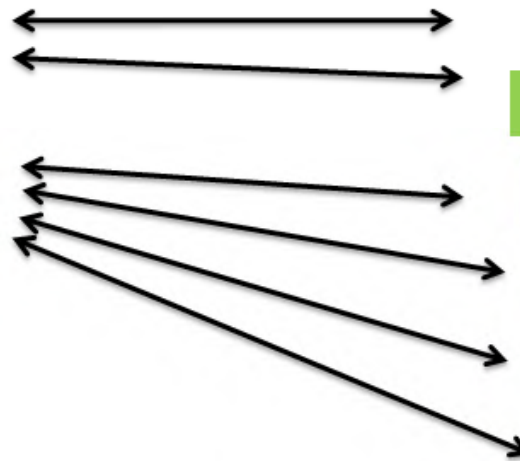
CBF β /MYH11

PML/RAR α

AML1

C/EBP α

NPM1



Growing body of evidence suggests that signaling mutations cooperate with specific partners in leukemogenesis. Alterations of the same class are absent/rarely observed in AML. In addition, translocations including t(8;21) and inv(16) cluster together with KIT alterations whereas t(15;17), point mutations in *AML1* and *CEBPA* coincide with FLT3 activating mutations (Haferlach, 2008).

SINDROMUL HEMORAGIC ÎN LEUCEMIA ACUTĂ



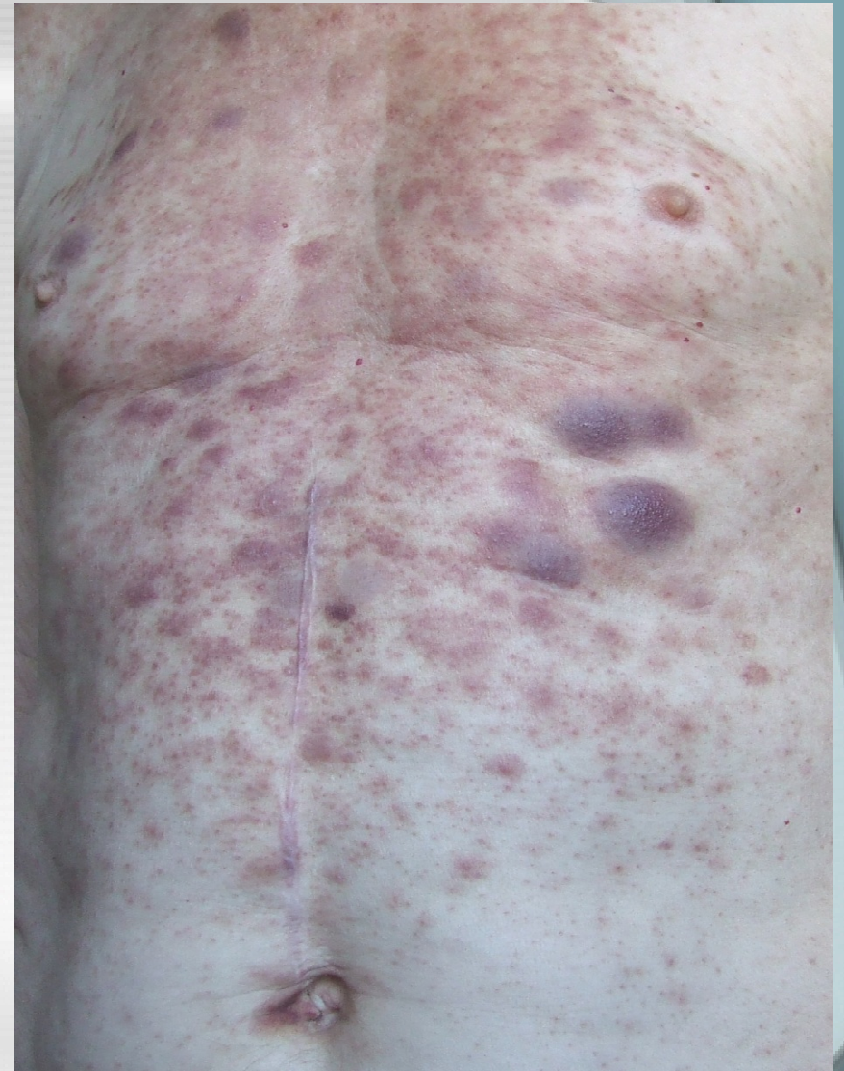
SINDROMUL HEMORAGIC ÎN LEUCEMIA ACUTĂ



SINDROMUL PROLIFERATIV ÎN LEUCEMIA ACUTĂ



SINDROMUL PROLIFERATIV ÎN LEUCEMIA ACUTĂ



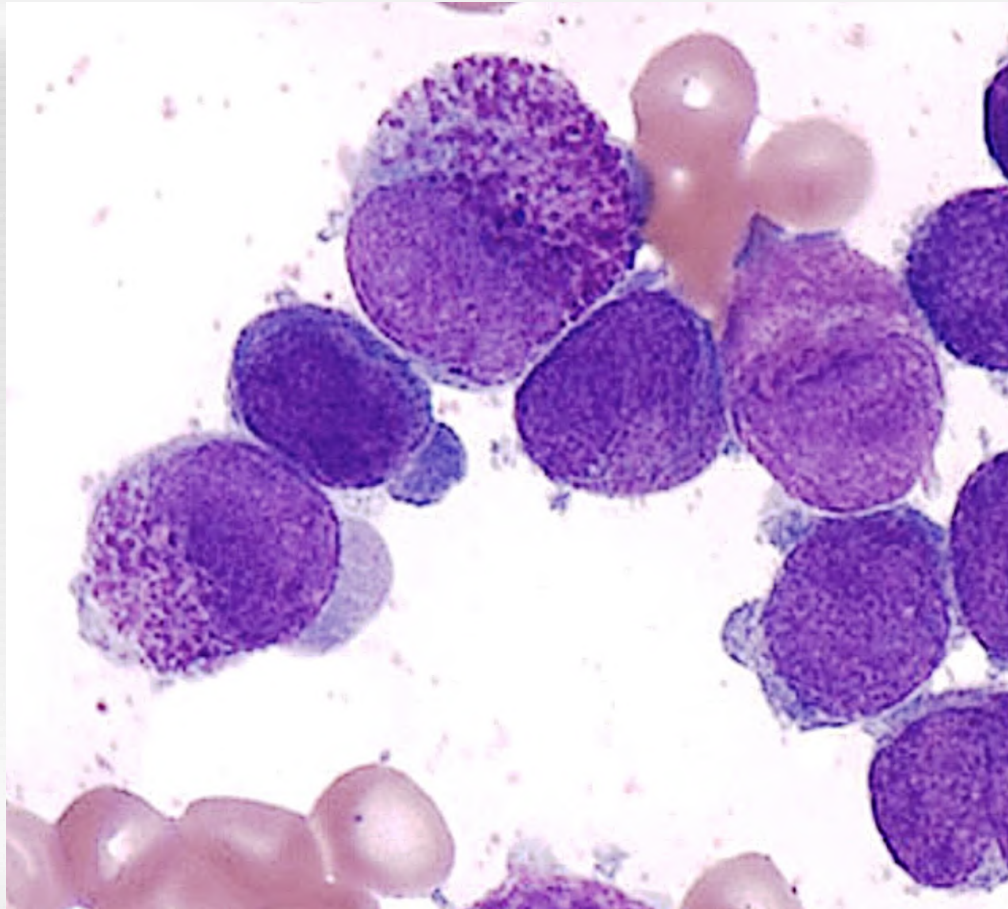
SEMNELE CLINICE ALE LEUCEMIILOR ACUTE MIELOBLASTICE



Leucemie acută

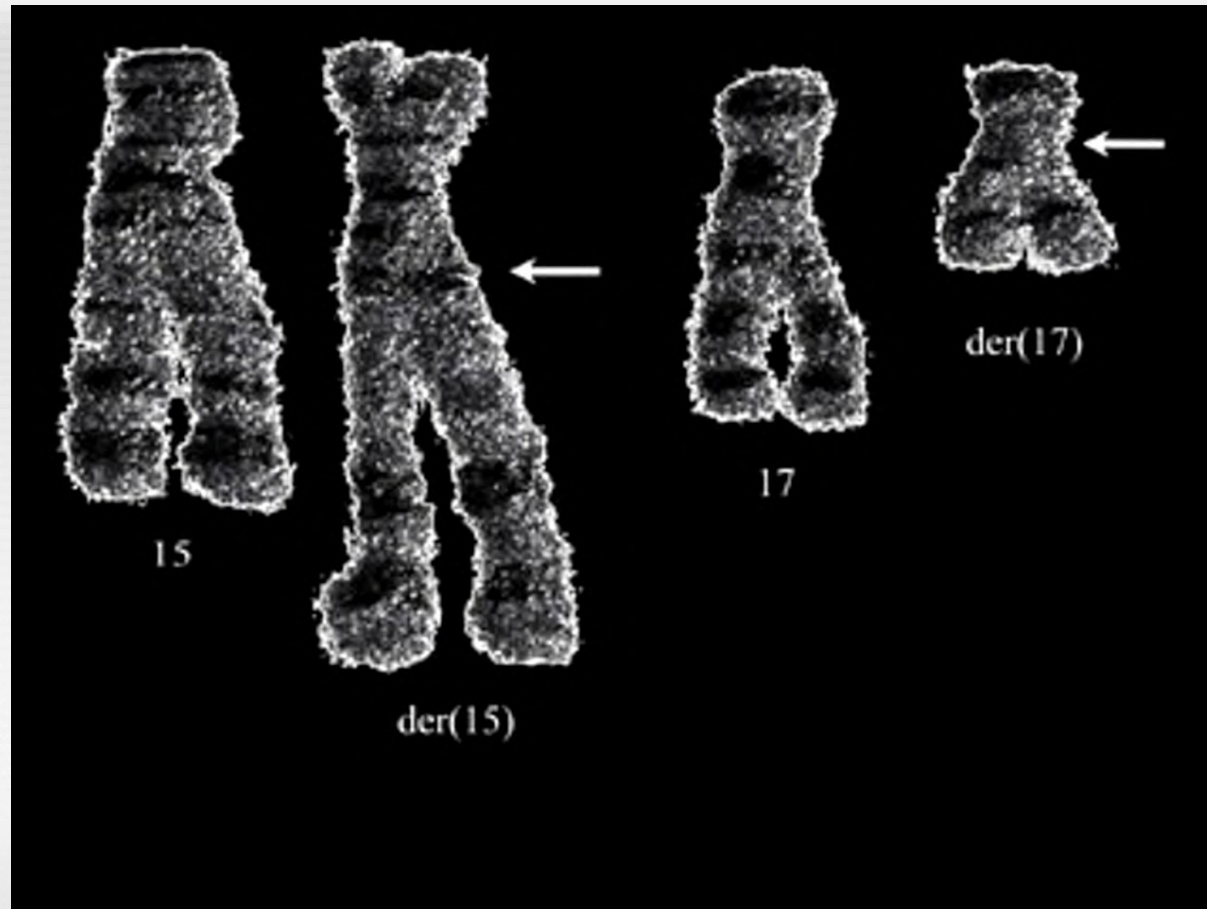
Hemoglobina (g/l)	53	80	112
Eritrocite ($10^{12}/l$)	1,68	2,44	3,3
Leucocite ($10^9/l$)	5,25	97,5	1,0
Celule blastice (%)	46	74	8
Promielocite (%)	—	3	—
Mielocite (%)	1	1	—
Metamielocite (%)	—	—	—
Nesegmentate (%)	5	5	2
Segmentate (%)	8	5	18
Eozinofile (%)	—	—	—
Bazofile (%)	—	—	—
Limfocite (%)	39	5	70
Monocite (%)	1	7	2
Trombocite ($10^9/l$)	solitare	24,4	170,0
VSH (mm/oră)	70	10	11

