

Akutní leukémie

Dr.Kissová J., Buliková A.
Oddělení klinické hematologie
FN Brno

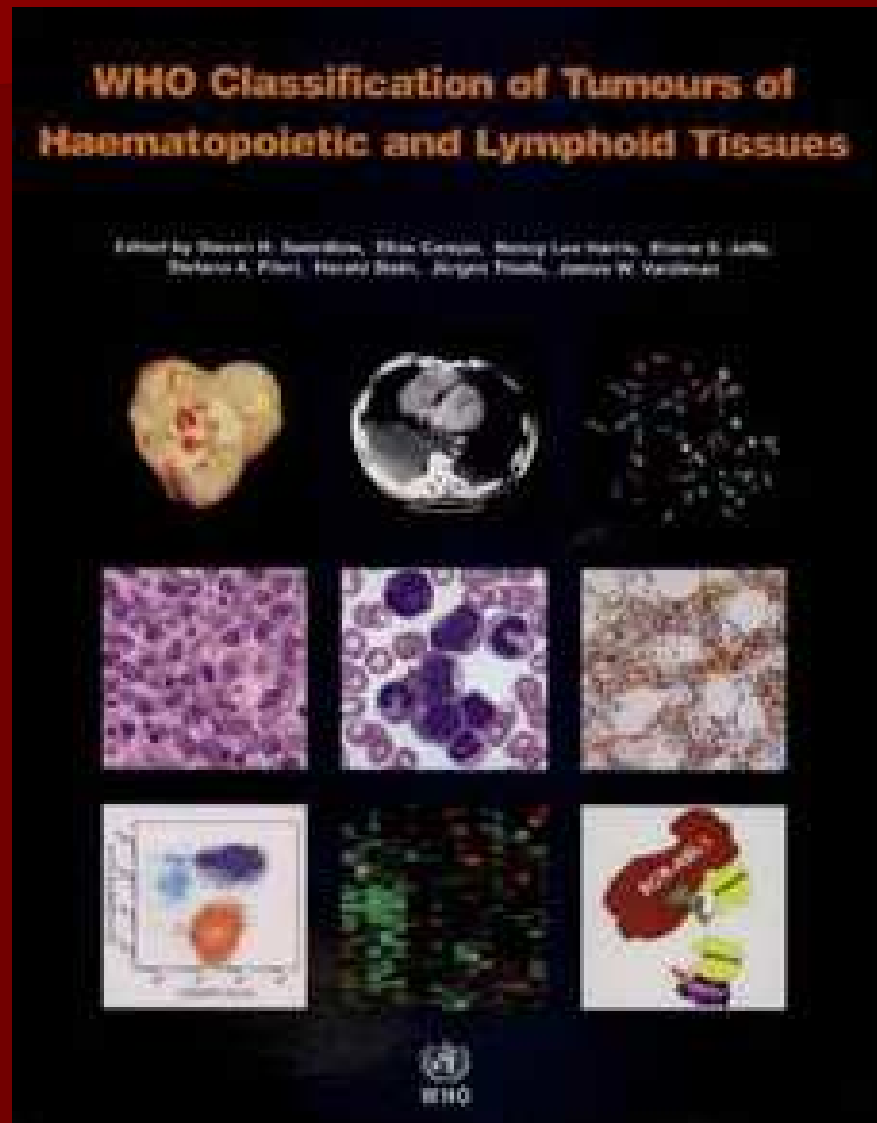
Akutní leukémie

tvorí heterogenní skupinu maligních hematologických onemocnění, v níž je možné z pohledu dnešních poznatků vyčlenit řadu podskupin s různým klinickým i laboratorním nálezem, prognózou a odpovědí na terapii.

Klasifikace akutních leukémií

- 1. FAB 1976 - založená na morfologii a cytochemii, opakovaně revidována (1982, 1985, 1990)**
- 2. MIC 1985 - Morphology, Immunology and Cytogenetic Cooperative Group**
- 3. REAL 1994 - zařazeny leukémie z lymfatické řady**
- 4. EGIL 1995 - European Group of immunofenotyping leukemia**
- 5. WHO 2001 - revize všech klasifikací**
- 6. WHO 2008 - revize předchozí klasifikace**

WHO klasifikace



Akutní leukémie ve WHO klasifikaci

WHO klasifikace zahrnuje morfologickou, cytochemickou, imunofenotypickou, cytogenetickou a molekulárně genetickou identifikaci leukemických blastů.

Určení homogenních kategorií v heterogenní skupině akutních leukémií má umožnit přesnější nasměrování léčebné strategie.

Akutní myeloidní leukémie

Porovnání FAB a WHO

- *počet blastů* - ve FAB počítán z nonerytroidních buněk, ve WHO ze všech jaderných buněk dřeně (rozpočet na 500 buněk ve dřeni, na 200 buněk v periferní krvi)
- *počet blastů ve dřeni či periferní krvi* - ve FAB nutné 30%, ve WHO 20%
- diagnóza AML může být stanovena i u stavů s méně než 20% blastů ve dřeni či periferní krvi, je-li prokázána *rekurentní genetická abnormalita* (viz dále)

Nálezky v periferní krvi

- obvykle anémie, trombocytopenie
- změny počtu bílých krvinek- leukopenie i leukocytóza
- blasty v periferní krvi

Vyšetření kostní dřeně

- Aspirační biopsie- sternální punkce, punkce z lopaty kosti kyčelní → cytologie, cytochemie, imunofenotypizace, cytogenetika, histologie z koagula, molekulární genetik
- Trepanobiopsie → kromě výše uvedeného histologie, imunohistochemie, otiskový preparát

Morfologie kostní dřeně

- barvení May-Grünwald-Giemsa
- **myeloblasty**
 - velikost od bb. lehce větších než zralé lymfocyty až po bb. velikosti monocytů nebo i větších
 - bazofilní nebo šedomodrá cytoplazma, úzký lem
 - kulaté nebo oválné jádro s jemným jaderným chromatinem
 - obvykle několik jadérek
 - azurofilní granula (granulované) nebo bez granulí (negrulované myeloblasty)
 - Auerova tyč- specifické pro myeloidní linii

Morfologie kostní dřeně

■ lymfoblasty

- bb. velikosti zralých lymfocytů až k bb. větším než neutrofily
- min. množství středně bazofilní cytoplazmy, neobsahuje granula
- jaderný chromatin od jemně granulárního až po kondenzovaný
- nenápadná nebo až prominující jádérka

Morfologie kostní dřeně

- **patologické promyelocyty** u APL
(promyelocyty – bb. s excentricky uloženým jádrem, Golgiho zónou, hrubším chromatinem, zachovalé zřetelné jadérko, početné granulace a nižší poměr N/C, cytoplazma vyjma Golgiho zóny je bazofilní)
- **monoblasty a promonocyty** u AML M5
- **megakaryoblasty** u AML M7 jsou považovány za ekvivalenty blastů pro účely stanovení dg. AL
- **erytroblasty** nejsou zahrnovány do počtu blastů

Cytochemické vyšetření

- Průkaz substancí (Fe, glykogen) nebo přítomnosti enzymů pomocí mikroskopicky hodnotitelných reakcí
 - fixace
 - vlastní cytochemická reakce
 - dobarvování jader

- Barvení železa
- Myeloperoxidáza (MPO)
- Sudanová čerň B (SBB)
- Nespecifická esteráza (NSE)
- PAS reakce
- Chloracetátesteráza

Cytochemická vyšetření u AL

- Myeloperoxidáza – odlišení AML od ALL či monoblastické leukémie
- Nespecifická esteráza (s blokádou fluoridem) – k odlišení AML M4-M5
- PAS reakce- k odlišení ALL (hrubší granula až bloková pozitivita bez difuzního pozadí)

Cytochemie- MPO

- specifická pro myeloidní diferenciaci
- myeloperoxidázová aktivita u myeloblastů je granulární a často koncentrovaná v Golgiho zóně
- monoblasty negativní nebo pozitivní s rozptýlenými jemnými granuly
- lymfoblasty a megakaryoblasty- MPO negativní

Cytochemie -NSE

- specifická pro monocyty, makrofágy a krevní destičky- v těchto buňkách reakci inhibuje fluorid sodný (pozitivita je poté nulová nebo snížená)
- monoblasty a lymfoblasty pozitivita bez blokády
- erytroblasty slabě pozitivní reakce

Cytochemie- PAS

- reakce kys.jodisté se Schiffovým činidlem
- pozitivita téměř ve všech krevních buňkách vyjma erytroblastů
- pozitivita difuzní, granulární, blokovaná pozitivita
- lymfocyty mají hrubší granula až blokovanou pozitivitu bez difuzního pozadí

Ostatní laboratorní vyš.metody u AL

- Imunofenotypizace- charakterizuje určité populace buněk pomocí jejich specifických membránových či cytoplazmatických antigenů monokl. protilátkami
- Cytogenetika- stanovení karyotypu buněk
- Molekulární genetika- patologie na úrovni DNA či RNA buněk

Panel monoklonálních protilátek pro dg. AL

- Hematopoetické prekurzory: CD34, HLA-Dr, TdT, CD45
- B-linie: CD19, CD 20, CD22, CD79a
- T-linie: CD2, CD3, CD5, CD7
- Myeloidní: CD13, CD33, CD15, MPO, CD117
- Megakaryocytární: CD41, CD61

Akutní leukémie -epidemiologie

- incidence AL 4/100 000 obyvatel za rok
- 70% tvoří AML
- převážná většina AML vzniká u dospělých, medián věku 60 let
- ALL predominantně on. dětského věku
- 75% případů ALL obvykle pod 6 let věku

Akutní leukémie - etiologie

- genetické on. u 5% pac. s AL (Downův sy)
- viry- EBV, HIV, HTLV
- ionizační záření
- cytotoxická chemoterapie
- průmyslová expozice-benzen, pesticidy
- jen 1-2% diagnostikovaných je spojeno s těmito agens

Klinické projevy u AL

- krvácivé projevy- trombocytopenie, koagulopatie
- infekční komplikace
- projevy anemického syndromu
- lymfadenopatie
- hepatosplenomegalie
- jiné vyplývající z poruchy funkce postiženého orgánu

Akutní myeloidní leukémie (AML)

- AML s rekurentní genetickou abnormalitou
- AML spojená s myelodysplázií
- AML související s léčbou (therapy-related)
- AML jinak neklasifikovatelné
- Myeloidní sarkom
- Myeloidní proliferace spojené s Downovým syndromem
- Neoplázie z blastických plazmocytoidních dendritických buněk

AML s rekurentní genetickou abnormalitou

- vznik predominantně u mladších nemocných
- všeobecně spojeny s relativně příznivou odpovědí na terapii

AML s rekurentní cytogenetickou abnormalitou

AML s balancovanými translokacemi/inverzemi

- AML s t(8;21)(q22;q22); (*RUNX1-RUNX1T1*)
- AML s inv(16)(p13q22) nebo t(16;16)(p13;q22); (*CBFB-MYH11*)
- Akutní promyelocytární leukémie - AML s t(15;17)(q22;q12); (*PML/RAR α*) a varianty
- AML s t(9,11)(p22,q23), (*MLLT3-MLL*)
- AML s t(6,9)(p23,q34) (*DEK-NUP214*)
- AML s inv(3) nebo t(3,3)(q21,q26,2) (*RPN1-EVI1*)
- AML (megakaryocytární) s t(1,22)(p13,q13) (*RBM15-MKL1*)

AML s rekurentní genetickou abnormalitou

AML s genovými mutacemi

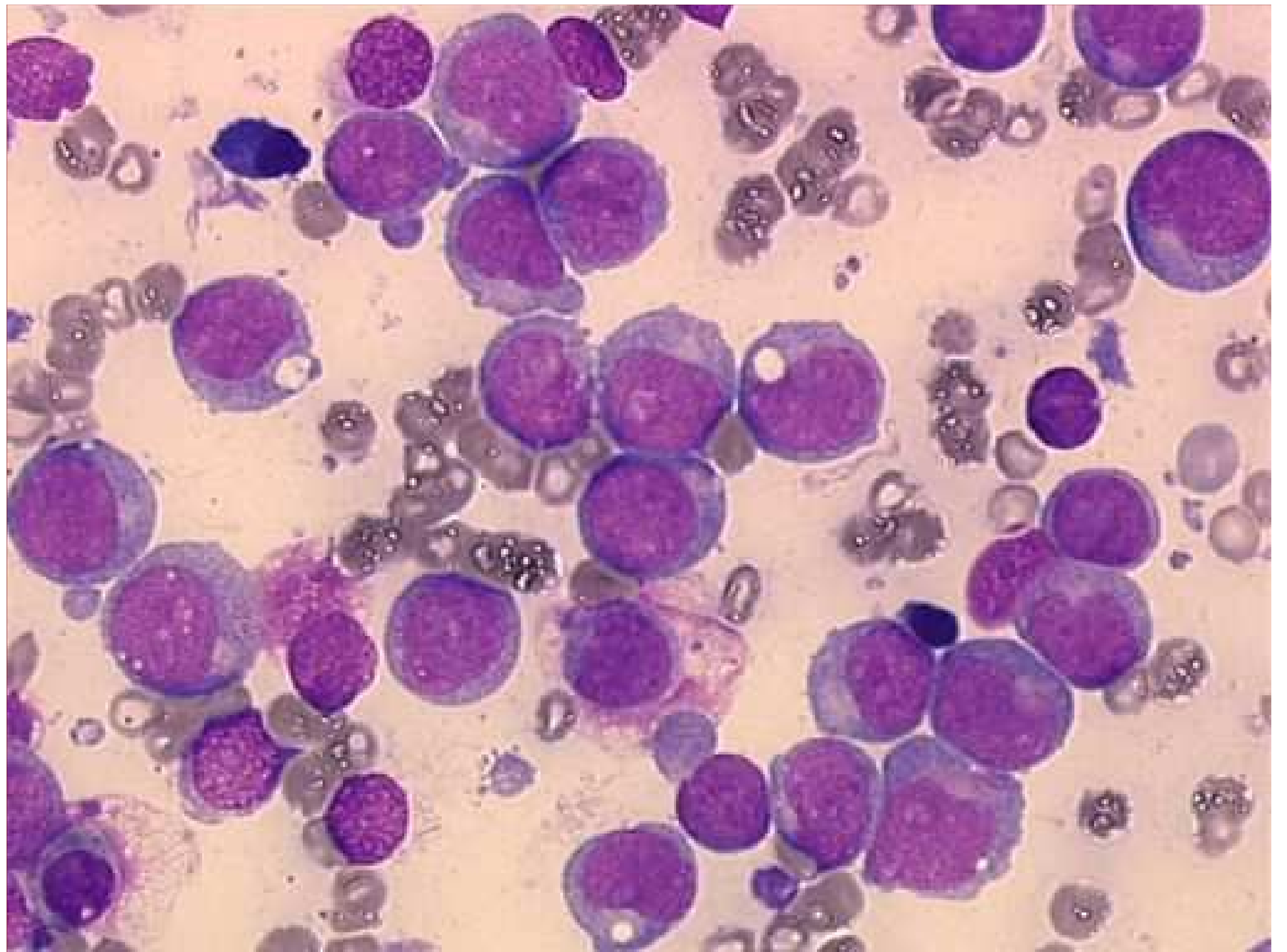
- AML s mutovaným NPM1
- AML s mutovaným CEBPA

