БЫСТРЫЙ ВЗГЛЯД НА

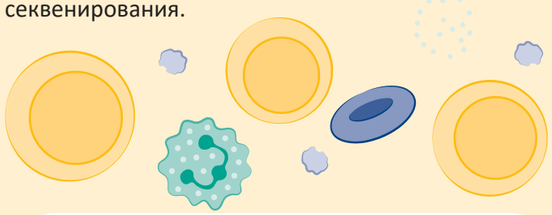
ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ

nature REVIEWS DISEASE PRIMERS

Острый миелоидный лейкоз - злокачественное преобразование гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) или прогениторных клеток, приводящее к размножению незрелых миелоидных предшественников (миелобластов) в ущерб их терминально дифференцированным аналогам, таким как эритроциты, тромбоциты и лейкоциты.

диагностика

ОМЛ быстро дебютирует и в отсутствие лечения может достигнуть терминальных стадий в течение недель или месяцев. Клинические проявления ОМЛ на момент постановки диагноза варьируют от случайной находки в обычном анализе крови до жизнеугрожающего состояния. Типичные проявления развиваются вследствие костномозговой недостаточности и включают повышенную утомляемость и одышку из-за анемии, рецидивирующие инфекции как следствие нейтропении и повышенную склонность к образованию гематом из-за тромбоцитопении. Диагноз ОМЛ устанавливается на основе общего анализа крови, скопления большого количества миелобластов в костном мозге и крови, иммунофенотипирования с помощью проточной цитометрии, цитогенетического профилирования путем кариотипирования и/или флуоресцентной гибридизации in situ и молекулярной характеристики, полученной с помощью секвенирования.



Риск развития ОМЛ умеренно увеличивается при воздействии агентов, повреждающих ДНК, среди которых ионизирующая радиация (как правило, лучевая терапия) и цитотоксическая химиотерапия, а также при генетической предрасположенности и некоторых врожденных заболеваниях (таких как синдром Дауна). Однако у подавляющего большинства пациентов нет ни одного из этих факторов риска.

эпидемиология

Выживаемость при своевременном лечении гораздо выше среди европеоидов, а также среди людей с высоким социально-экономическим статусом.

механизмы

Аномалии клеточной пролиферации, выживаемости и дифференцировки клеток при ОМЛ обусловлены различными генетическими и эпигенетическими изменениями. Примерно в 50% всех случаев ОМЛ присутствуют грубые изменения структуры хромосом, в том числе сбалансированные транслокации, а также делеции и дупликации. В лейкозных клетках встречается гораздо меньше мутантных кодирующих последовательностей, чем в клетках солидных опухолей. Эти мутации преимущественно обнаруживаются в некодирующих генах, которые вовлечены в процессы транскрипции, клеточного сигналинга и эпигенетических модификаций.

тактика ведения

Пациенты с ОМЛ нуждаются в существенной поддерживающей терапии (лечение, которое сфокусировано на симптомах и осложнениях, а не на достижении ремиссии), чтобы справляться с инфекциями (противогрибковые средства и антибиотики) и риском кровотечений (переливание тромбоцитарной массы). Лейкостаз - закупорка кровеносных сосудов из-за агрегации избыточного количества миелобластов - жизнеугрожающее состояние, которое должно быть быстро диагностировано и устранено с помощью химиотерапии и иногда лейкафереза. Индукция и консолидация направлены на достижение полной ремиссии и ликвидацию минимальной резидуальной болезни (МРБ). Выбор метода лечения зависит от общего самочувствия пациента. Хотя индукционная терапия у большинства пациентов позволяет достичь ремиссии, частота рецидивов остается высокой и зависит от возраста, цитогенетического и молекулярного профилей лейкоза и выраженности МРБ. Принимая во внимание эти факторы риска, можно рассматривать трансплантацию аллогенных ГСК (ТГСК). Хотя ТГСК - это наиболее эффективная постремиссионная терапия для предотвращения рецидивов, ее применение ограничивают связанные с лечением заболеваемость и смертность.

прогноз

Достижения в области терапии значительно увеличили выживаемость пациентов с ОМЛ, особенно среди пациентов, возраст которых более 60 лет. Более достоверные прогностические маркеры, полученные путем секвенирования, выявление минимальной резидуальной болезни и новая таргетная терапия смогут улучшить ситуацию в дальнейшем. В настоящее время исследования лекарств проводятся в рамках таргетных путей, которые активируются в результате мутаций или представляют собой конъюгированные антитела, несущие цитотоксический агент.