FROTIUL SANGUIN ÎN LEUCEMIA ACUTĂ PROMIELOOCITARĂ



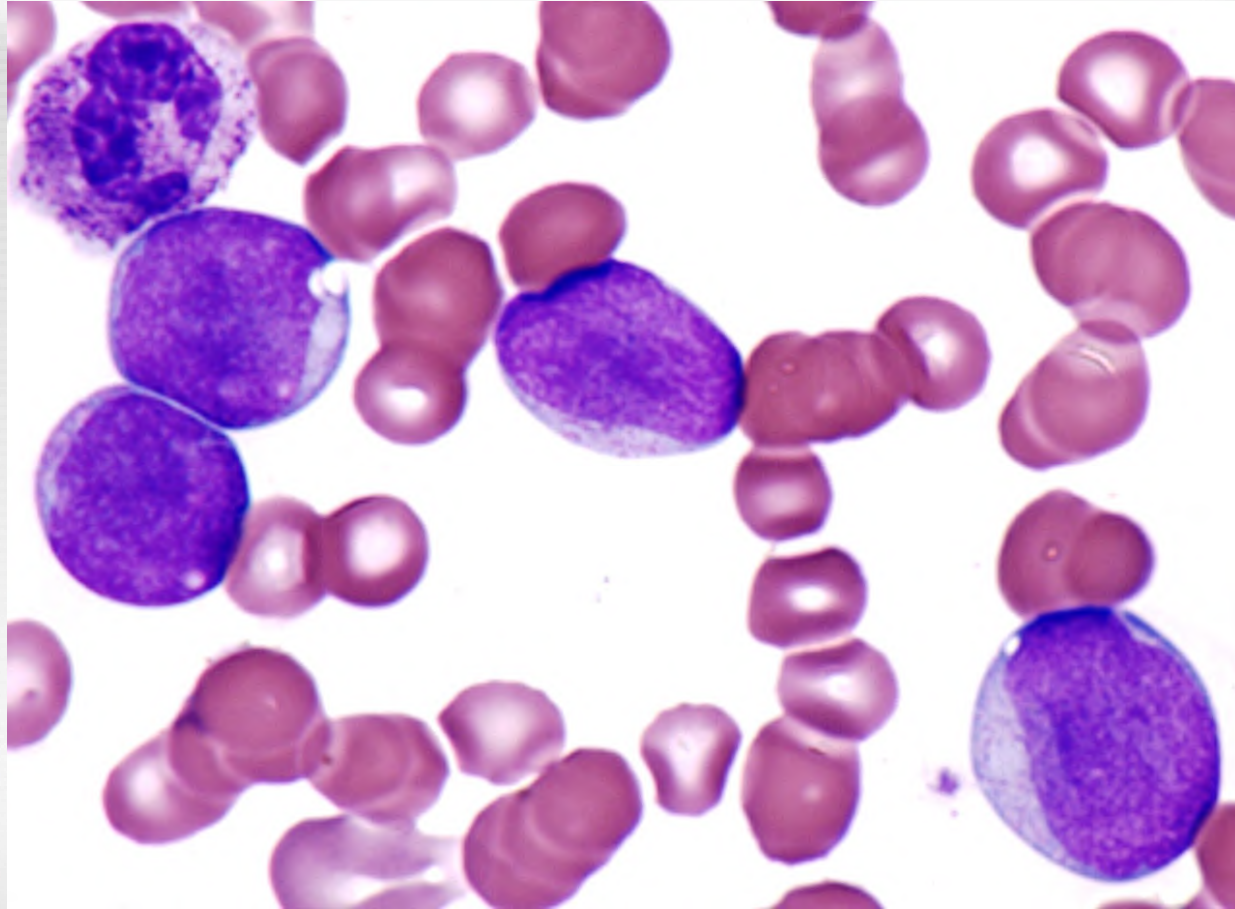
Promyelocytes are heavily granulated

MARCHERUL CITOGENETIC AL LEUCEMIEI ACUTE PROMIELOOCITARE



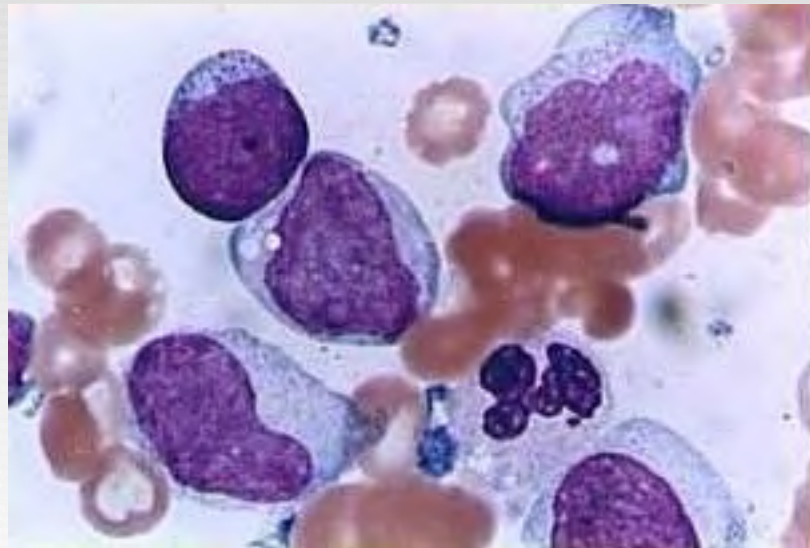
t(15;17)(q22;q12)

FROTIUL SANGVIN ÎN LEUCEMIA ACUTĂ MIELOMONOBLASTICĂ



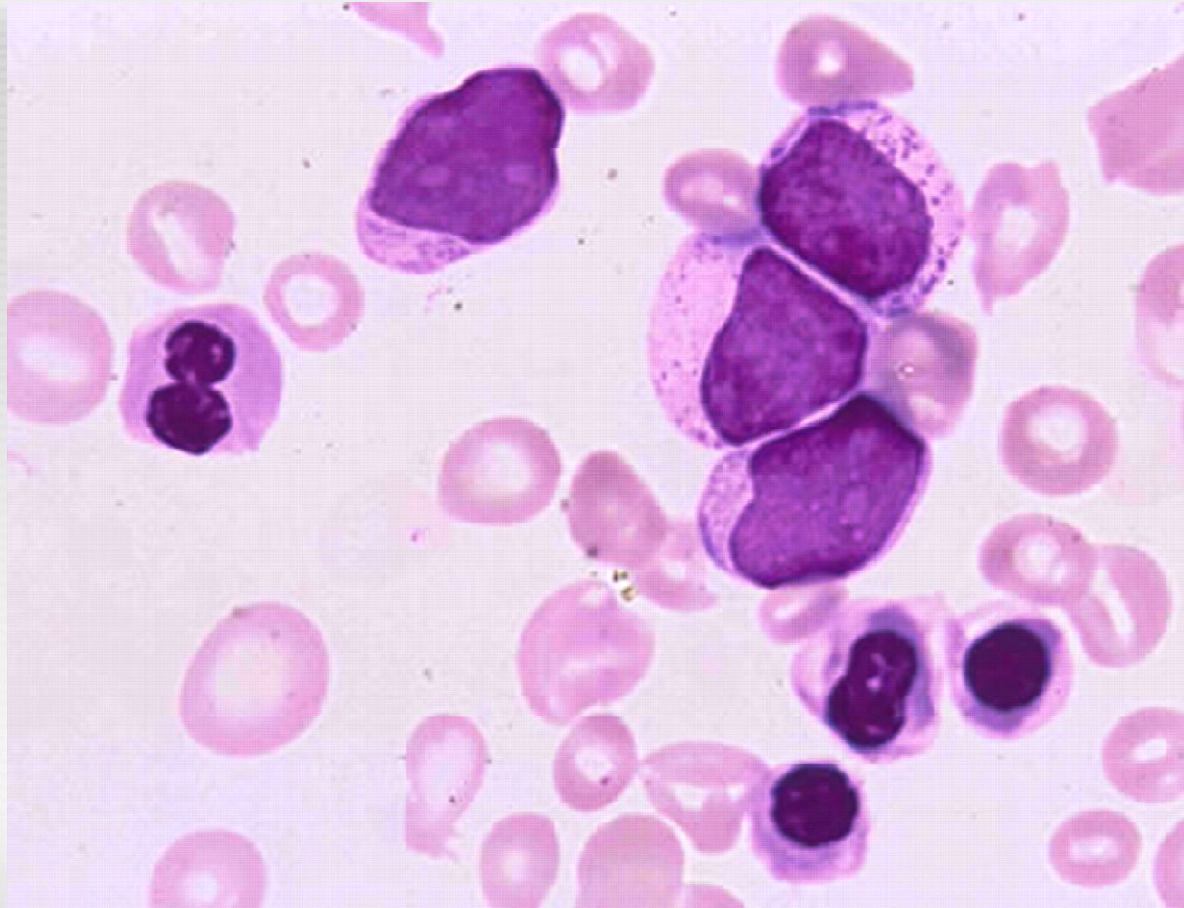
Faint granulation is, however, present in the cytoplasm of some of the blasts, suggesting myeloid lineage