AML t(8;21)(q22;q22)

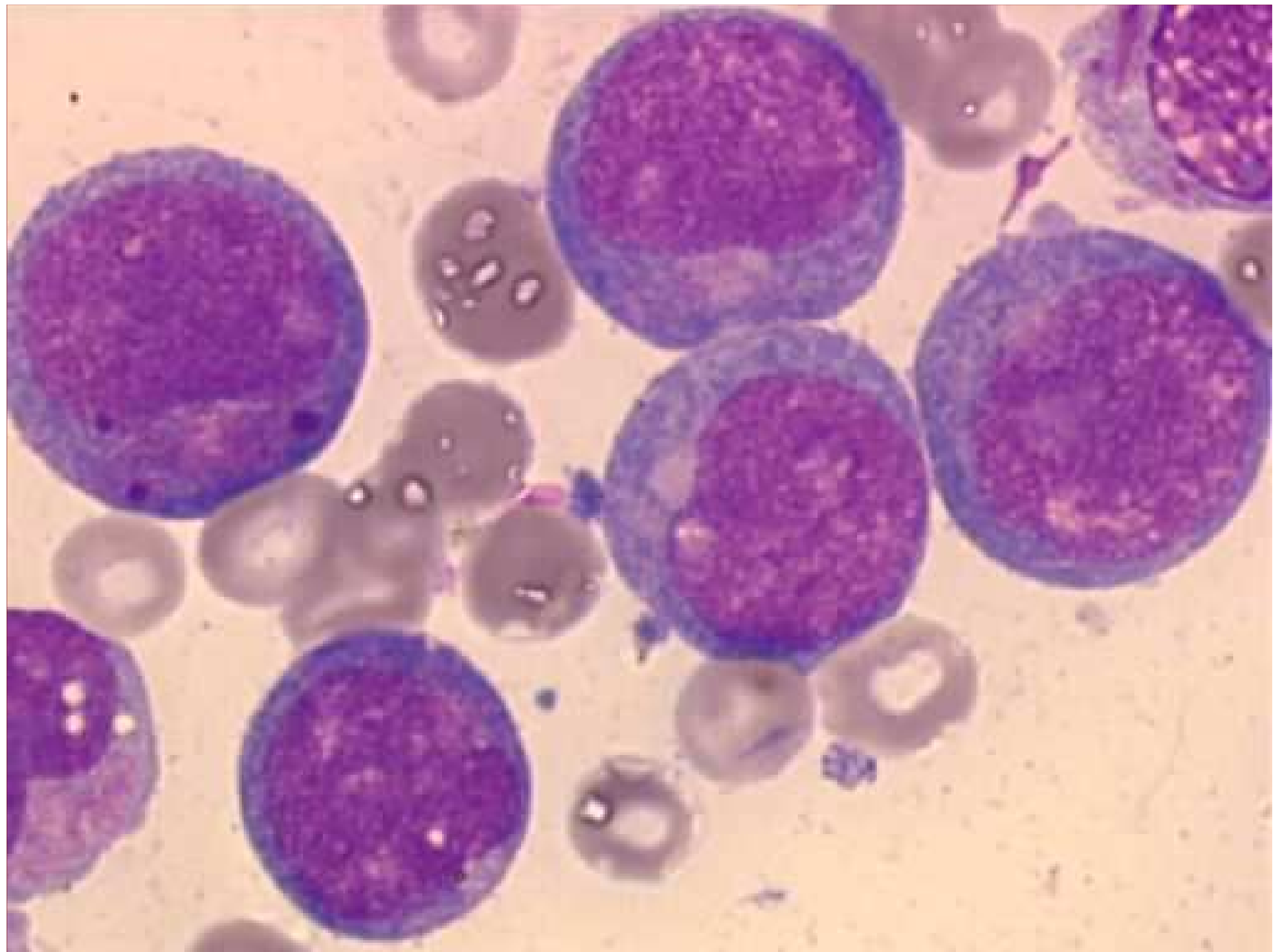
- 5-12% mezi AML
- cca 1/3 mezi AML s vyzríváním
- může být < 20% blastů v kostní dřeni nebo periferní krvi, je-li prokázána cytogenetická odchylka uzavíráme jako AML ne jako RAEB
- někdy pod obrazem myeloidního (granulocytárního) sarkomu

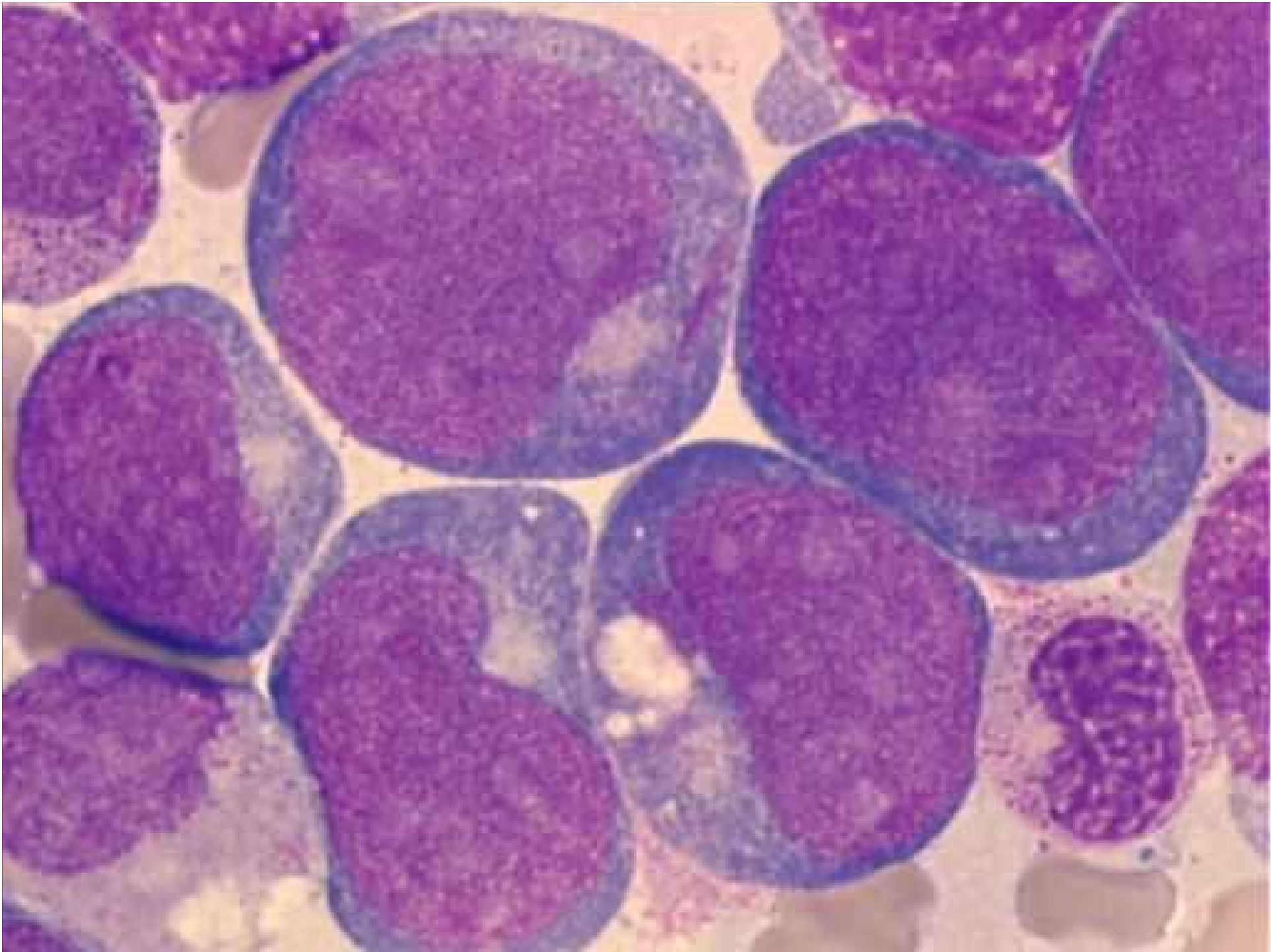
Morfologie – AML s t(8,21)

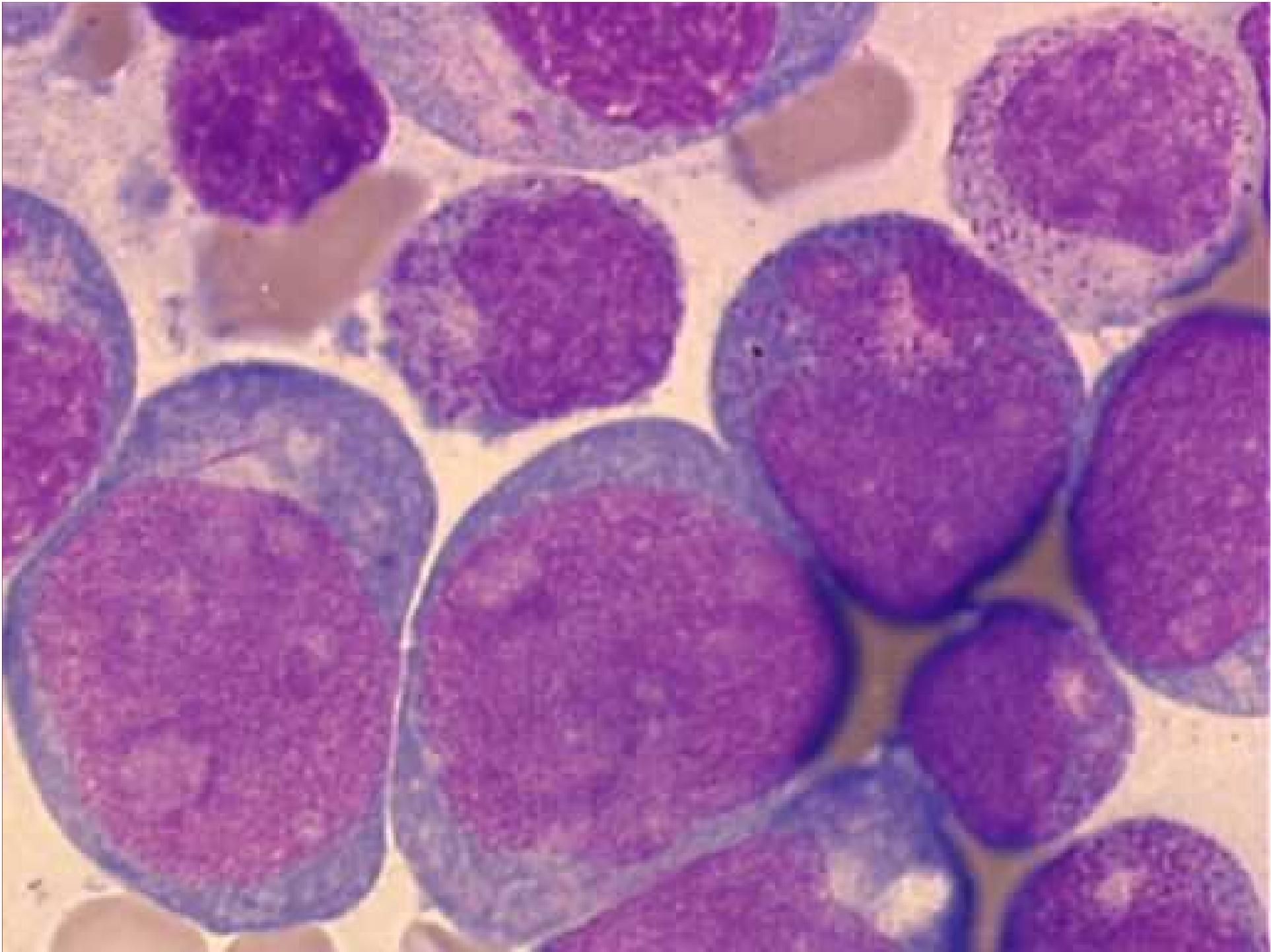
- větší blasty s bazofilní cytoplazmou
- četná azurofilní granula
- velká granula- pseudo Chediak-Higashiho granula
- Auerovy tyče- dlouhé a tenké se zahrocenými okraji (i ve zralých neutrofilech)
- některé malé blasty, hl. v periferní krvi
- dysplazie granulopoezy- pseudopelgeroidní anomálie, abnormality barvení cytoplazmy
- někdy zvýšení eozinofilů

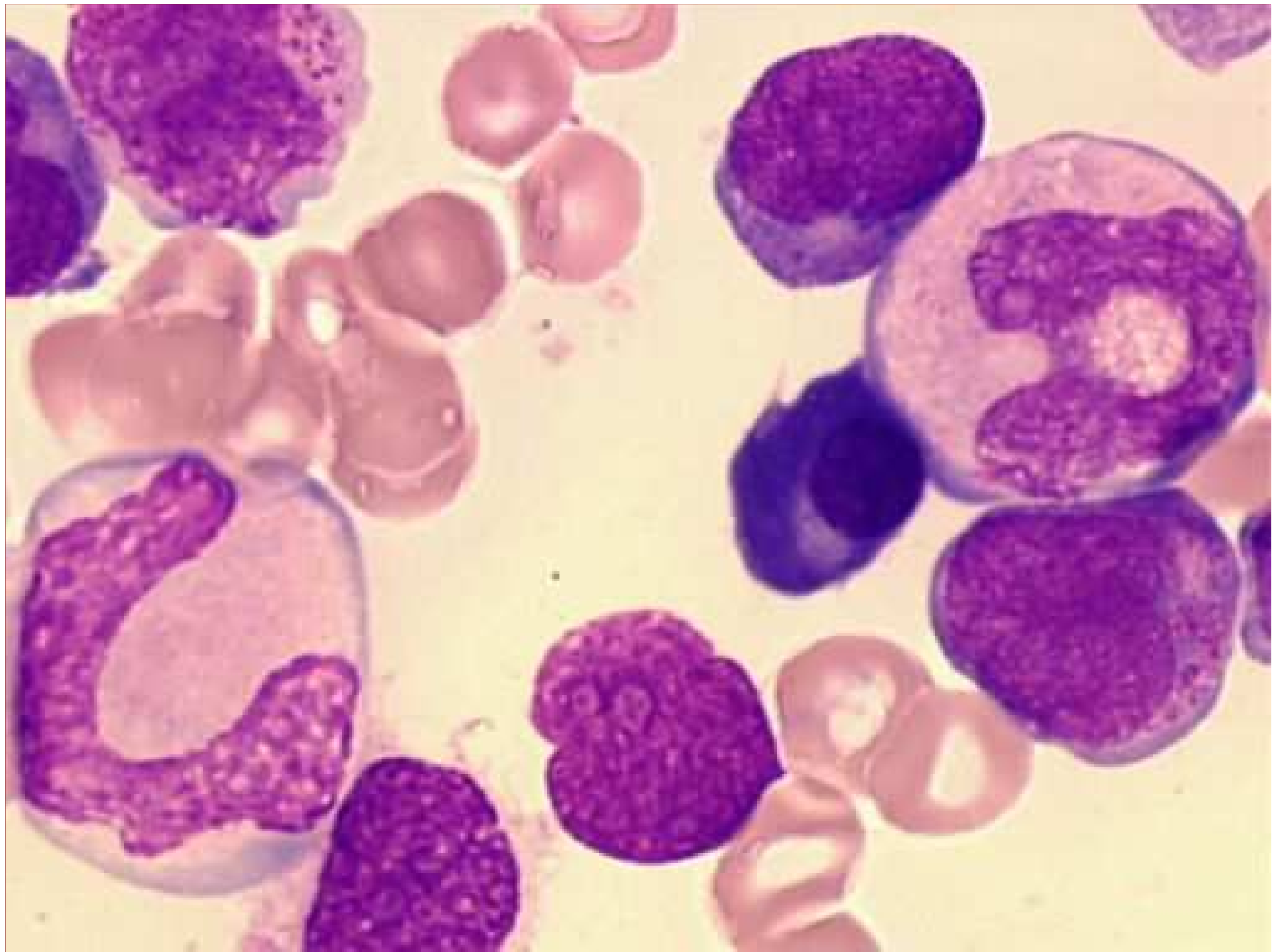


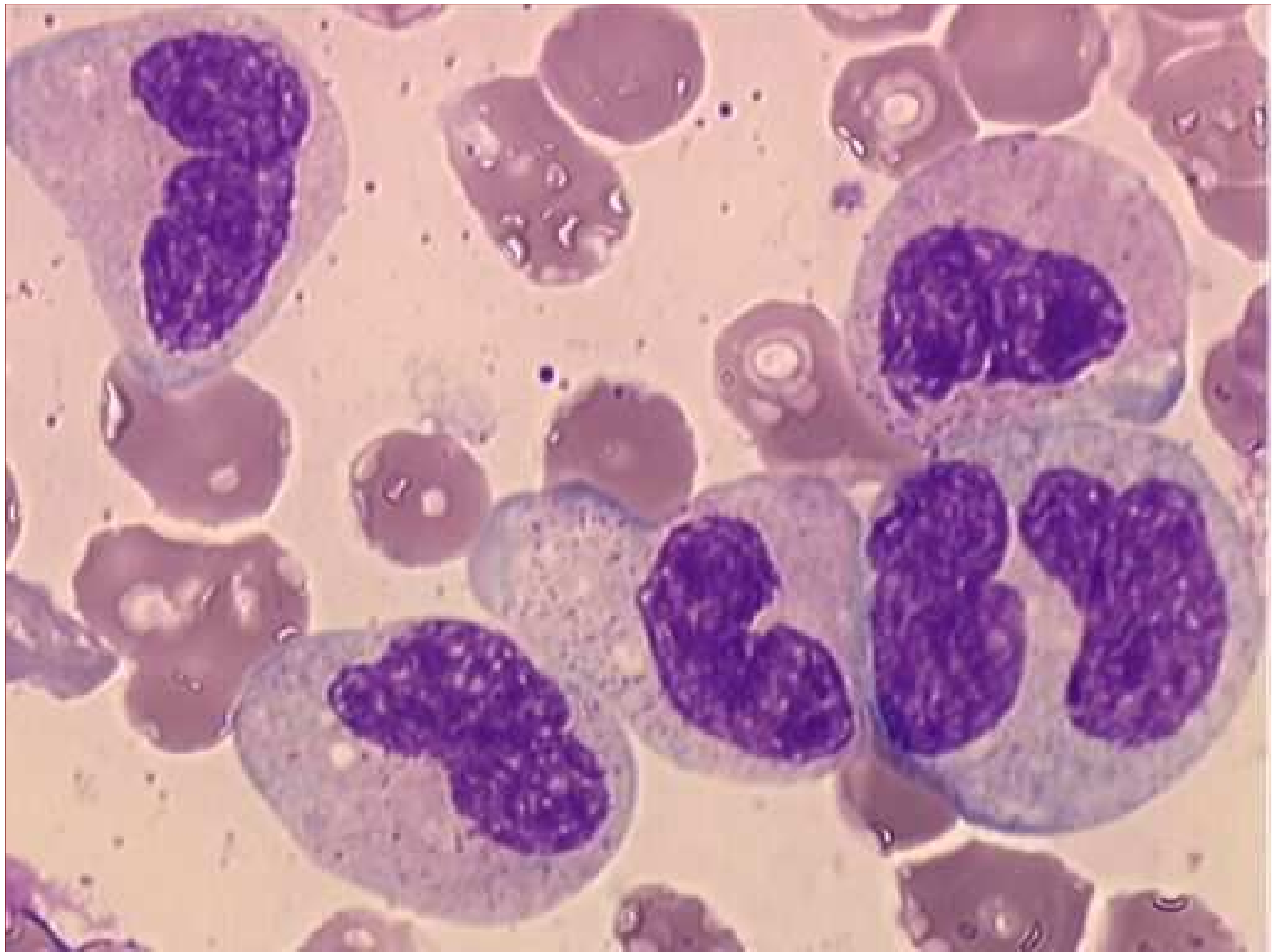


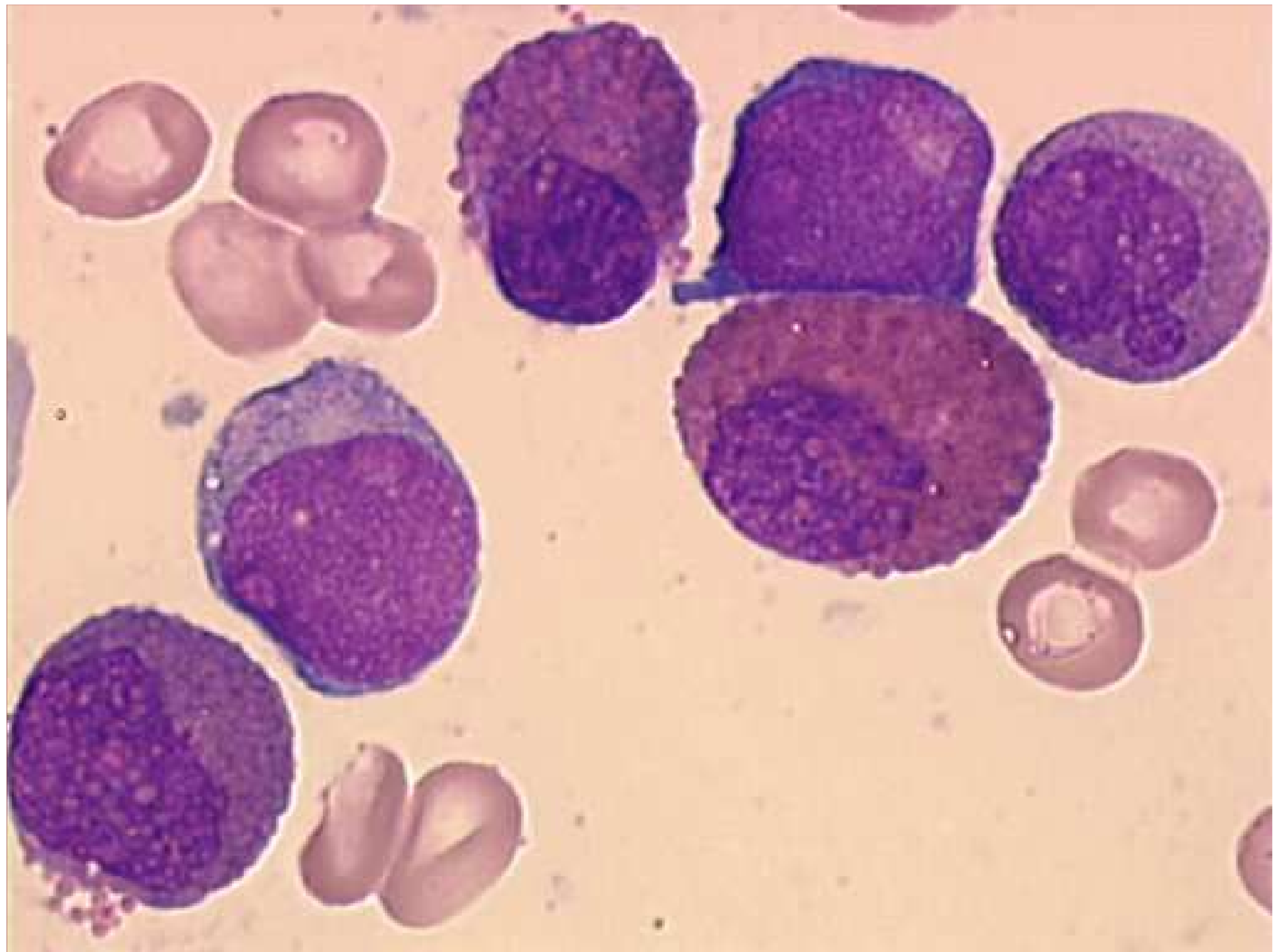












Imunofenotypizace

- pozitivita myeloidních markerů
 - CD34 a CD33
- často ko-exprese lymfoidních markerů
 - CD19, méně často CD56



46,XX,t(8;21)(q22;q22)

Molekulární genetika

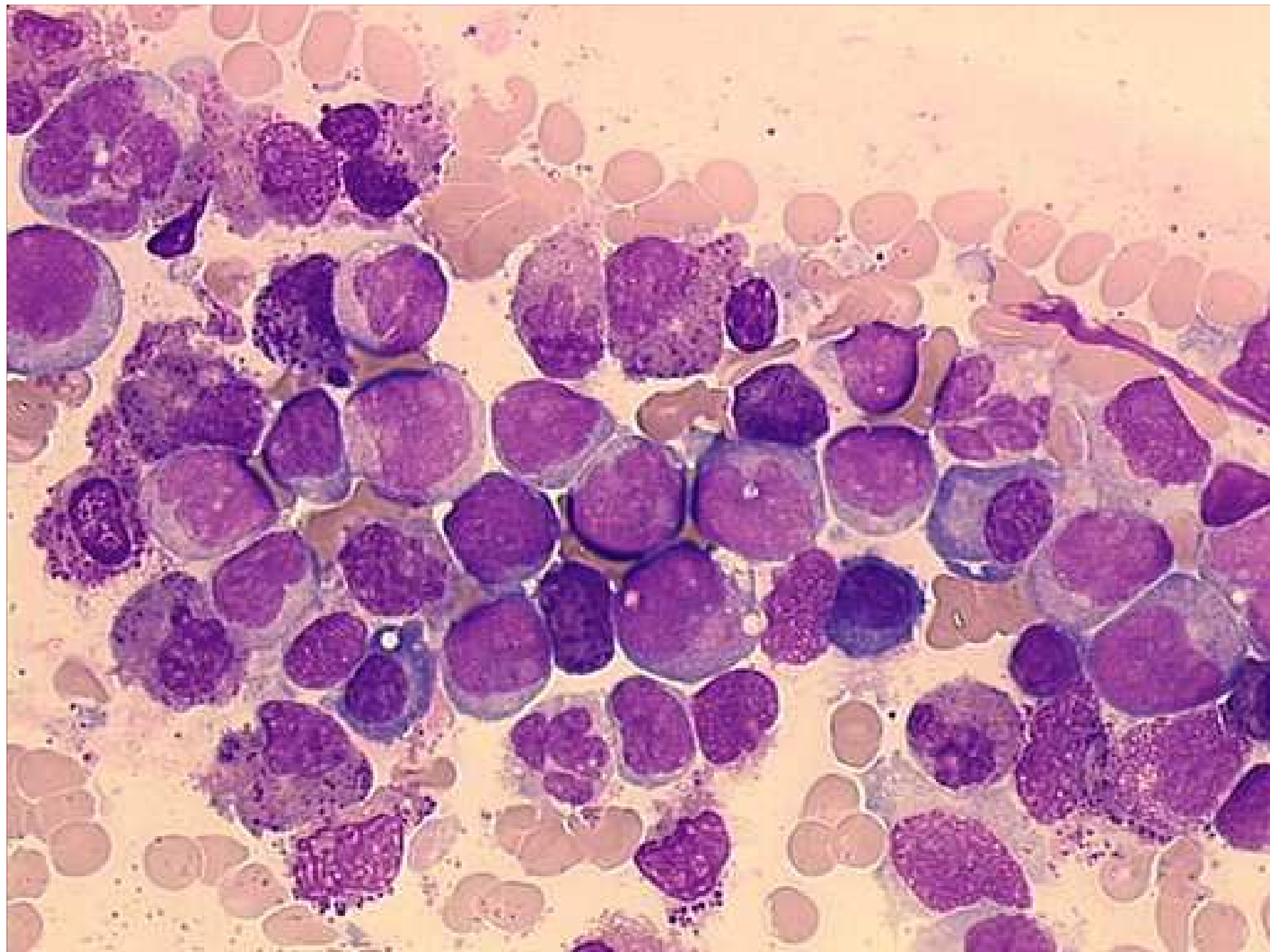
- Detekce fúzního transkriptu AML1/ETO
 - AML1 (nebo též core binding factor - CBF α) lokalizovaný na 21q22
 - ETO lokalizovaný na 8q22