FROTIUL SANGUIN ÎN LEUCEMIA ACUTĂ MIELOMONOBLASTICĂ



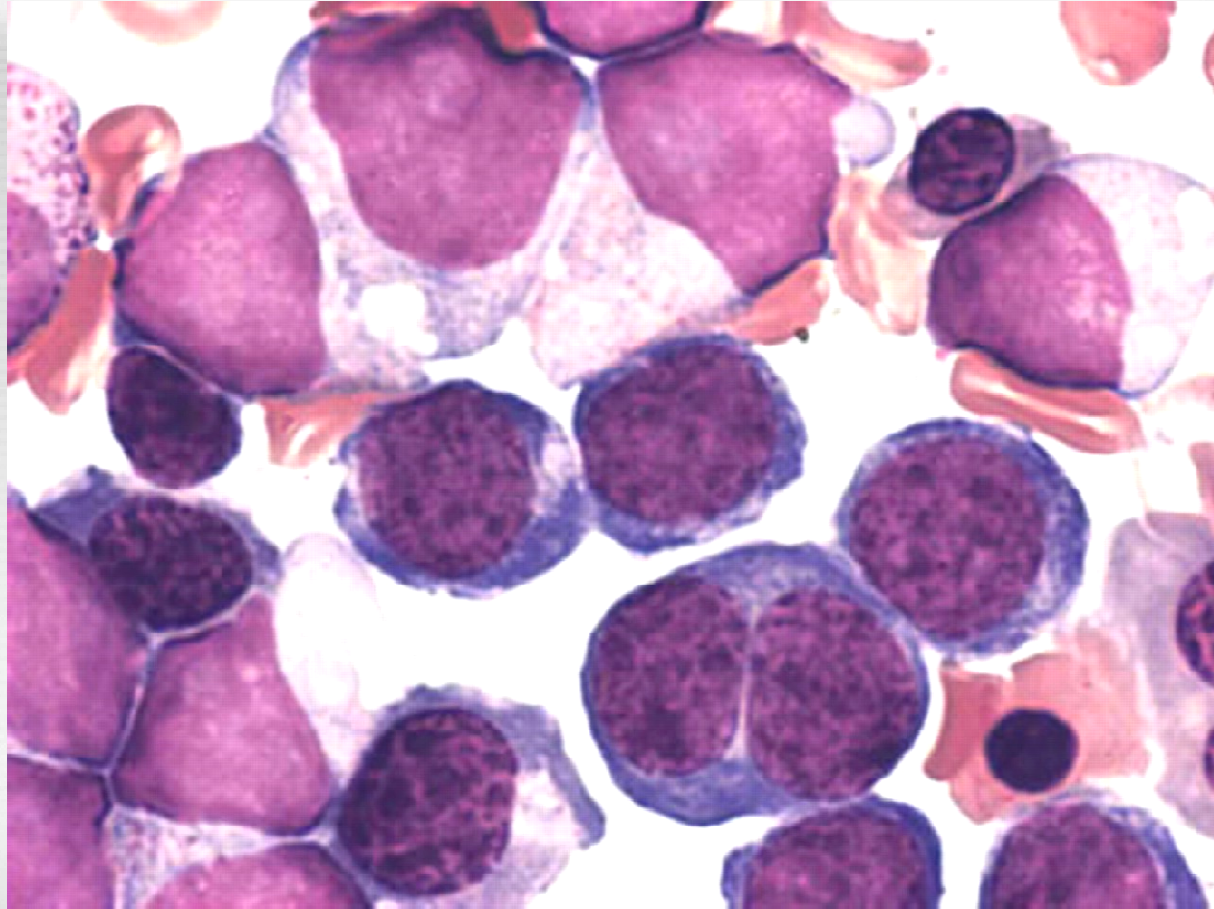
Colorația May-Giemsa, x1000

FROTIUL SANGUIN ÎN LEUCEMIA ACUTĂ ERITROBLASTICĂ



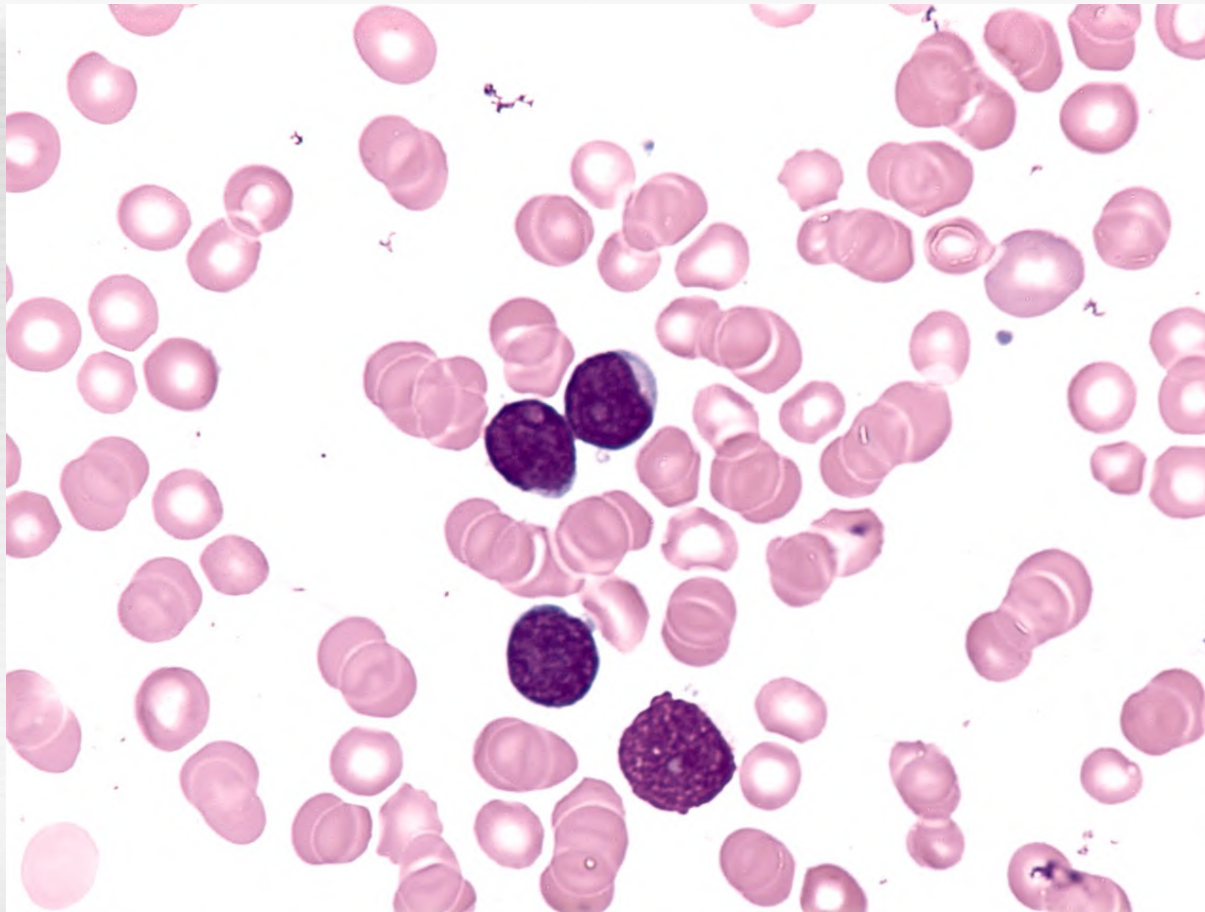
Faint granulation is, however, present in the cytoplasm of some of the blasts, suggesting myeloid lineage

FROTIUL MEDULAR ÎN LEUCEMIA ACUTĂ ERITROBLASTICĂ



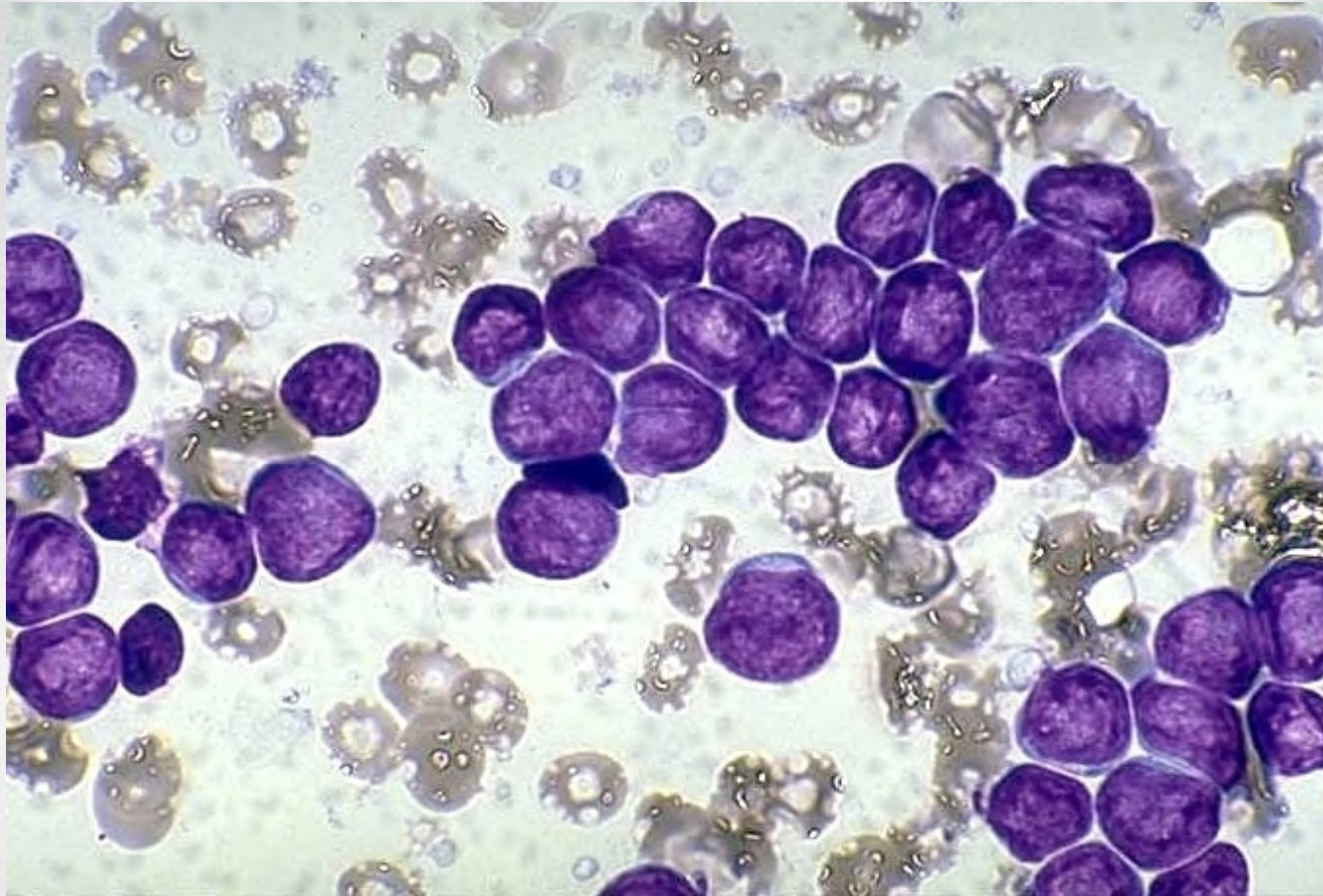
Bone marrow smear showing erythroblasts with diffusely red-stained cytoplasm (*PAS stain*)

FROTIUL SANGUIN ÎN LEUCEMIA ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ L1