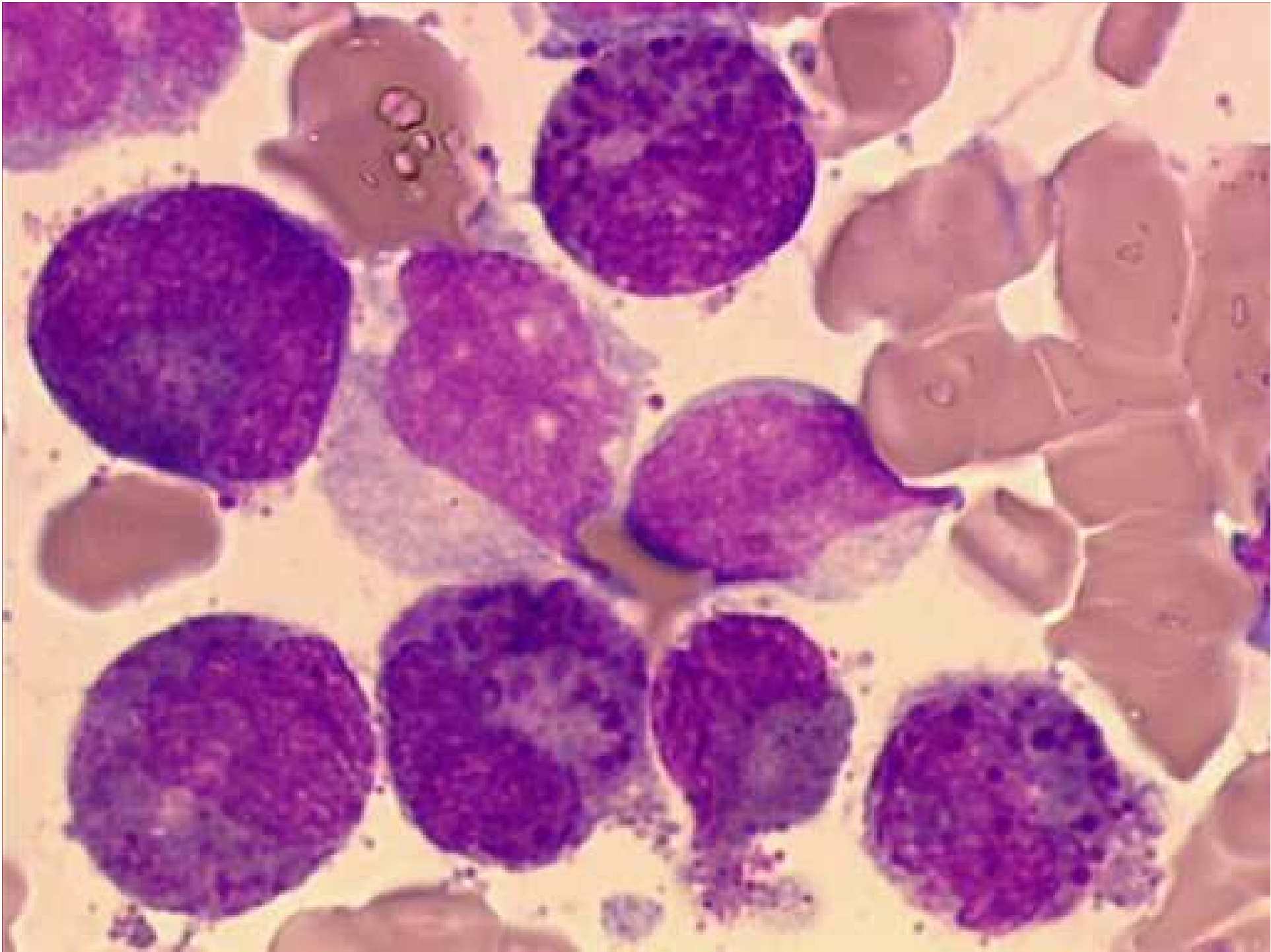
AML s $\text{inv}(16)(\text{p13q22})$ nebo $\text{t}(16;16)(\text{p13;q22})$

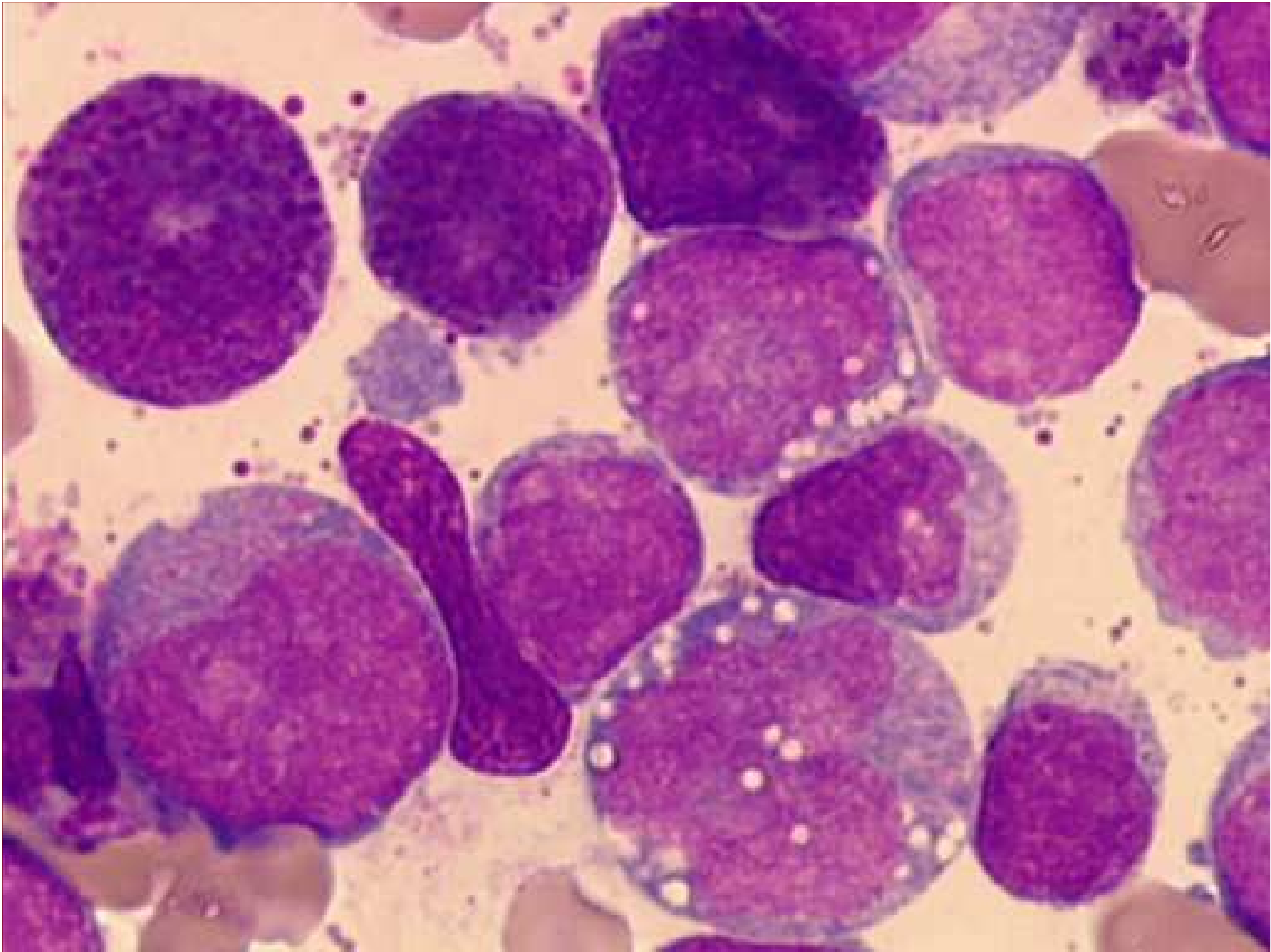
- vyzrává do monocytární a myeloidní linie, je přítomna abnormální eozinofilní komponenta
- nazývána AMML Eo
- 10-12% AML
- predominantně u mladších pacientů

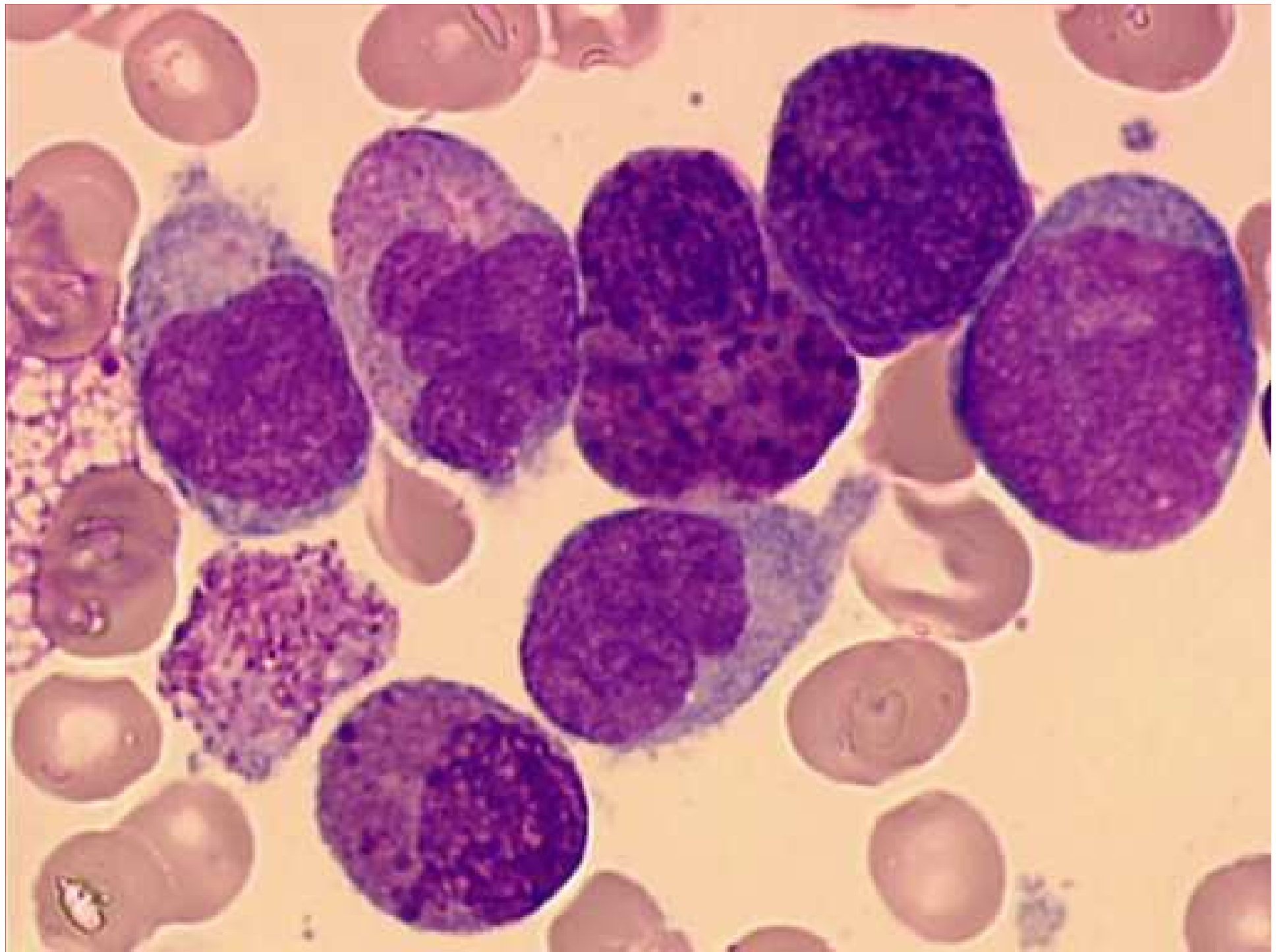
Morfologie AML s inv(16)

- morfologické znaky AML M4
- různý počet eozinofilů ve všech stádiích zrání
- nezralá eozinofilní granula, evidentní hl. u stádia promyelocytů a myelocytů
- eozinofilní granula jsou větší než normálně u nezralých eozinofilů
- zralé eozinofily- hyposegmentace jader







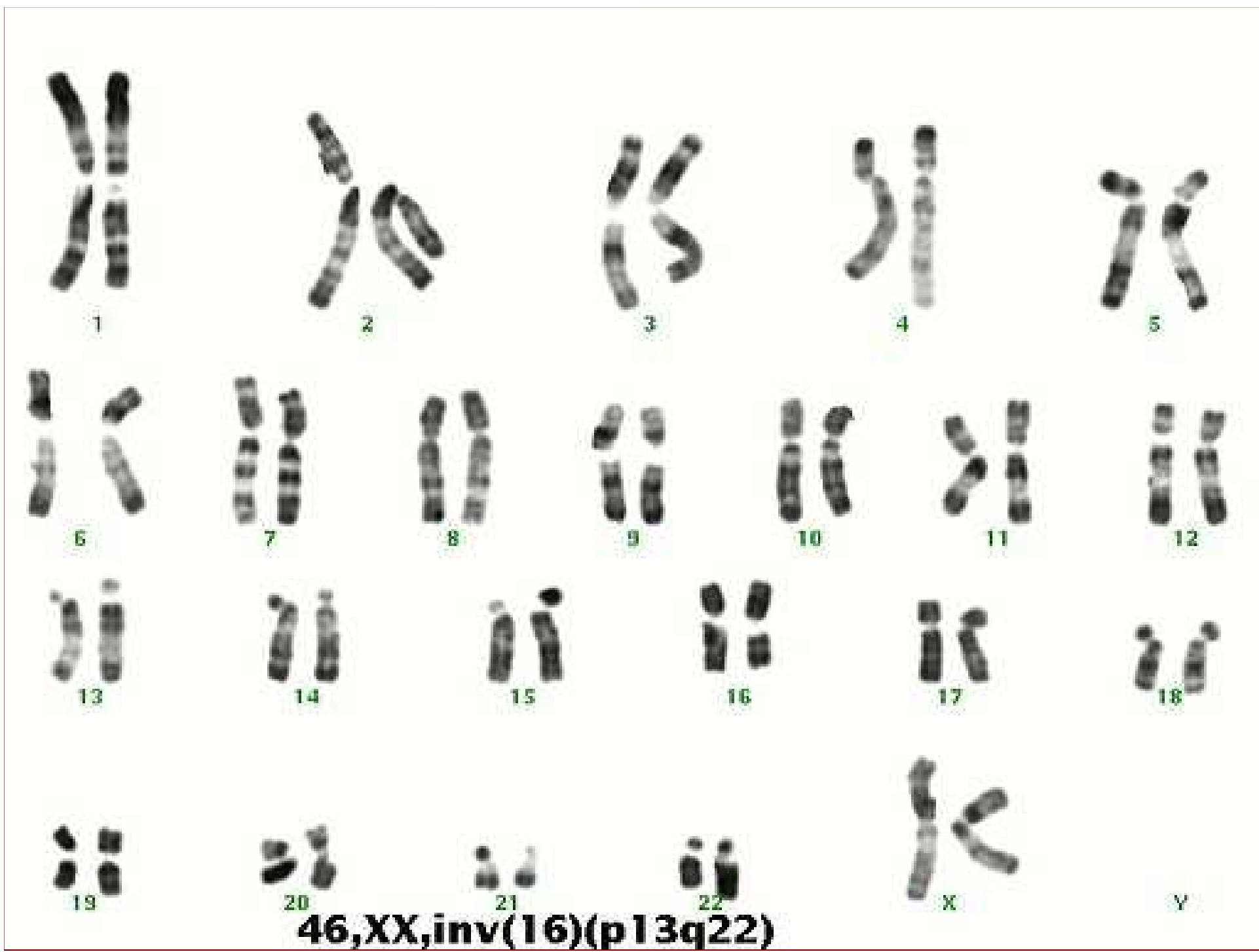


Imunofenotypizace

- pozitivita myeloidních markerů CD 13 a CD33
- není definován specifický marker monocytární linie, ale může být pozitivita CD14, CD15, CD4, CD11b a/nebo CD11c jako indikátor monocytární diferenciaci
- prokázána ko-exprese CD2

Cytogenetika -inverze

- změna uvnitř jednoho chromozomu, při které dojde ke dvěma zlomům a převrácení daného úseku chromozomu



46,XX,inv(16)(p13q22)

Molekulární genetika

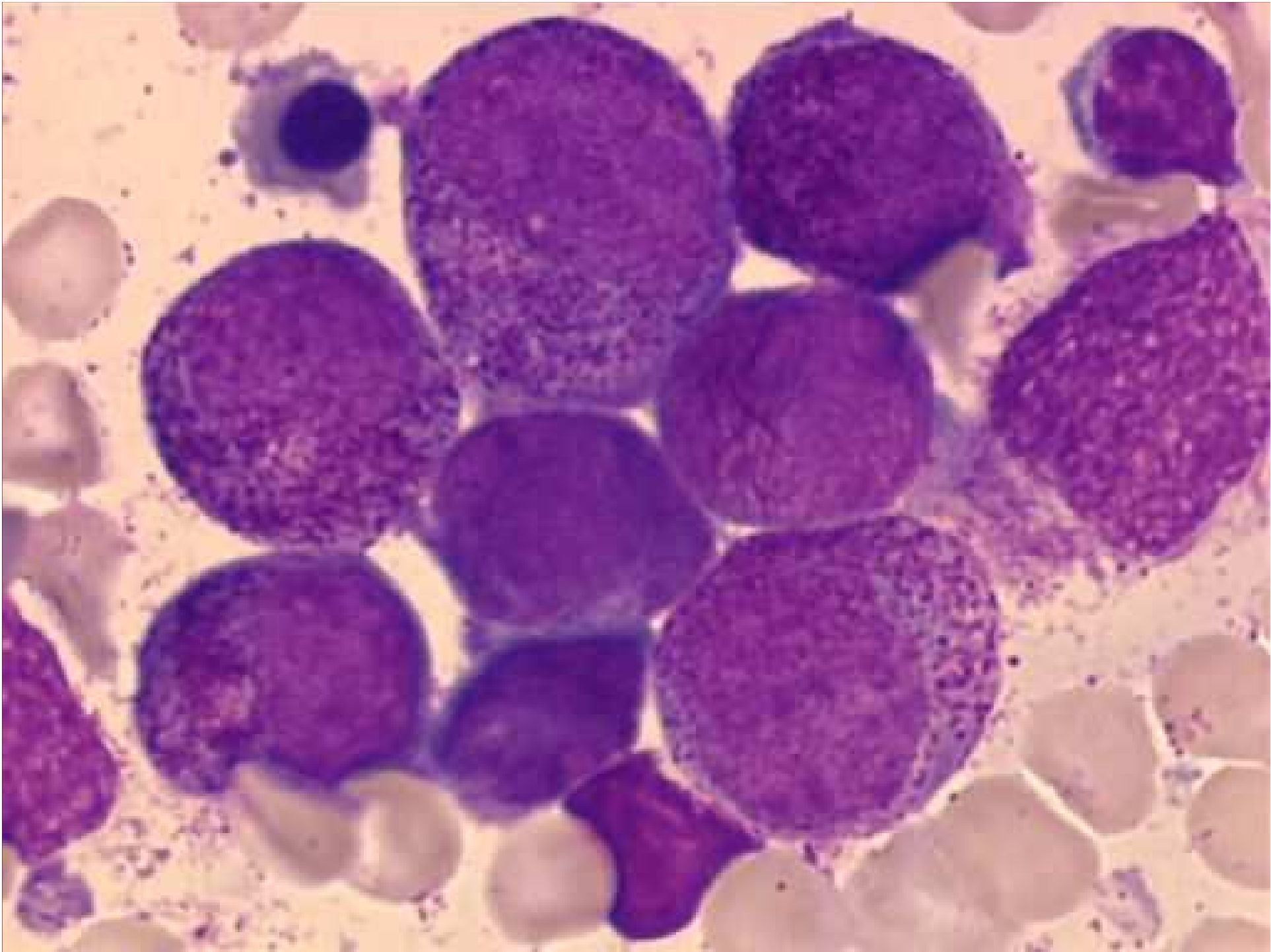
- Průkaz fúzního transkriptu CBF β /MYH11
 - CBF β gen na 16q22 kódující Core Binding Factor beta podjednotku
 - MYH11 - gen pro těžký řetězec myosinu na 16p13

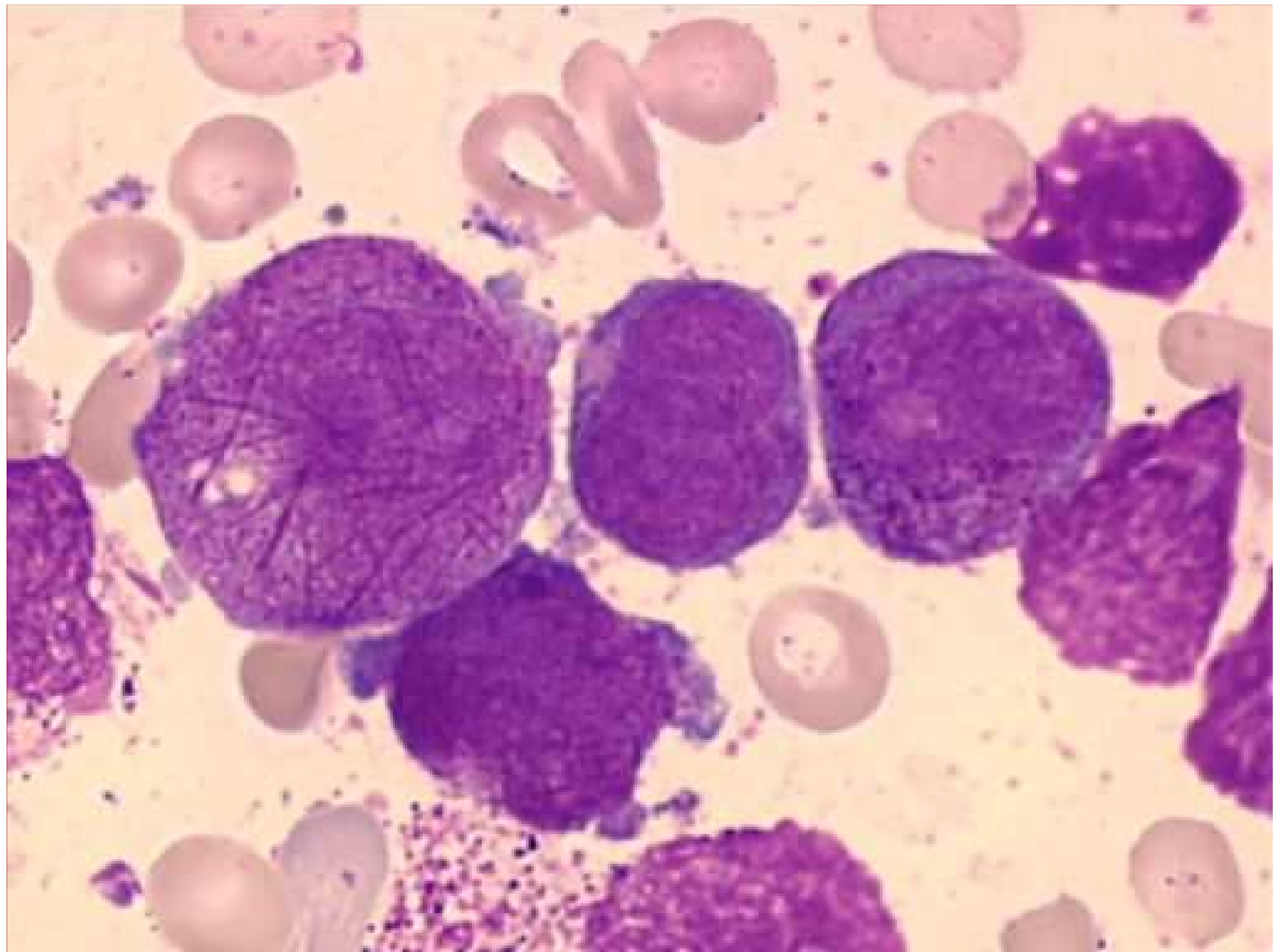
Akutní promyelocytární leukémie

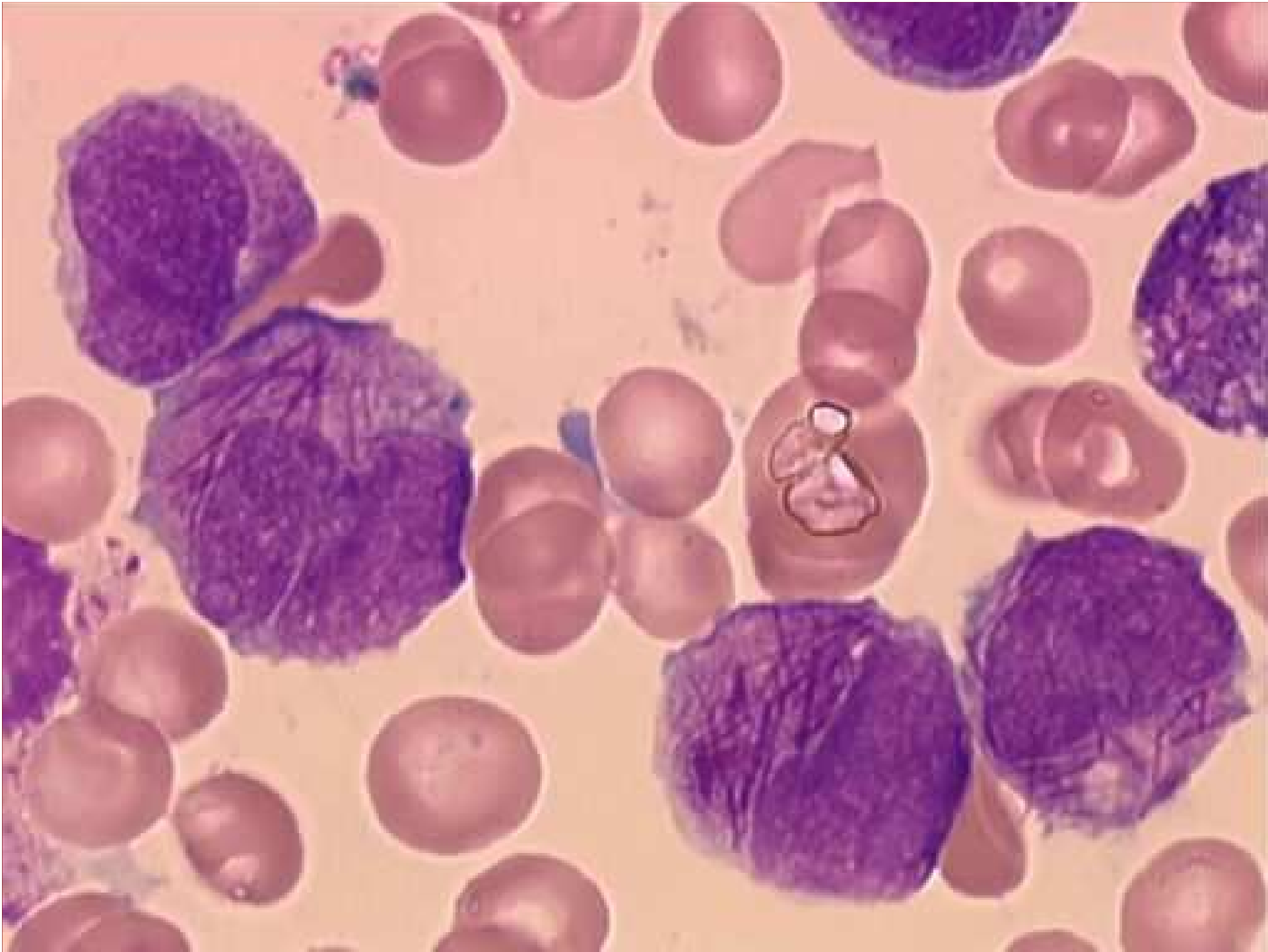
- 5-8% AML
- klasická a mikrogranulární (hypogranulární) varianta $t(15;17)(q22;q12)$
- variantní translokace:
 - $t(11;17)(q23;q21)$
 - $t(5;17)(q32;q12)$
 - $t(11;17)(q13;q21)$