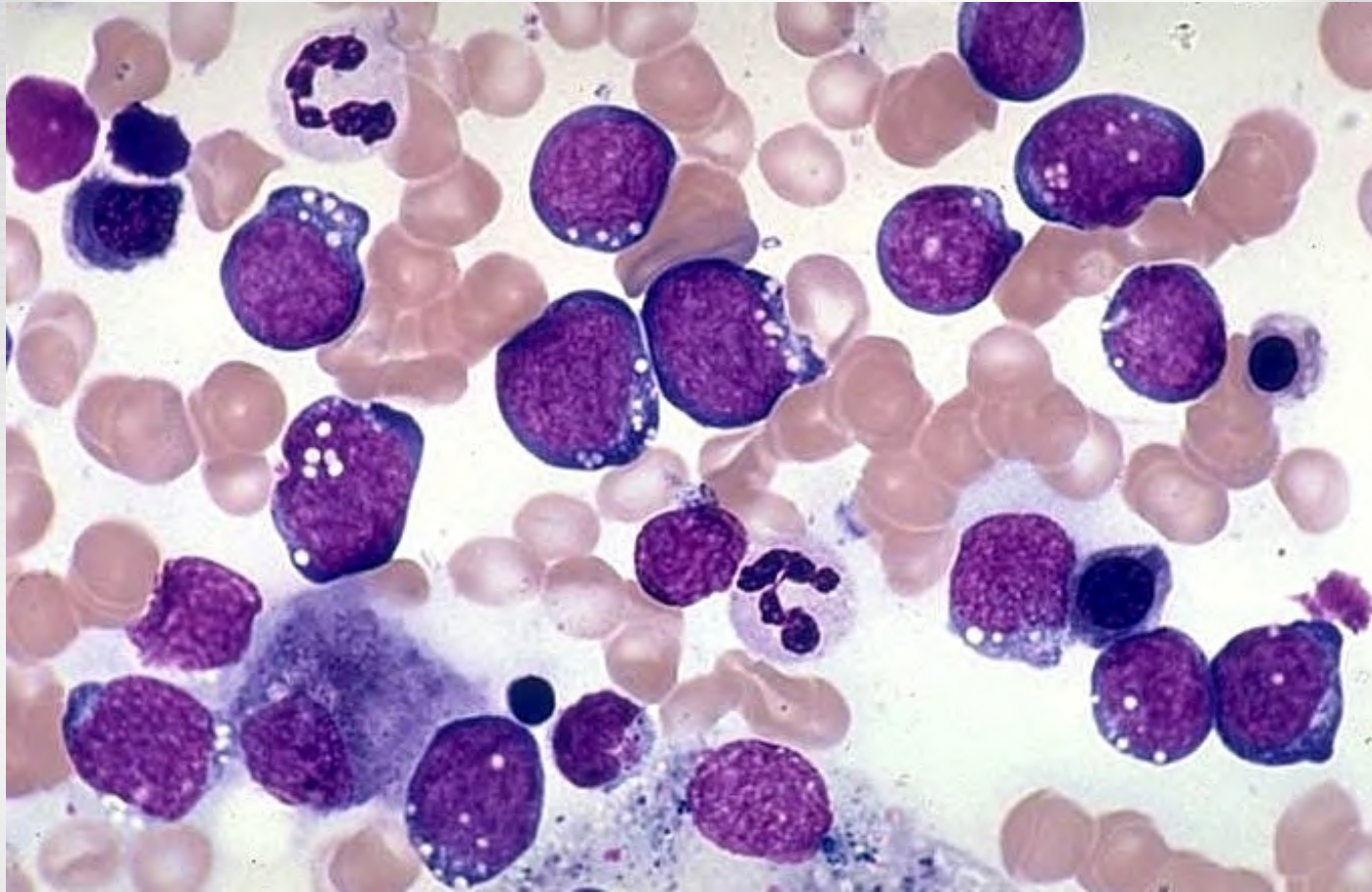
Lymphoid blasts with scant cytoplasm but prominent nucleoli

FROTIUL MEDULAR ÎN LEUCEMIA ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ L1



May-Giemsa stain, x1000

FROTIUL MEDULAR ÎN LEUCEMIA ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ L3



May-Giemsa stain, x1000

Caracteristica citochimică a leucemiilor acute

<i>Varianta leucemiei</i>	<i>Reacția citochimică</i>			
	<i>PAS (glicogen)</i>	<i>Lipide</i>	<i>Peroxidaza</i>	<i>Esterarea nespecifică</i>
Leucemie acută limfoblastică	+ (granule)	—	—	—
Leucemie acută mieloblastică	—	+	+	—
Leucemie acută promielocitară	—	+	+	—
Leucemie acută monoblastică	—	—	—	+
Leucemie acută mielomonoblastică	—	+	+	+
Leucemie acută nediferențiată	—	—	—	—

REAȚIILE CITOCHIMICE ÎN LEUCEMIILE ACUTE

Reaction	M1	M2	M3	M4	M5	M6	L 1, 2, 3 ^b
Peroxidase	+	+++	+++	+++	+	+ to ++ ^c	Neg ^d
Sudan black B	+	+++	+++	+++	+	+ to ++ ^c	Neg
NASDA ^e	+	+++	+++	+++	+++	+ to ++ ^c	Neg
Fluoride inhibition	No	No	No	Variable	Yes	No	
PAS ^f	+	+	+	++	++	+	++ to +++
Lysozyme ^d	Neg	Low	Low	Inter-mediate	High	Low	Neg

+ = positive in a few cells; ++ = more than 25 % of cells are positive; +++ = 50 % or more of cells are positive.

^bT - cell acute lymphocytic leukemias often show acid phosphatase positive in the Golgi region (Stein et al., 1976). Diffuse acid phosphatase reactivity is a characteristic of myeloblasts.

^cDepending on the number of granulocytes.

^dArbitrarily, when more than 3 % of the blasts are peroxidase positive, the disease is classified as other than acute lymphocytic leukemia.

^eNaphthol ASD chloroacetate.

^fPeriodic acid - Schiff reaction.

^dIn serum or urine.

Clasificarea FAB (1976) a leucemiilor acute

Leucemii acute limfoblastice

Leucemie acută limfoblastică	L1
Leucemie acută limfoblastică	L2
Leucemie acută limfoblastică	L3

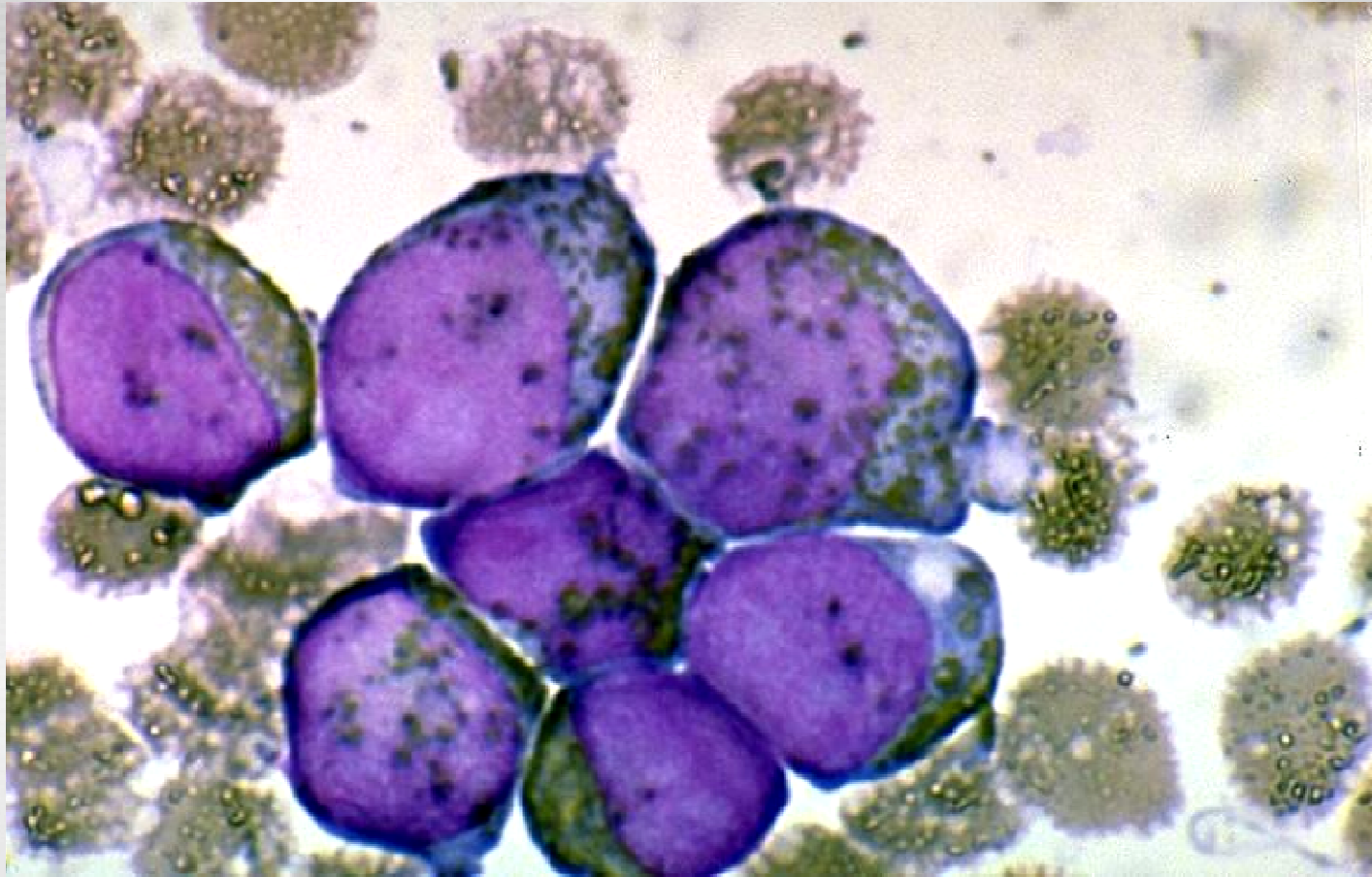
Leucemii acute nelimfoblastice (mieloide)

Leucemie acută mieloblastică (fără semne de maturație)	M1
Leucemie acută mieloblastică (cu semne de maturație)	M2
Leucemie acută promielocitară	M3
Leucemie acută mielomonoblastică	M4
Leucemie acută monoblastică (fără semne de maturație)	M5a
Leucemie acută monoblastică (cu semne de maturație)	M5b
Eritroleucemie	M6
Leucemie acută megacarcioblastică	M7
Leucemie acută nediferențiată	M0

Sindroame mielodisplastice

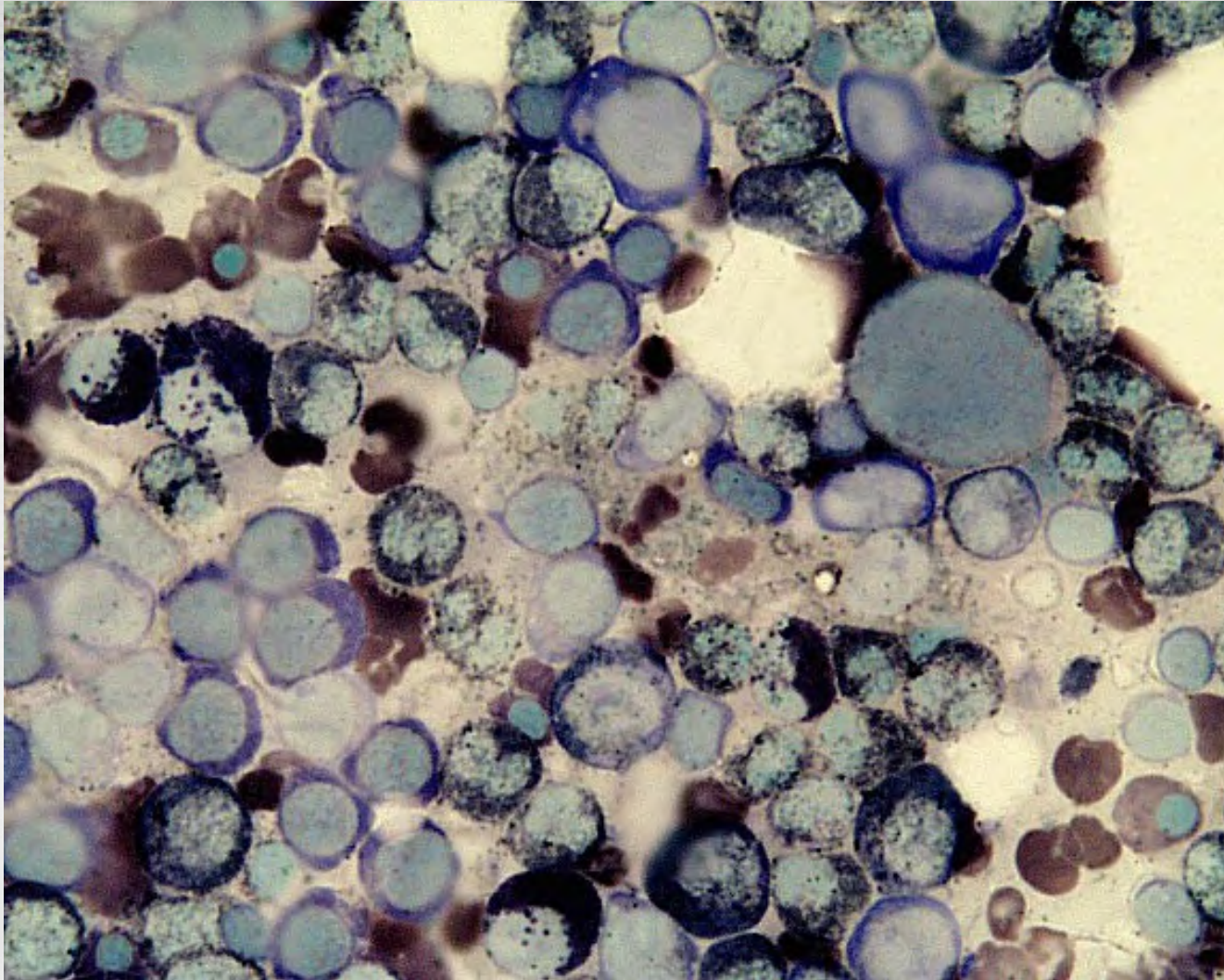
Anemia refracteră	
Anemia refracteră cu siderablaști inelari	
Anemia refracteră cu exces de celule blastice	
Leucemie mielomonocitară cronică	

FROTIUL MEDULAR ÎN LEUCEMIA ACUTĂ MIELOBLASTICĂ M1



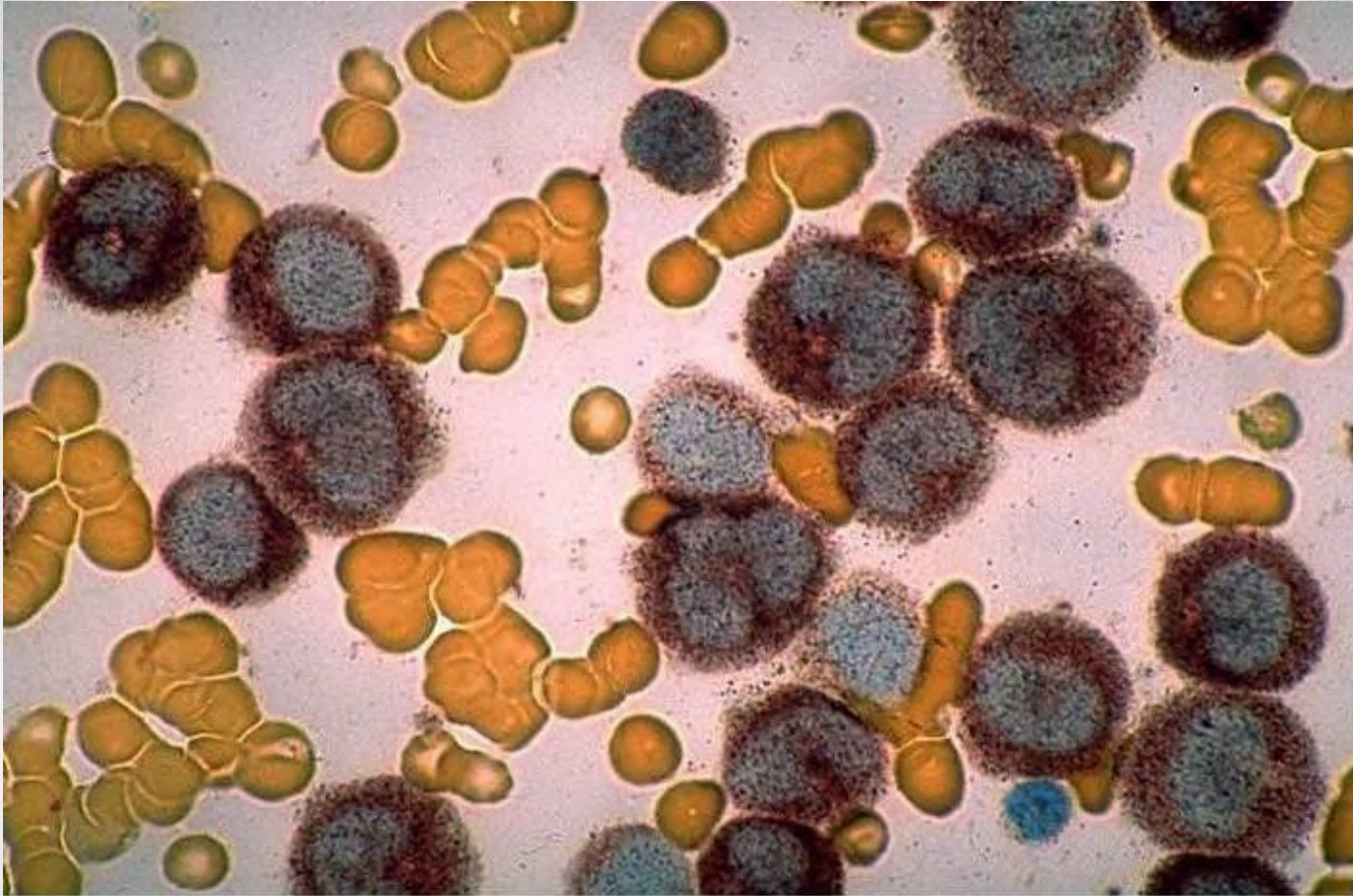
Peroxidase stain, x1000

FROTIUL MEDULAR



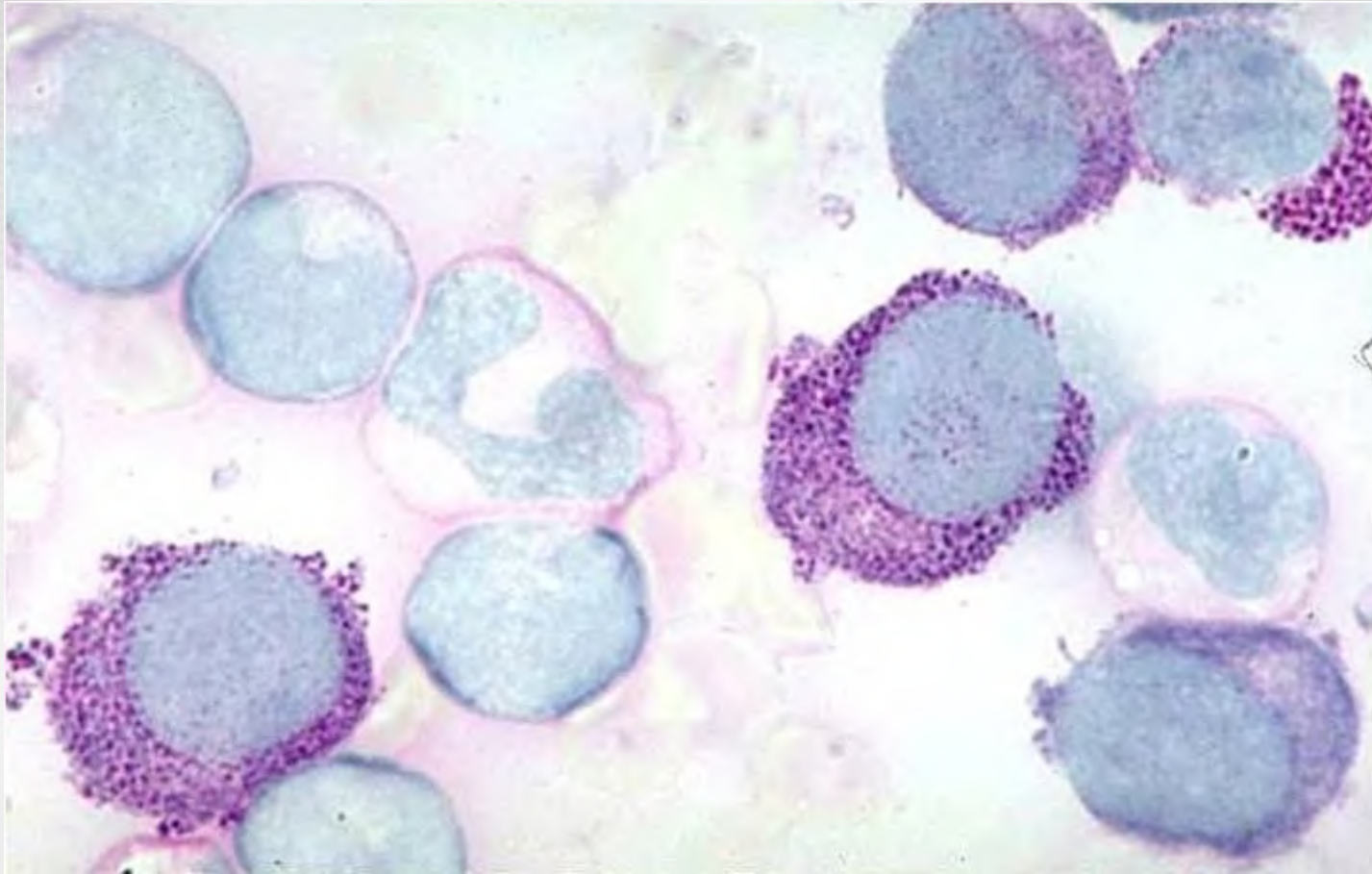
Sudan black stain, x500

FROTIUL MEDULAR ÎN LEUCEMIA ACUTĂ MONOBLASTICĂ M5b



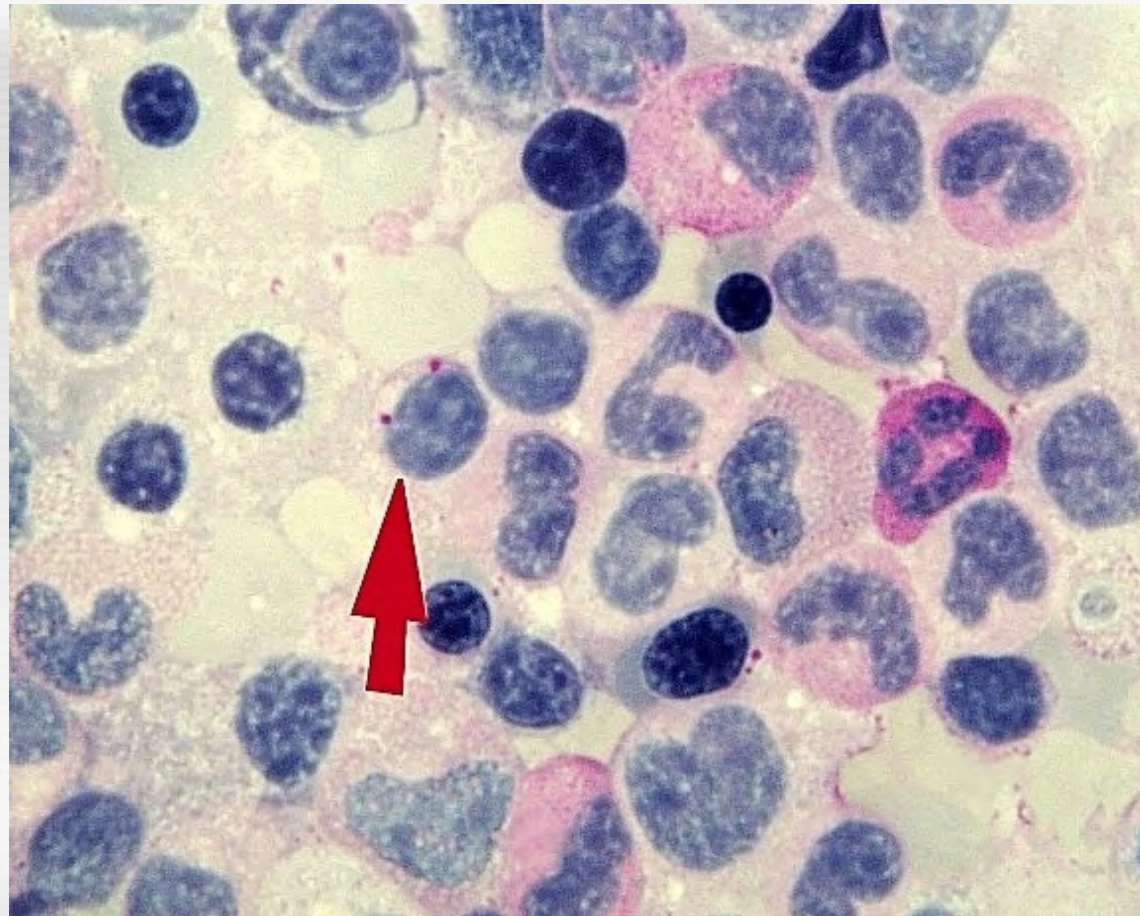
alpha-naphthyl butyrate esterase and chloroacetate esterase stain, x1000

FROTIUL MEDULAR ÎN LEUCEMIA ACUTĂ ERITROBLASTICĂ M6



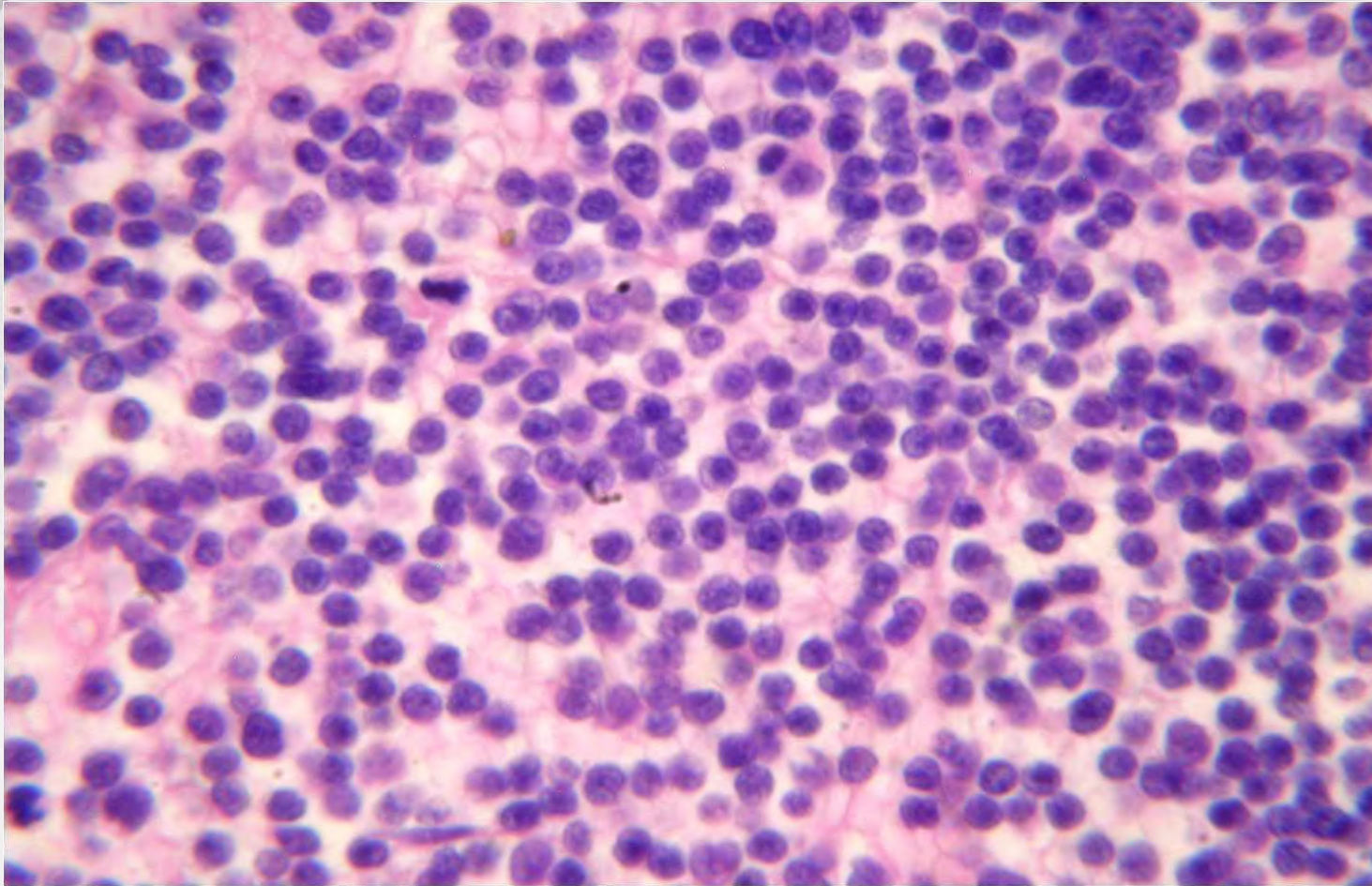
PAS stain, x1000

FROTIUL MEDULAR : PERIODIC-ACID SCHIFF (PAS) REACȚIA



PAS stain, x1000

TREPANOBIOPSIA MĂDUVEI OSOASE ÎN LEUCEMIA ACUTĂ

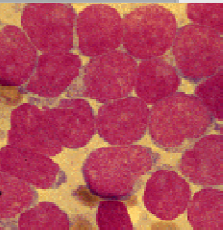



CARACTERISTICA CITOCHIMICĂ, IMUNOFENOTIPICĂ ȘI CITOGENETICĂ A LEUCEMIILOR ACUTE

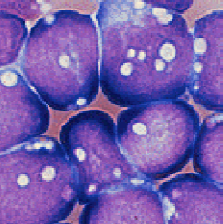
Classification	Morphology	Cytochemistry			General Markers	Myeloid Markers			B Cell Markers			T-Cell Markers			Platelet Marker	Other Markers
		MPO	NSE	PAS	HLA-DR	CD 34	CD 13	CD 33	CD 10	CD 19	kappa/lambda	CD2	CD5	CD7	CD61	
AML M0 (undifferentiated)	Blasts lack definitive cytologic and cytochemical markers of myeloblasts (MPO -), but express myeloid lineage antigens & resemble myeloblasts ultrastructurally	-	-	-	+	+/-	+	+/-	-	-	-	-	-	-/+	-	
AML M1 (myeloblastic without maturation)	Look like myeloblasts without any maturation. High N:C ratio, small nucleolus, grayish-pink cytoplasm	+	-	-	+	-/+	+	+/-	-	-	-	-	-	-/+	-	



CARACTERISTICA CITOCHIMICĂ, IMUNOFENOTIPICĂ ȘI CITOGENETICĂ A LEUCEMIILOR ACUTE