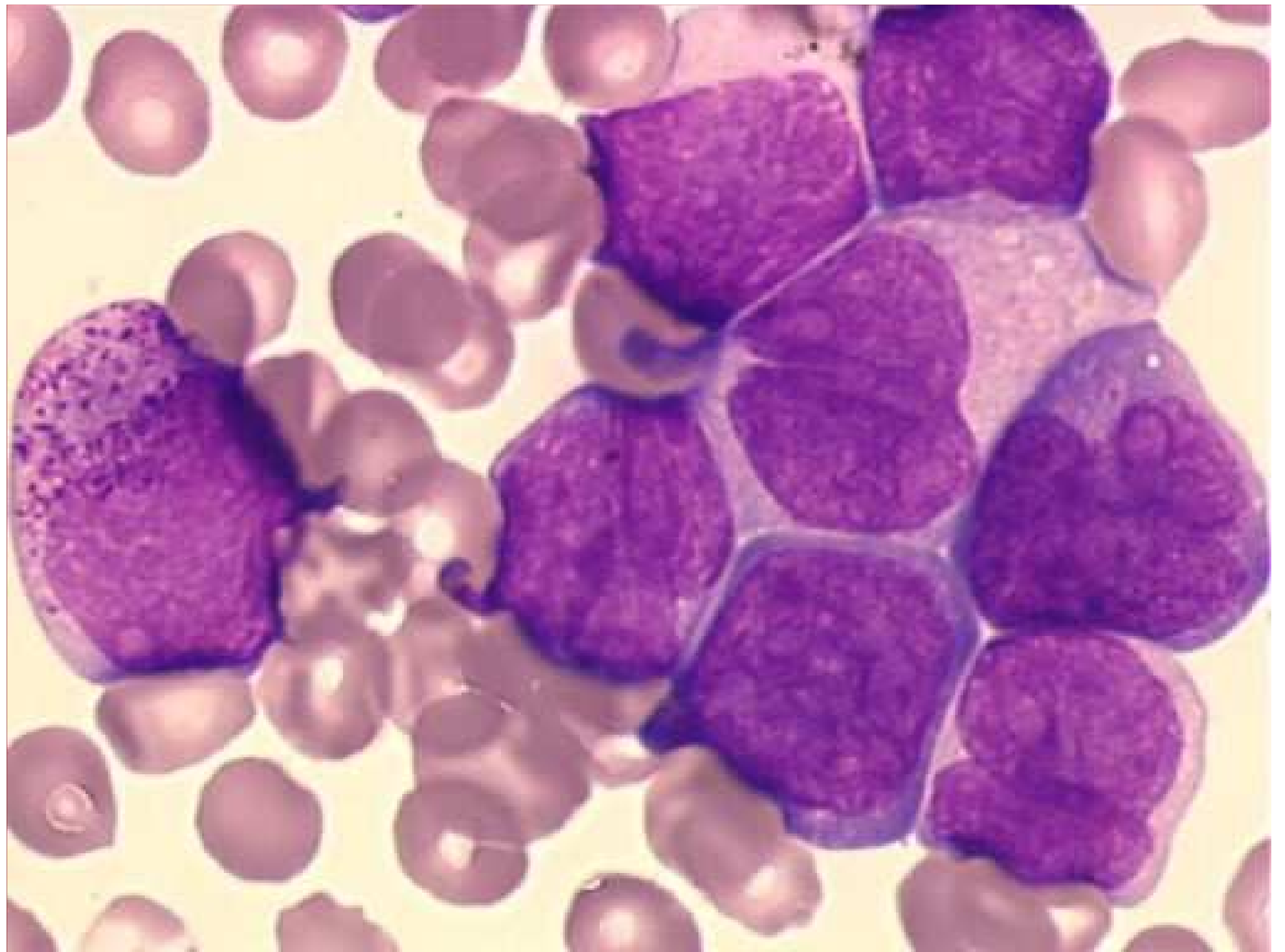
Morfologie APL

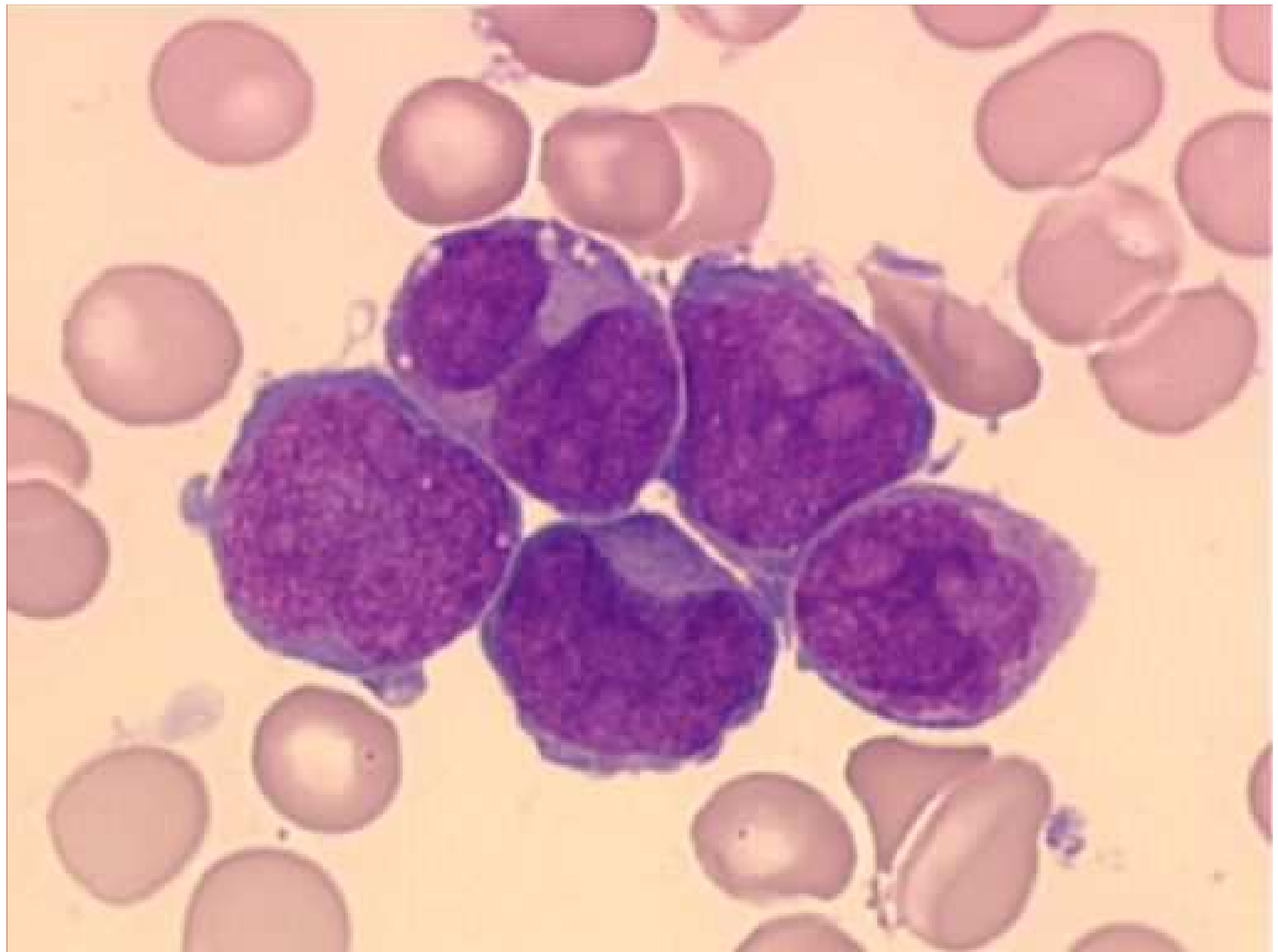
- atypické promyelocyty– velké elementy, jejichž cytoplazma je naplněna tmavě růžovými, červenými či purpurovými granuly
- není patrna Golgiho zóna
- jádro nepravidelné či štěpené
- snopce Auerových tyčí- „faggott cells“
- mikrogranulární varianta-hluboce štěpená jádra, dvoulaločnaté segmenty, cytoplazma až agranulární

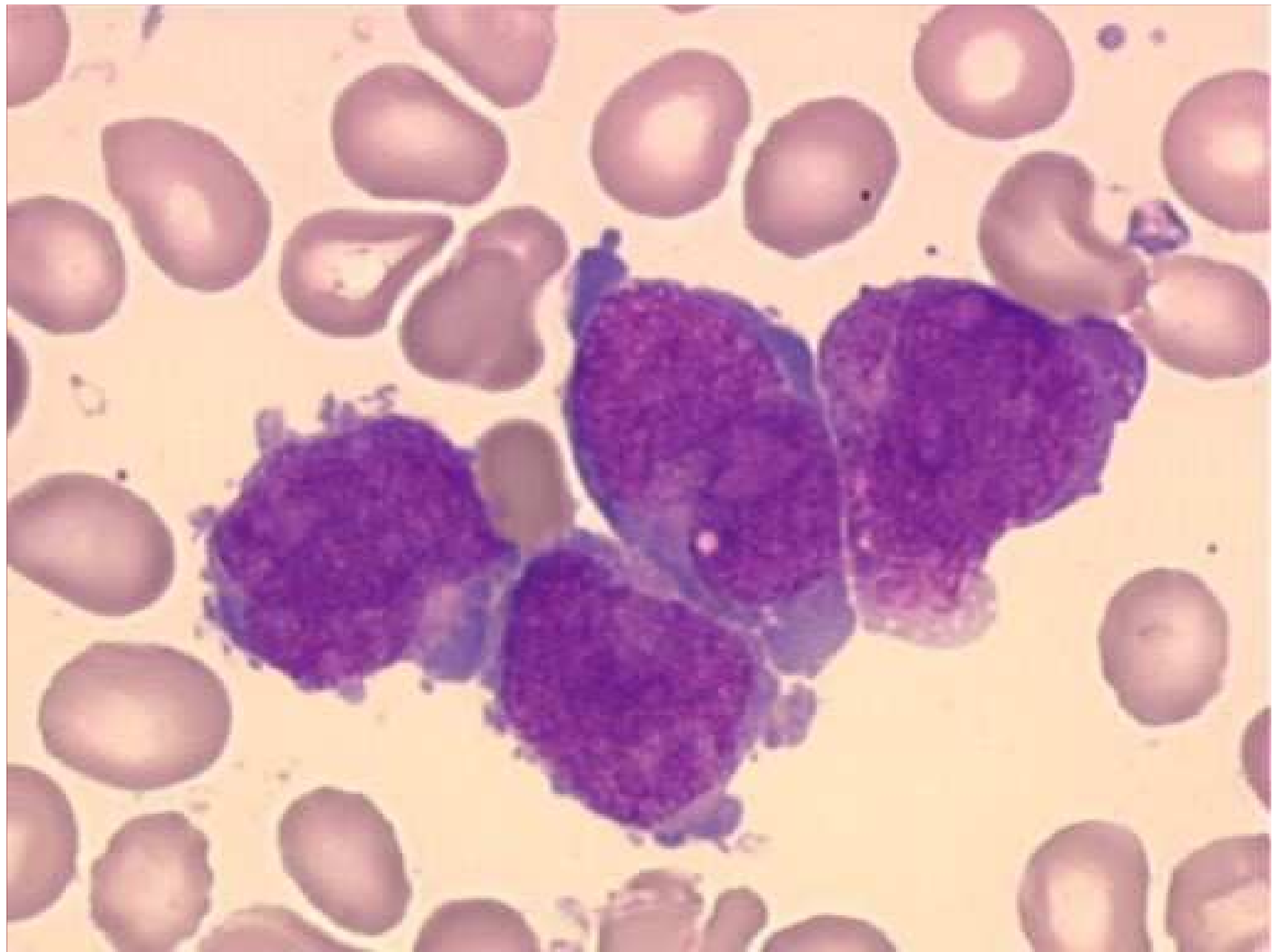






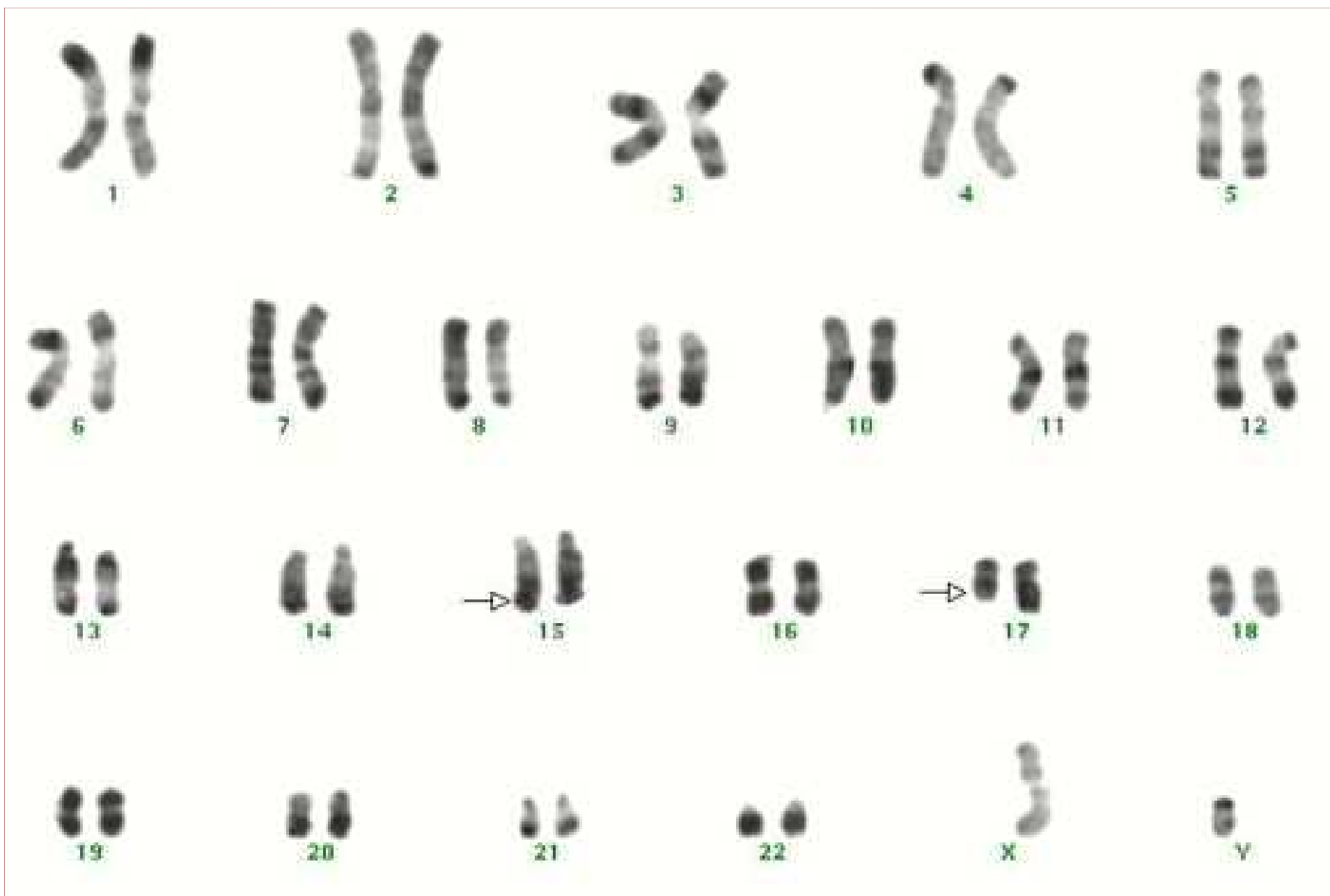






Imunofenotypizace

- pozitivita myeloidních markerů CD13 a CD33 bez nálezu CD34 a HLA-DR u klasické formy, u variantní formy s leukocytózou je CD34 pozitivní
- častý je přídatný náleznostivity lymfoidních markerů CD2 a CD19, méně často CD16, výjimečně CD56



46,XY,t(15;17)(q22;q21)

Molekulární genetika

- Fúzní genový produkt PML/RAR α
 - RAR α gen pro α -receptor kyseliny retinové na 17q21
 - PML - gen promyelocytární leukémie na 15q22

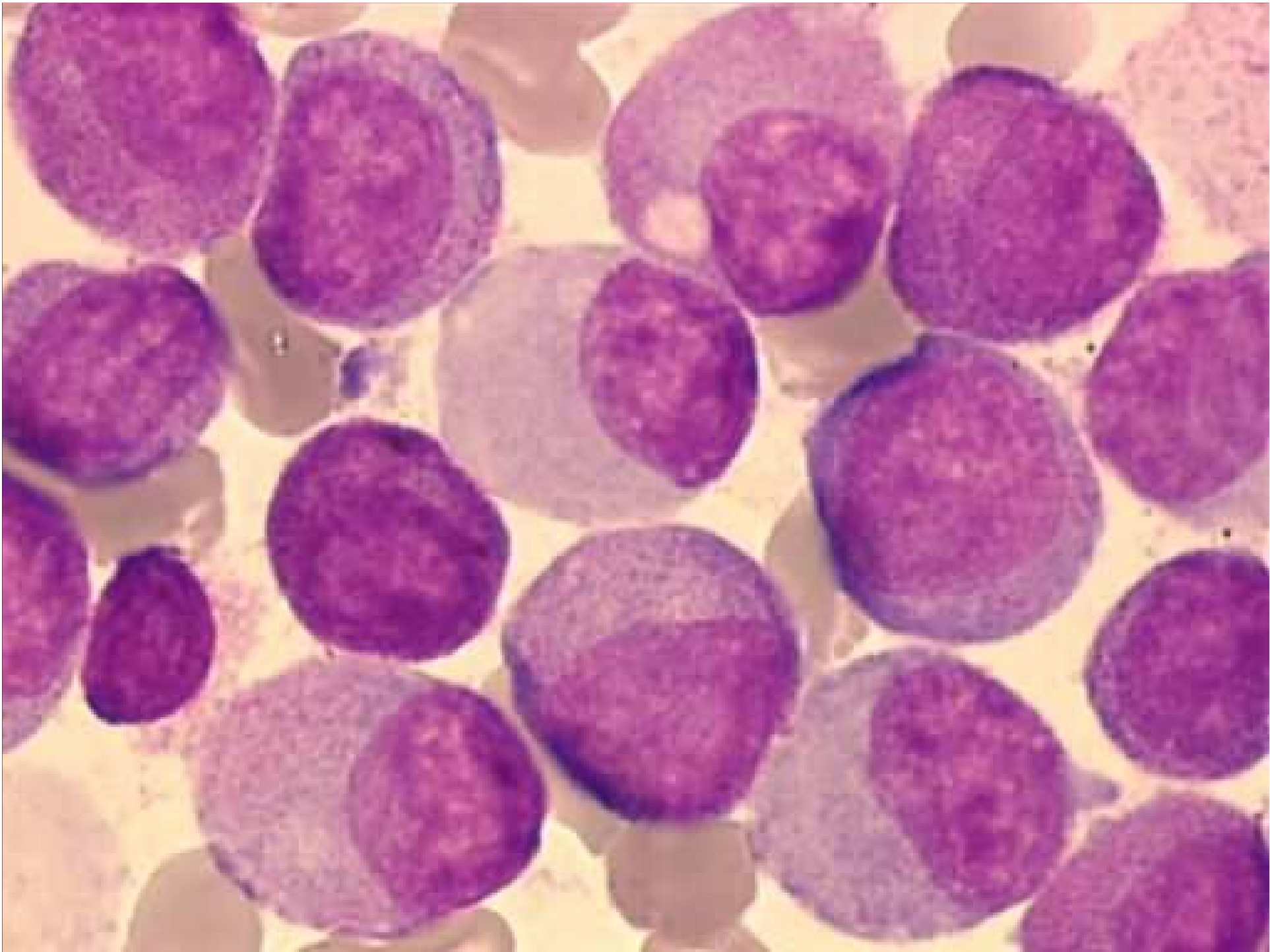
Morfologie variantní APL

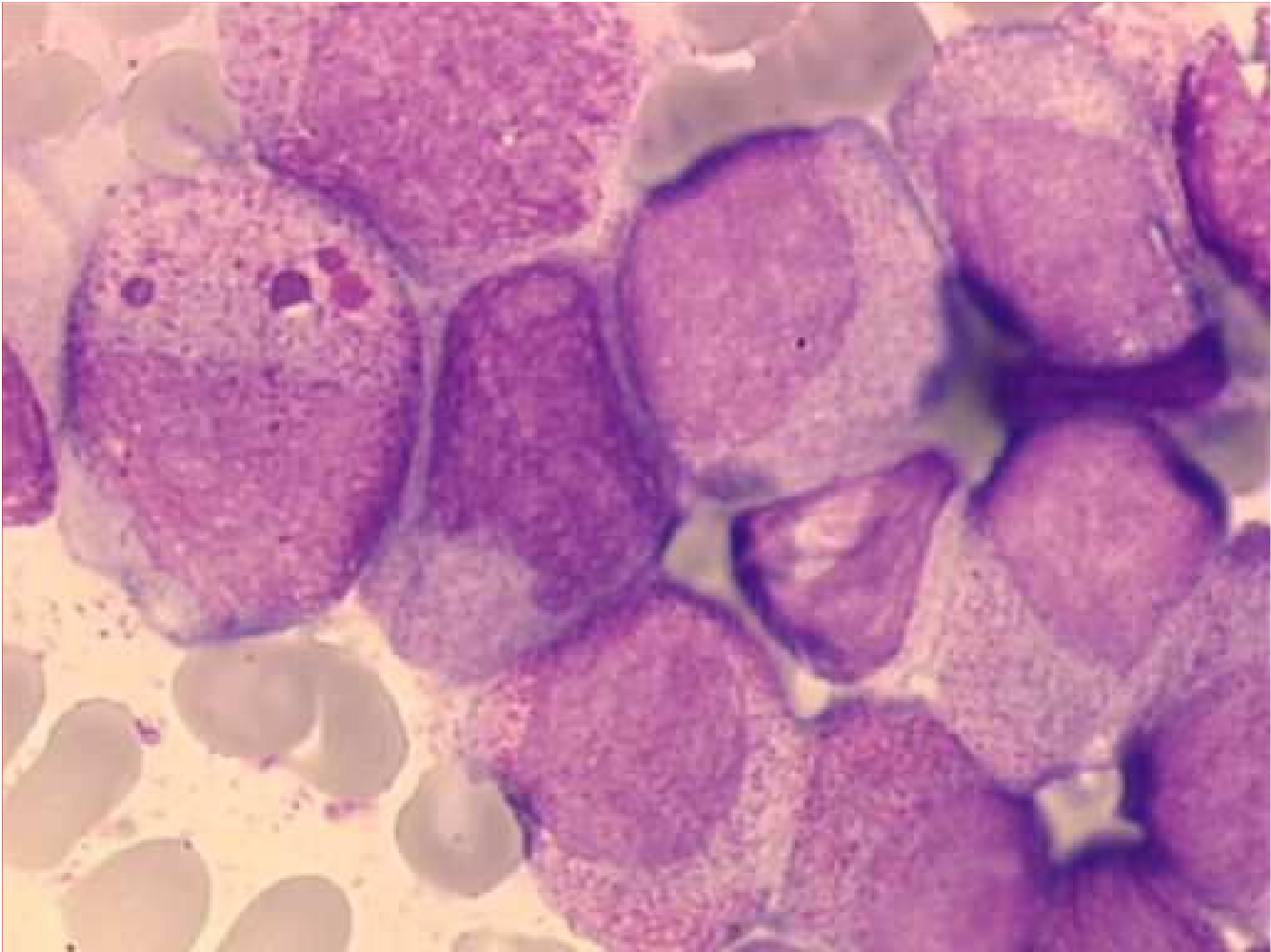
t(11,17)

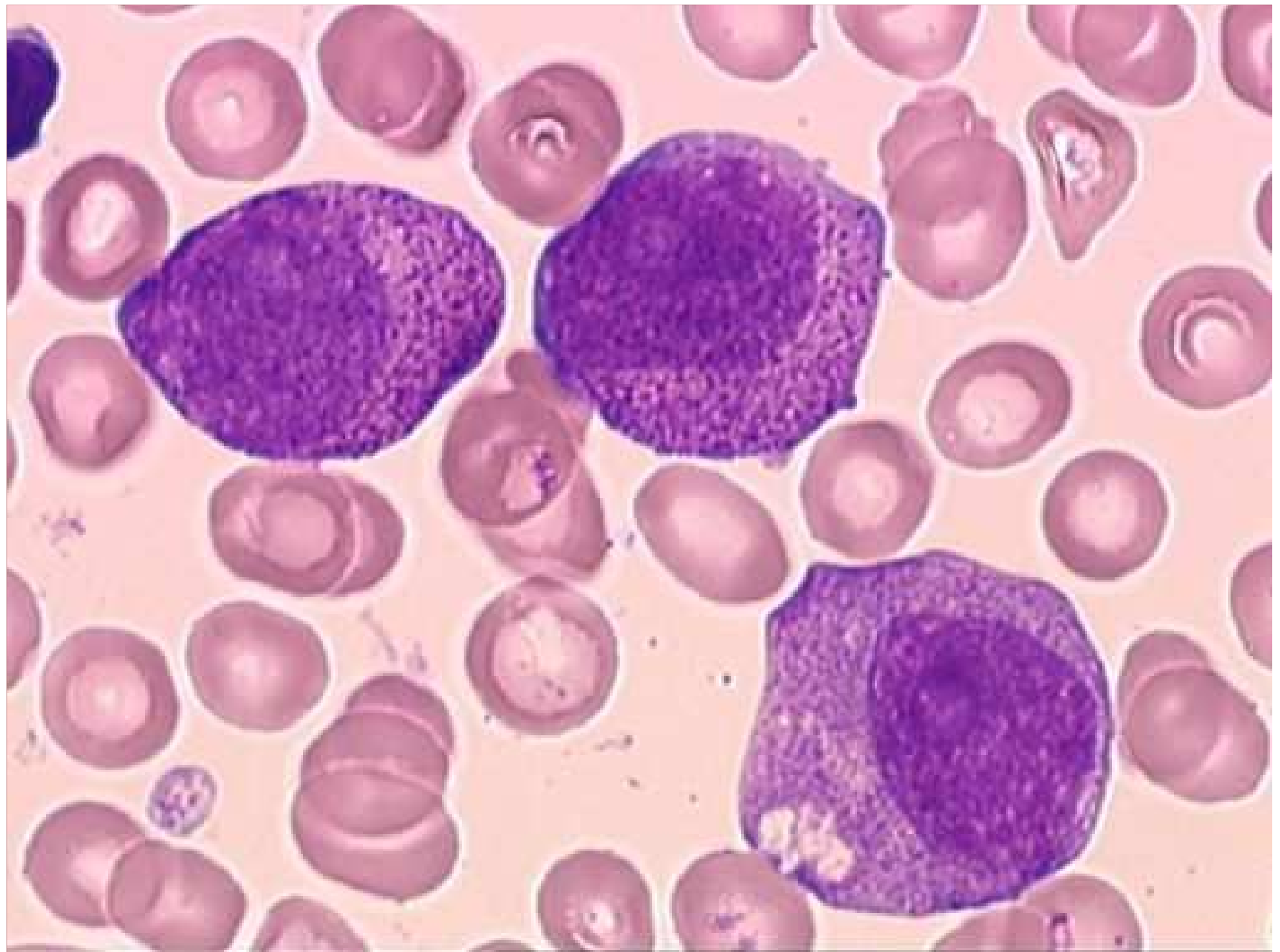
- blasty s pravidelnými jádry, mnoha granuly, obvykle absence Auerových tyčí
- zvýšené množství pseudopelgeroidních změn
- silná pozitivita MPO

t(5,17)

- hypergranulární promyelocyty, menší populace hypogranulárních promyelocytů

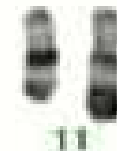
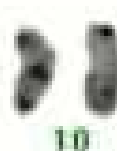
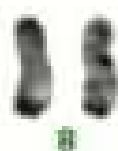
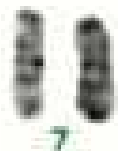
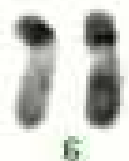
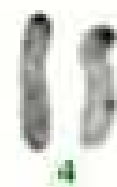
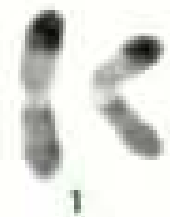






Imunofenotypizace

- pozitivita myeloidních markerů CD 33 a CD13 bez positivity CD34 a HLA Dr
- častá ko-exprese lymfoidních markerů CD56



45,X,-Y,add(2)(q33),t(11;17)(q23;q21)

monosomy 21: not clonal

Molekulární genetika

■ Fúzní gen PLZF/RAR α

- gen „promyelocytic leukemia zinc finger“ na 11q23
- RAR α gen pro α -receptor kyseliny retinové na 17q21

Tento typ leukémie je rezistentní na ATRA in vitro i in vivo.