Classification	Morphology	Cytochemistry			General Markers		Myeloid Markers			B Cell Markers			T-Cell Markers			Platelet Marker	Other Markers
		MPO	NSE	PAS	HLA-DR	CD 34	CD 13	CD 33	CD 10	CD 19	kappa/lambda	CD2	CD5	CD7	CD61		
Pre-pre B ALL (lymphoblastic) 	L1 or L2 morphology – scant to moderate cytoplasm, few vacuoles.	-	-	-/+	+	+	-	-	+/-	+	-	-	-	-	-	TdT, hyperdiploidy	
Pre-B ALL (lymphoblastic) 	“Sting of pearls” PAS stain L1 or L2 morphology – scant to moderate cytoplasm, few vacuoles.	-	-	-/+	+	+/-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	TdT, cytoplasmic mu, t(1;19), t(11;23), t(9;22)	

CARACTERISTICA CITOCHIMICĂ, IMUNOFENOTIPICĂ ȘI CITOGENETICĂ A LEUCEMIILOR ACUTE

Classification	Morphology	Cytochemistry			General Markers	Myeloid Markers			B Cell Markers			T-Cell Markers			Platelet Marker	Other Markers
		MPO	NSE	PAS	HLA-DR	CD 34	CD 13	CD 33	CD 10	CD 19	kappa/lambda	CD2	CD5	CD7	CD61	
Burkitt's leukemia/lymphoma (FAB type L3) 	Clonal kappa/lambda stain L3 morphology, w/ prominent vacuoles, abundant cytoplasm, deep basophilia	-	-	-	+	-	-	-	+/-	+	+	-	-	-	-	t(8;14), t(2;8), t(8;22)
T lymphoblastic Leukemia/lymphoma	"String of pearls" PAS stain Often present with mediastinal mass.	-	-	-/+	+/-	-	-	-	-	-	-	+/-	+/-	+	-	TdT, CD1-/+ , CD3-/+ , CD4,8 double positive or double negative

Sources:

Cytochemistry, Immunophenotype, other markers: Laboratory Medicine, University of Washington,

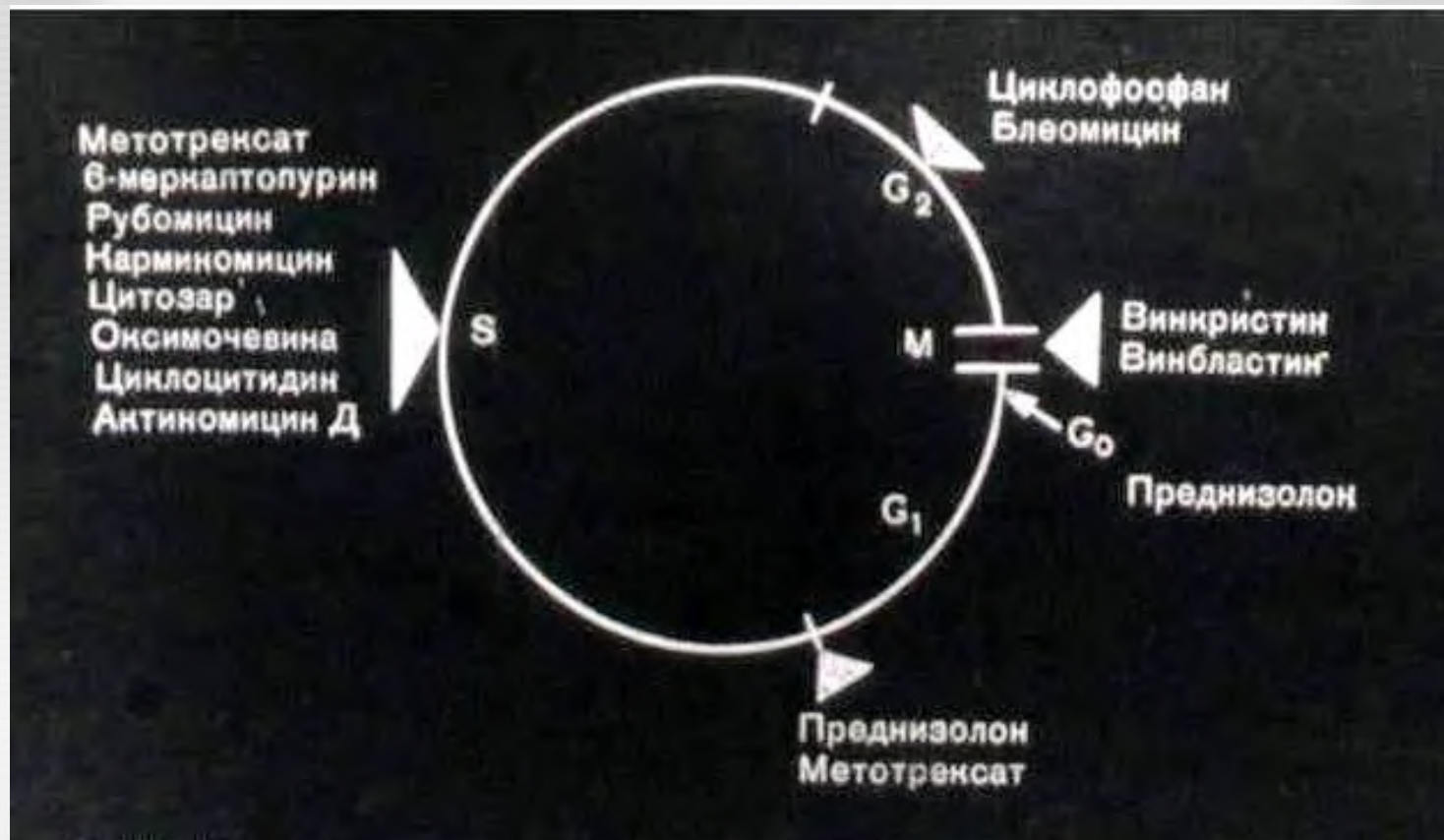
<http://www.labmed.washington.edu/Division/Hematology/leuk.dx.html>

Morphology: Handout, lecture notes; Robins *Pathologic Basis of Disease*, 6th edition, p 676

ANOMALIILE CROMOZOMIALE ÎN FUNCȚIE DE VARIANTA MORFOLOGICĂ A LEUCEMIILOR ACUTE

Varianta FAB	Anomaliile cromozomiale
M ₁ – M ₂	t (16:21)(p11;q22); t (9:22)(q34;q11); t (1:7)(p10;q10)
M ₂	t (7:11)(p13;q13); t (8:21)(q22;q22)
M ₃	t (15:17)(q22;q11)
M ₄	t (1;3)(p36;q31)
M ₄	inv (16)(p13;q22) sau t (16;16)(p13;q22)
M ₅	t (8:16)(p11;p13); t (9:11)(p21-p22;q23)
M ₄ – M ₅	t (11;v)(q23;v)
M ₇	t (1:22)(p13;q13)
L ₁ – L ₂	t (9:22)(q34;q11)
	t (1;19)(q23;p13)
	t (12;21)(p12;q22)
	cu restructurări 11q23

ACȚIUNEA PREPARATELOR CITOSTATICE / CITOTOXICE LA DIFERITE FAZE ALE CICLULUI MITOTIC ÎN CELULE LEUCEMICE



Medicamente citostatice utilizate în tratamentul leucemiilor acute

1. Substanțe ce interferează cu sinteza acizilor nucleici și proteinelor

- a) *Antagoniști ai acidului folic*
 - Metotrexat (Mtx).
- b) *Antagoniști ai purinelor*
 - 6-Mercaptopurina (6-MP)
 - 6-Thioguanina (6-TH)
- c) *Antagoniști ai pirimidinei*
 - 5-Fluorouracil (5-FU)
 - 5-Fluorodioxiuridin (5-FDR)
 - Cytosin-arabinosida (CAR-AraC)
 - Azacitidina (AZC)
- d) *Alți agenți inhibitori ai sintezei ADN*
 - Hidroxiureea (HU)
 - Compuși nitrosuree (BCNU, CCNU)
 - Procarbazină (PCZ)
- e) *Inhibitori ai sintezei proteinelor*
 - L-Asparaginaza (L-asp)
 - Azaserina (Aza)

2. Substanțe ce interferează cu duplicarea, transcripția ADN etc.

- a) *Agente care inhibă duplicarea (alchilanți)*
 - Azotiperita și derivații săi
- b) *Agente care blochează transcripția (Sinteza ARN m)*
 - Actinomicina (ACT)
 - Antraciclilinele: Rubidomicina (RBD),
 - Daunorubicina (DNR), Adriamicina (ADM)
- c) *Agente care blochează translația (Sinteza unui polipeptid după ARN m)*
 - Puromicina
- d) *Agente radiomimetici:*
 - Bleomicina (BLM)
 - Streptonigrina

3. Substanțe care acționează asupra fusului celular

- Vinblastina (VBL)
- Vincristina (VCR)
- Podofilotoxina (VM₂₆, VP₁₆)

SCHEMA GENERALĂ DE TRATAMENT AL LEUCEMIILOR ACUTE LIMFOBLASTICE

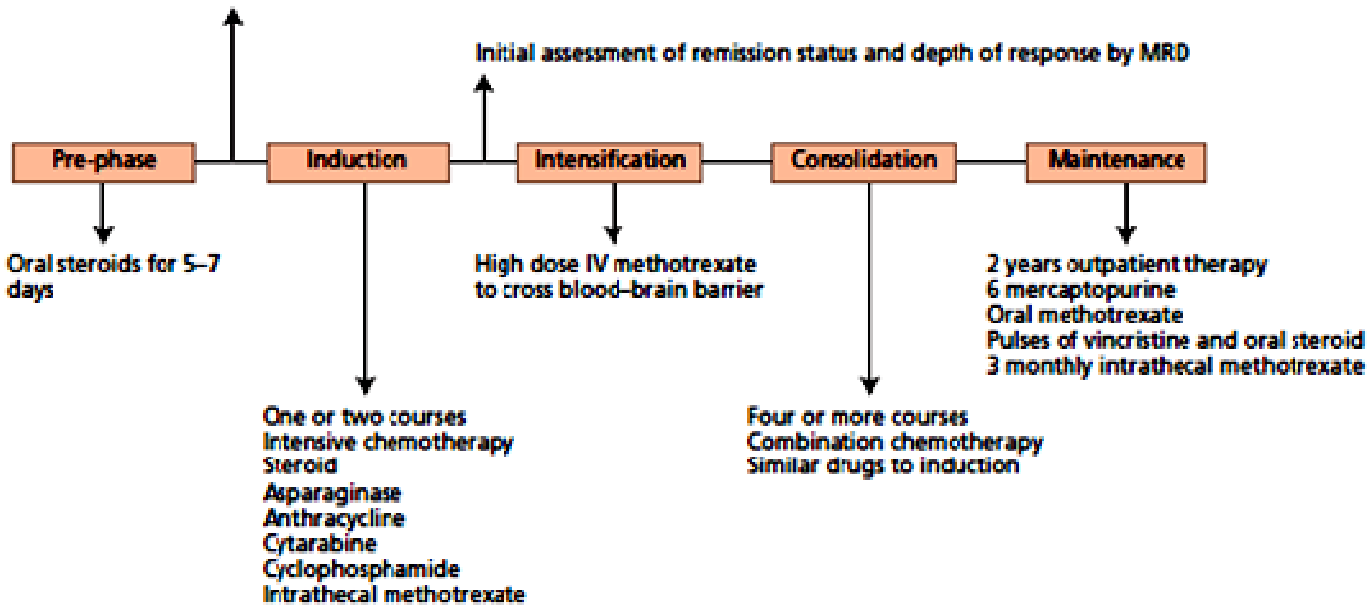
(source: Postgraduate Haematology, Seventh Edition. Edited by A Victor Hoffbrand, Douglas R Higgs, David M Keeling and Atul B Mehta. © 2016 JohnWiley & Sons, Ltd. Published 2016 by JohnWiley & Sons, Ltd.)

Allows time for:

Fertility preservation in males

Assessment of need for targeted therapies (Ph+ ALL)

Reduction of very high tumour burdens to normalize organ function deranged by ALL prior to cytotoxic therapy



Protocolul grupului german BFM pentru terapia LAL-B la adult

Faza I

CFA 200 mg/m² x 4 zile.

Pn 60 mg/m²/zi per os x 10-14 zile.

Pauză 14 zile după care se aplică 2 cicluri de terapie A și B la interval de 2 săptămâni pe o perioadă de 2 ani.

Ciclul A

MTX 1,5 g/m² p.c. 24 ore cu Factor Citrovorum (F.C.) ziua 1.

Ifosfamida 800 mg/m² i.v. 1 oră în zilele 2, 3, 4, 5.

Ara-C 150 mg/m² la 12 ore în perfuzie de 1 oră zilele 4, 5.

VM-26 100 mg/m² i.v. p. 1 h zilele 4, 5.

MTX i.t. 12,5 mg ziua 5, Dexametason 10 mg/m²/zi x 7 zile.

Pauză 14 zile.

Ciclul B

MTX 1,5 g/m² p. 24 h cu F.C.

CFA 200 mg/m² i.v. zilele 2, 3, 4, 5

VCR 2 mg/m² i.v. zilele 4, 5.

ADM 25 mg/m² i.v. (bolus 15 min) 4, 5

MTX i.t. 12,5 mg ziua 5

Dexametason 10 mg/m² p.o. x 7 zile

După ciclul B se efectuează profilaxia SNC

Modul de administrare a F.C.: la 36 ore de la începerea perfuziei cu MTX se aplică 30 mg/m² i.v. apoi la 6 ore 30-50 mg/m² în funcție de nivelul de MTX din sânge, încă 9 administrări.