AML s abnormitami 11q23 (MLL)

- 5-6% případů AML
- 2 podskupiny
 - u dětí
 - AML se vztahem k léčbě inhibitory topoizomerázy II

Morfologie a cytochemie

- pod obrazem akutní monoblastické leukémie, méně často myelomonocytární leukémie, nebo AML s vyzríváním nebo AML bez vyzrívání
- cytochemie odpovídá výše uvedeným typům, tedy nejčastěji silná pozitivita nespecifické esterázy

Imunofenotypizace

- nejsou imunofenotypizační rysy, které by byly typické pro tuto AML
- případy s morfologií monoblastické leukémie mohou být negativní na CD34 a exprimovat markéry monocytární diferenciace CD 14, CD4, CD11b, CD11c, CD64, CD 36 a lysozym.

Molekulární genetik

- MLL - humánní homolog genu Drosophily HRX, regulátor vývoje
- je zavzat do celé řady translokací s různými partnerskými chromozomy
- u dětských AML: t(9;11)(p21;q23) a t(11;19)(q23;p13.1)/t(11;19)(q23+p13.3) ale až 20 jiných partnerských chromozomů
- u dospělých: tandemové duplikaci MLL genu, někdy +11

Akutní myeloidní leukémie

- AML s rekurentní genetickou abnormalitou
- AML spojená s myelodysplázií (AML s multilineární dysplázií)
- AML související s léčbou (therapy-related)
- AML jinak neklasifikovatelné
- Myeloidní sarkom
- Myeloidní proliferace spojené s Down. syndromem
- Neoplazma z blastických plazmacytoidních dendritických buněk

AML s multilineární dysplázií

- de novo
- vznikající z MDS nebo MDS/MPS
- nejméně 20% blastů a multilineární dysplázie (dysplázie ve dvou nebo více myeloidních liniích včetně megakaryocytů)
- hlavně u starších pacientů, zřídka u dětí

AML spojená s myelodysplázií

- dříve AML s multilineární dysplázií
 - dysplázie > 50% buněk dvou a více hematopoetických linií (universálně akceptovaná známka s myelodysplázií spojených rysů)
 - tito nemocní by měli být vyšetřeni na FLT3, NPM1 a CEBPA mutace
- nově navíc další MDS-like rysy
 - nepříznivý cytogenetický nález
 - vyšší exprese glykoproteinu MDR-1 nebo ABCB1
 - dříve dokumentovaná myelodysplázie

Multilineární dysplázie

Definována dle standardních kritérií (> 50% buněk, nejméně dvě vývojové řady, většinou mgk!)

DysG: porucha granulace, hyposegmentace jader, bizardně segmentovaná jádra

DysE: megaloidie, karyorhexe, jaderná fragmentace a vícejadernost, prstenčité sideroblasty, PAS pozitivita

DysM: mikro-mgk, separovaná vícečetná jádra, nesegmentovaná jádra velkých mgk

Imunofenotypizace

- obvykle CD34+ a pan-myeloidní markéry - CD13,CD33
- častá aberantní exprese CD56 a/nebo markér asociovaný s lymfoidní řadou CD7
- zvýšená incidence „multidrug resistance“ glykoproteinu na blastech - MDR-1

Molekulární genetik

- často přídavné chromozomy nebo ztráty chromozomů: -7/del (7q), -5/del (5q), +8, +9, +11, del(11q), del(12p), -18, +19, del(20q), +21
- méně často specifické translokace t(2;11), t(1;7) a translokace zahrnující 3q21 a 3q26
- inv(3)(q21q26), t(3;3)(q21;q26) nebo ins (3;3) jsou spojeny se zvýšenou tvorbou trombocytů

Akutní myeloidní leukémie

- AML s rekurentní genetickou abnormalitou
- AML spojená s myelodysplázií
- AML související s léčbou (therapy-related)
- AML jinak neklasifikovatelné
- Myeloidní sarkom
- Myeloidní proliferace spojené s Down. syndromem
- Neoplazma z blastických plazmocytoïdních dendritických buněk

AML se vztahem k léčbě (therapy related)

- vznikají jako výsledek cytotoxické léčby nebo radiační terapie
- hlavní typy:
 - alkylační činidla a/nebo radiace
 - inhibitory topoizomerázy II
 - jiné- antimetabolity...

S léčbou spojené myeloidní neoplázie

- nejsou rozlišovány subkategorie dříve určené
 - po alkylačních látkách
 - po inhibitech topoizomerázy II
- obě látky jsou používány v chemoterapeutických režimech současně
- je-li současně zjištěna rekurentní cytogenetická abnormita, mají nemocní horší průběh, proto jsou kategorizovány oběma skutečnostmi např.
 - therapy-related AML s $t(9^{\circ}11)(p22;q23)$

AML po alkylačních činidlech / ozáření

- zahrnuje všechny myeloidní linie
- pelgeroidní anomálie, hypogranulace, dyserythropoéza, prstenčité sideroblasty (60%), zvýšené dysplastické megakaryocyty (25%), zvýšené bazofily (25%)
- obraz AML M2, méně často M4, M5, M6 nebo M7, obraz APL vzácný
- hypercelulární dřev 50%, normo- i hypocelulární po 25%

AML po alkylačních činidlech / ozáření

Imunofenotypizace:

- jako u AML s multilineární dysplázií

Molekulární genetiky:

- nebalancované translokace a delece zahrnující chromozom 5 (zde zejména q23 až q32) nebo 7
- jiné postižené chromozomy 1,4,12,14 a 18
- nejčastějším nálezem jsou komplexní chromozomální abnormality

AML po inhibitorech topoizomerázy II

Morfologie:

- AML M5 nebo M4 výjimečně M2, M7 nebo APL
- málo kdy dysplastické rysy
- při $t(4;11)(q21;q23)$ vzniká ALL

Molekulární genetiká:

- nejčastěji balancované translokace zahrnující MLL gen zejména $t(9;11)$, $t(11;19)$ a $t(6;11)$

Akutní myeloidní leukémie

- AML s rekurentní genetickou abnormalitou
- AML s myelodysplasií příbuznými změnami (AML s multilineární dysplázií)
- AML související s léčbou (therapy-related)
- AML jinak neklasifikovatelné
- Myeloidní sarkom
- Myeloidní proliferace spojené s Down. syndromem
- Neoplazma z blastických plazmacytoidních dendritických buněk

AML jinak neklasifikovatelné

- nesplňují kriteria předchozích skupin
- prokázáno nejméně 20% blastů v periferní krvi nebo v kostní dřeni
- promonocyty AML s monocytární diferenciací jsou počítány jako ekvivalenty blastů
- rozpočet v periferní krvi na 200 buněk, je-li leukopenie, pak z buffy coatu

AML jinak nekategorizovatelné

- AML s minimální diferenciací (FAB AML M0)
- AML bez vyzrávání (FAB AML M1)
- AML s vyzráváním (FAB AML M2)
- Akutní myelomocytární leukémie (FAB AML M4)
- Akutní monoblastické leukémie a akutní monocytární leukémie (FAB AML M5)

AML jinak nekategorizovatelné

- Akutní erytroidní leukémie (FAB AML M6)
 - erytroleukémie (erytroidní/myeloidní) > 50% erytropoézy, nejméně 20% blastů z non erytroidních
 - čistá erytroidní leukémie - nezralé buňky z erytroidní linie > 80% jaderných buněk dřeně
- Akutní megakaryobl.leukémie (FAB AML M7)
- Akutní bazofilní leukémie
- Akutní panmyelóza s myelofibrózou

WHO klasifikace AML dle morfologických a imunologických kriterií

AML M0	MPOX negativní blasty ve světelném mikroskopu imunofenotyp: negativní lymfoidní markery, pozitivní myeloidní
AML M1	blasty > 90% ANC, > 3% blastů je MPOX pozitivní
AML M2	blasty > 20% < 90% ANC, > 3% blastů je MPOX pozitivní
AML M4	podobná M2, ale > 20% buněk je monocytárních a/nebo je více než $5 \times 10^9/l$ z monocytární řady v periferní krvi
AML M5	> 80% NEC je z monocytární řady 1.M5A : nediferencovaná (2.M5B : diferencovaná (monocytární)
AML M6	erytroleukémie: erytroblasty tvoří > 50% ANC, blasty jsou > 20% z NEC čistá erytroleukémie: nezralé bb.erytroidní linie>80%
AML M7	megakaryoblasty tvoří > 30% z ANC

Molekulární genetika

- zahrnuje abnormity 12p, vzácně popsána i Ph1 de novo - $t(9;22)(q34;q11)$
- nebo $t(6;9)$ - chimérický fúzní gen DEK/CAN
 - DEK na 6q23
 - CAN na 9q34 je pravděpodobný onkogen, který může být aktivován fúzí na svém 3' konci i jinými geny nežli DEK (např. SET)

Akutní myeloidní leukémie

- AML s rekurentní genetickou abnormalitou
- AML spojená s myelodysplastickými změnami
- AML související s léčbou (therapy-related)
- AML jinak neklasifikovatelné
- Myeloidní sarkom
- Myeloidní proliferace spojené s Down. syndromem
- Neoplazma z blastických plazmocytoïdních dendritických buněk

Akutní leukémie nejasného původu

- akutní leukémie, u kterých morfologické, cytochemie a imunofenotypizační rysy proliferujících blastů nedovolují jasné přiřazení k myeloidní nebo lymfoidní linii
- mají morfologické a imunofenotypizační charakteristiky jak myeloidní, tak lymfoidní linie nebo jak B, tak i T lymfoidní linie

Akutní leukémie nejasného původu

Zahrnují:

- akutní nediferencovaná leukémie
- smíšený fenotyp akutní leukémie s t(9,22) (BCR/ABL1)
- smíšený fenotyp akutní leukémie s t(v,11q23)-MLL genem
- smíšený fenotyp akutní leukémie B/myeloidní, NOS
- smíšený fenotyp akutní leukémie T/myeloidní, NOS
- smíšený fenotyp akutní leukémie, NOS- vzácné typy
- ostatní leukémie nejasného původu

Požadavky na hodnocení více než jedné linie blastické populace

- **Myeloidní linie**

MPO(flowcytometrie, imunohistochemie nebo cytochemie)
nebo

monocytární diferenciaci (nejméně 2 z násled.: NSE, CD11c,CD14,CD64, lysozym)

- **T-linie**

cytoplazm. CD3 (flowcytometrie, imunohistochemie)
nebo

povrchový CD3

- **B-linie** (jsou vyžadovány vícečetné antigeny)

silně CD19 s nejméně 1 z násled. silně exprim.: CD79a, cytopl.CD22, CD10

nebo

slabě CD 19 s nejméně 2 z násled. silně exprimovaných: CD79a, cytoplazm. CD22, CD10

Akutní nediferencovaná leukémie

- Neexprimuje znaky specifické pro lymfoidní nebo myeloidní linii.
- **Morfologie:** blasty nemají morfologii specifickou pro myeloidní linii
- **Cytochemie:** blasty MPO negativní
- **Imunofenotypizace:** chybí specifické markery pro T nebo myeloidní řadu (cCD3 a MPO) a nejsou exprimovány B-znaky (cCD22, cCD79a, CD19), též chybí specifické znaky megakaryocytů nebo plazmacytoidních dendritických buněk.

Akutní lymfoblastické leukémie

- FAB klasifikace L1 - L3 nemá ve WHO klasifikaci žádnou analogii (termíny se ruší)
- jsou současně s lymfomy z prekurzorových buněk považovány za stejná onemocnění s různou klinickou manifestací (lymfomy mají primární manifestaci v lymfatických uzlinách nebo i extranodálně)

Akutní lymfoblastické leukémie

Rozlišujeme:

- B lymfoblastické leukémie resp. lymfoblastické lymfomy , jinak nespecifikované
- B lymfoblastické leukémie/lymfomy s rekurentní genetickou abnormalitou
- T lymfoblastické leukémie resp. lymfoblastické lymfomy

B-ALL/LBL - morfologie a cytochemie

- obraz kolísá od malých blastů s jasnou cytoplazmou, kondenzovaným jaderným chromatinem a nezřetelnými jádérky po velké buňky se středně bohatou světle modrou až šedomodrou cytoplazmou, příležitostně vakuolizovanou
- jemná azurofilní granula jsou přítomna v cytoplazmě u 10% případů
- MPOX je negativní, SBB většinou negativní výjimečně lehce pozitivní (slaběji než myeloblasty)

Molekulární genetik

Genetické abnormality jsou důležitým prognostickým faktorem

- t(9;22) (q34;q11) - BCR/ABL 3-4% nepříznivé
- 11q23 - MLL 2-3% nepříznivé
- t(1;19) (q23;p13) - E2A/PBX 6% příznivé
- t(12;21) (p13;q22) - TEL/AML1 16-29% příznivé
- hyperdiploidita > 50 20-25% příznivé
- hypodiploidita 5% nepříznivé

T-ALL/LBL - morfologie a cytochemie

- morfologie je obdobná jako u B-ALL/LBL, část případů je spojeno s eozinofilií a myeloidní hyperplazií
- negativní MPOX, častá je fokální pozitivita kyselé fosfatázy

Molekulární genetik

Asi 1/3 případů T-ALL/LBL zahrnuje změny T buněčného receptoru na :

- α a δ lokusu na 14q11.2
- β lokusu na 7q35
- γ lokusu na 7q14 -15

Do těchto změn jsou zahrnuty různé chromozomy a geny, např. TAL1 nebo CDKN2, změny však nemají specifický význam.

Terapie akutní leukémie

- indukční léčba – úvodní (chemoterapeutické režimy)
- postindukční léčba- s cílem buď vyléčení či dlouhodobého udržení remise
- chemoterapie v konvenčním dávkování
- udržovací chemoterapie
- intenzivní chemoterapie
- vysokodávková chemoterapie s podporou autologními či alogenními krvetvornými bb.
- imunoterapie

Kompletní remise

- Periferní krev:
neutrofilů $>1,5 \times 10^9$ na l , trombocyty nad 100×10^9 na l , Hb >100 g/ l , leukemické blasty nejsou přítomny
- Kostní dřeň:
dostatečná buněčnost,
blasty méně než 5%,
není přítomnost Auerových tyčí
erytropoeza nad 15%, granulopoeza nad 25%

Parciální remise

- jsou naplněna všechna kritéria kompletní remise, ale blasty mezi 5-25%
- blasty pod 5%, ale přítomnost Auerových tyčí

Relaps onemocnění

- Periferní krev:
opětovný výskyt blastů
- Kostní dřeň:
více než 5% blastů, které nelze vysvětlit jiným způsobem (regenerace dřeně)