CHIMIOTERAPIA DE INDUCȚIE ȘI DE CONSOLIDARE ÎN LEUCEMIILE ACUTE LIMFOBLASTICE: PROGRAMUL M.D. ANDERSON (HYPER-CVAD)

(source: Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. et al., Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media)

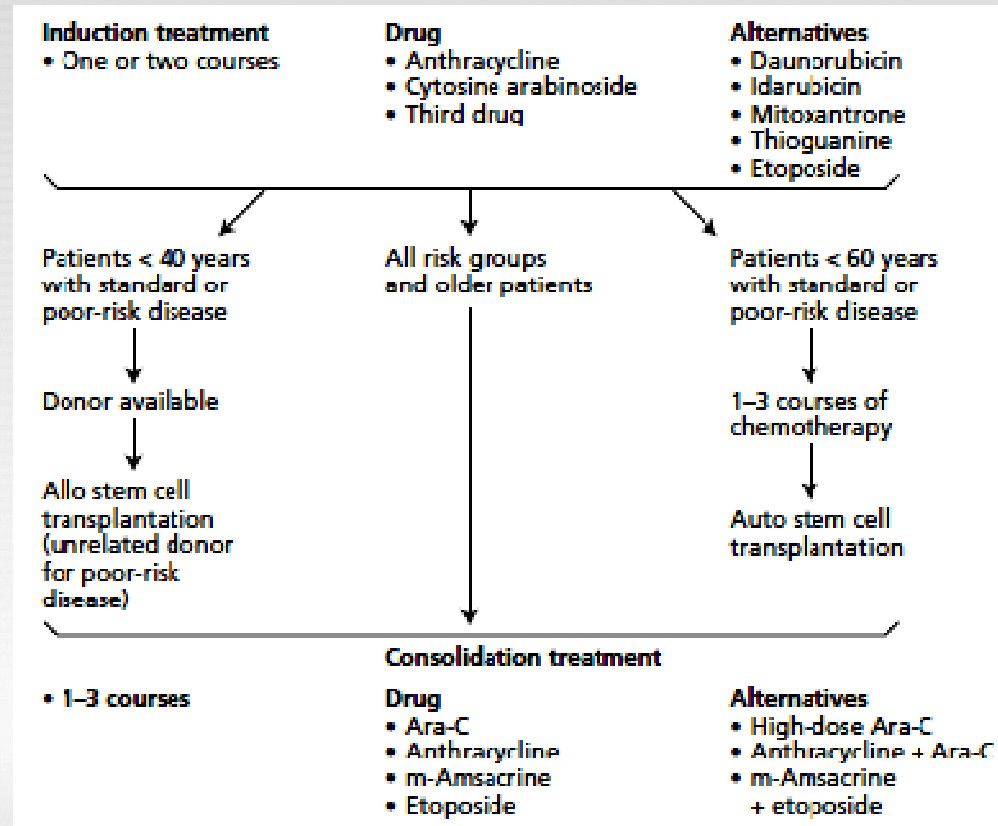
Cyclophosphamide	300 mg/m ² infused over 3 hr q12h × 6 doses (days 1-3)
Doxorubicin	25 mg/m ² /d continuous infusion over 24 hr × 2 days to begin 12 hr after last cyclophosphamide (days 4 and 5)
Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg) IV on days 4 and 11
Dexamethasone	40 mg/d days 1-4 and 11-14

Alternate q21d with

Methotrexate (MTX)	1 g/m ² continuous infusion over 24 hr (day 1)
Ara-C	3 g/m ² over 2 hr q12h × 4 doses (days 2 and 3)
Leucovorin rescue	50 mg PO at end of MTX infusion and then 25 mg PO q6h × 48 hr

OPȚIUNILE DE TRATAMENT AL LEUCEMIILOR ACUTE MIELOIDE

(source: Postgraduate Haematology, Seventh Edition. Edited by A Victor Hoffbrand, Douglas R Higgs, David M Keeling and Atul B Mehta. © 2016 JohnWiley & Sons, Ltd. Published 2016 by JohnWiley & Sons, Ltd.)



Tratamentul leucemiilor acute nelimfoblastice

Inducerea remisiunii

Programa „7+3”

<i>Medicamentul</i>	<i>Zilele de administrare</i>						
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
Citozar (Ara-C) 100mg/m ² i.v. de 2 ori/zi	+	+	+	+	+	+	+
Daunorubicină 45mg/m ² i.v. odată/zi	+	+	+	—	—	—	—

Consolidarea remisiunii

2 cicluri „7+3”

Tratamentul de mentinere a remisiunii

<i>Medicamentul</i>	<i>Zilele de administrare</i>				
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>„5+2”</i>					
Citozar 100mg/m ² s/c de 2 ori/zi	+	+	+	+	+
Daunorubicină 45mg/m ² i.v. odată/zi	+	+	—	—	—
<i>„5+Cph”</i>					
Citozar 100mg/m ² s/c de 2 ori/zi	+	+	+	+	+
Ciclofosfan 650mg/m ² i.v.	+	—	—	—	—
<i>„5+6MP”</i>					
Citozar 100mg/m ² s/c de 2 ori/zi	+	+	+	+	+
6-mercap- topurin 60mg/m ² per os de 2 ori/zi	+	+	+	+	+
sau Tioguanin 50mg/m ² per os de 2 ori/zi	+	+	+	+	+

CHIMIOTERAPIA DE INDUCȚIE ȘI DE CONSOLIDARE ÎN LEUCEMIILE ACUTE MIELOBLASTICE

(Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. et al., Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media)

Induction		Consolidation	
AML induction and consolidation			
Ara-C	200 mg/m ² IV as continuous infusion × 7 d	Ara-C ^b	3 g/m ² q12h IV as 2- to 3-h infusion on days 1, 3, 5; repeat q28d × 4 cycles
IDA ^a	12 mg/m ² IV on days 1-3		
ALSG regimen			
Ara-C ^b	3 g/m ² IV q12h as 2- to 3-h infusion on days 1, 3, 5, 7 (8 doses)	Ara-C	100 mg/m ² IV as continuous infusion × 5 d
Daun	50 mg/m ² IV on days 1-3	Daun	50 mg/m ² IV × 2 d
VP-16	75 mg/m ² IV × 7 d	VP-16	75 mg/m ² IV × 5 d

ALSG = Australian Leukemia Study Group; Ara-C = cytarabine; Daun = daunorubicin; IDA = idarubicin; VP-16 = etoposide

^a Idarubicin has been substituted for Daun, 45 mg/m², which had been the prevalent anthracycline used in clinical trials prior to 1993. Mitoxantrone, 10 mg/m² × 5 days, has also been used as an alternative.

^b For patients < 60 years of age

**Programa de tratament al leucemiilor
acute nelimfoblastice la persoanele
mai în vârstă de 65 ani**

Inducerea remisiunii

**Doze mici Ara-C — 14-28 zile
cu interval de 2-3 săptămâni**

**Ara-C — 10mg/m², s.c.,
2 ori/zi**

**Consolidarea
remisiunii**

„7+3”

Antraciclinele

30 mg/m²

Tratamentul de mentinere a remisiunii

**Doze mici de citozar — 14 zile
cu interval dintre cicluri de 1 lună timp de 5 ani**

Programe de tratament în leucemia acută promielocitară

A. Bolnavi sub 60 ani:

Cifra de leucocite sub 6 000/mm^c

Indicație: ATRA 45 mg/m²/zi până la R.C. maxim de administrare 90 zile.

Dacă în ziua a 4-a cifra leucocite 6 000/mm^c sau în ziua 10 peste 10 000/mm^c se aplică program 7-3 sau Ara-C 1 g/m²/zi x 3 zile

Cifra de leucocite peste 6 000/mm^c

Indicație: Chimioterapie cu program Ara-C x 7 zile DNR x 3 zile (7-3) sau alt program intensiv LAM.

Concomitent, ATRA 45 mg/m²/zi

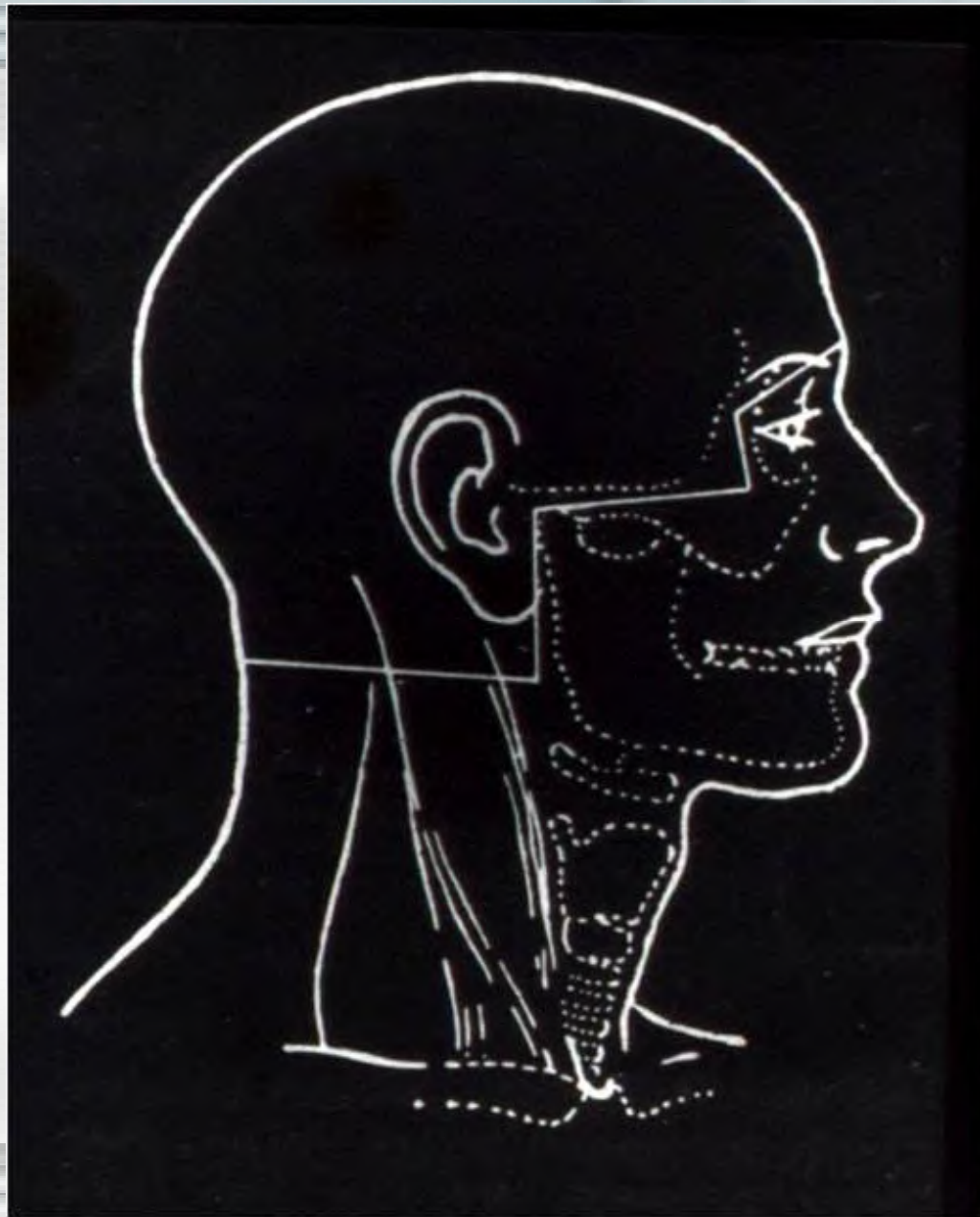
Consolidarea: Pentru bolnavii tratați cu ATRA se începe imediat dacă sunt în R.C. Pentru bolnavii tratați cu chimioterapie în R.C., după refacerea măduvei osoase (aprox. 2 săptămâni). Se aplică 2 cure standard 7-3 la interval de 2 săptămâni sau
1 cură 7-3 și apoi după refacerea m.o. 1 cură: Ara-C 1000 mg/m² la 12 ore x 4 zile
DNR 45 mg/m²/zi x 3 zile

Întreținerea: 6 MP 90 mg/m²/zi continuu 2 ani, MTX 15 mg/m²/săptămânal pe o perioadă de 2 ani cu reinducții cu Ara-C 200 mg x 5 zile la 3 luni.

B. Bolnavi peste 60 ani:

Inducția: program ATRA, *Consolidare* 1 cură standard 7-3

Întreținerea: 6MP-MTX sau ATRA 45 mg/m²/zi x 15 zile lunar sau Ara-C doze mici x 10 zile lunar pe o perioadă de 2 ani.



MULȚUMESC PENTRU ATENȚIE!

