

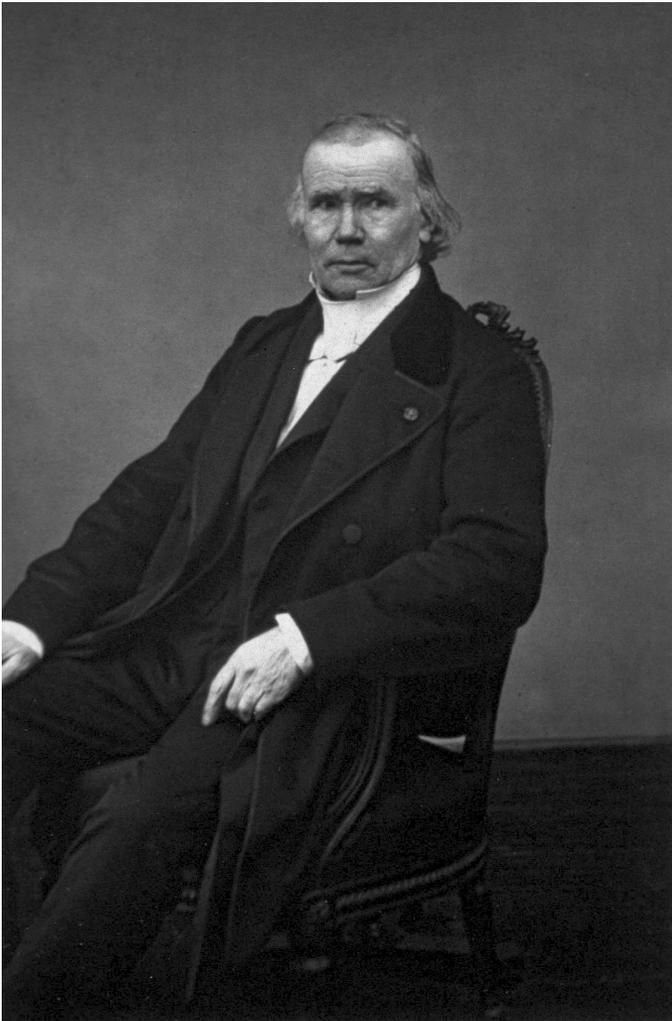
Острый лимфобластный лейкоз

СНО НИИ детской онкологии, гематологии
и
трансплантологии им. Р.М.Горбачевой

Голубев Никита 5 курс СПбГПМУ

Санкт-Петербург 2020 год

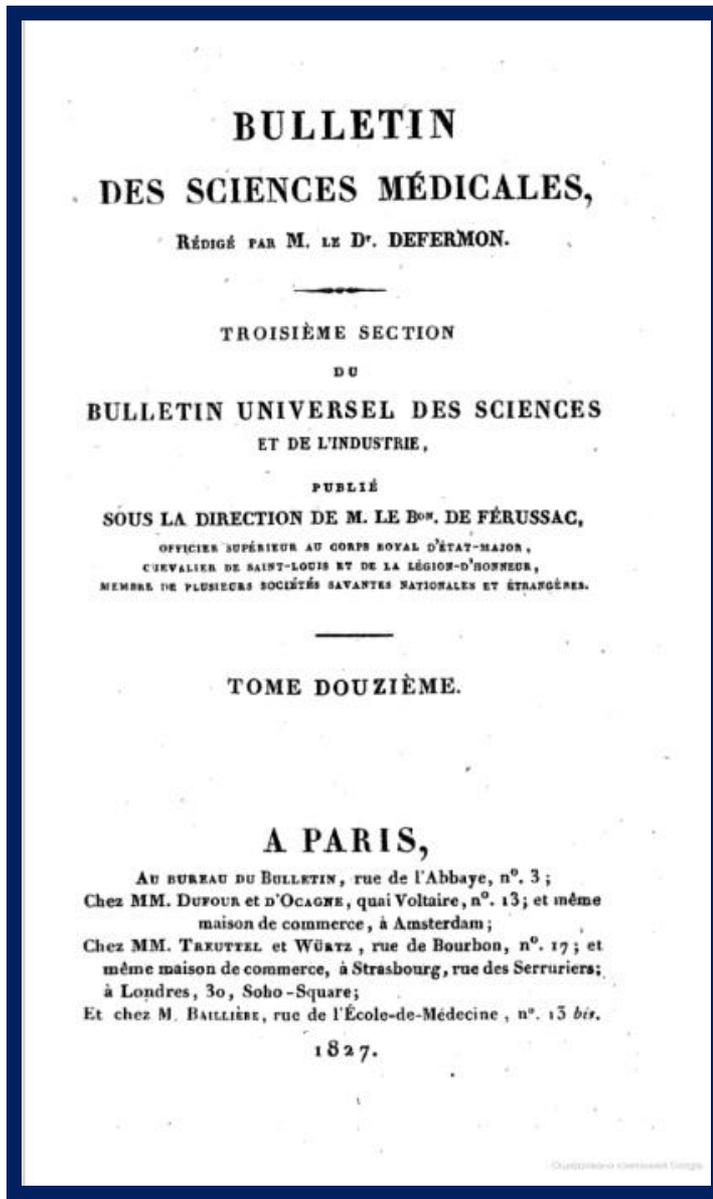
Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – гетерогенная группа злокачественных клональных заболеваний системы крови, происходящих из клеток-предшественниц гемопоэза преимущественно лимфоидной направленности дифференцировки и характеризующиеся чаще всего исходным поражением костного мозга, вытеснением нормального кроветворения и вовлечением различных органов и систем организма (ЦНС, яички, лимфатическая ткань любой локализации), а также возможностью исходного поражения органов лимфатической ткани без вовлечения костного мозга



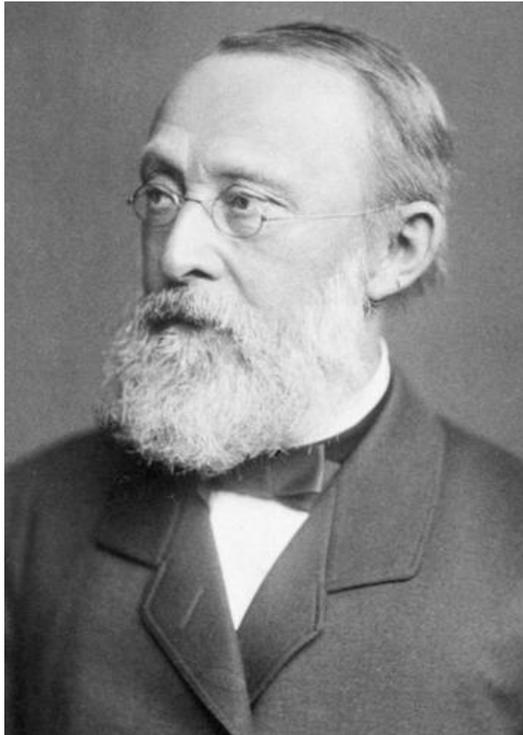
Alfred-Armand-Louis-Marie Velpeau
(1795 – 1867)

Французский анатом и хирург

1827 - Предоставление первого
точного описания лейкемии



Он сообщил о случае 63-летней женщины, которая умерла от **лихорадки, опухшего желудка и общей слабости**. При вскрытии у нее была обнаружена **огромная селезенка** (в двадцать раз больше нормальной), в которой кровь была «такой же **густой, как каша**, что можно было задуматься, а **не является ли это большим количеством гноя**, а не кровью»



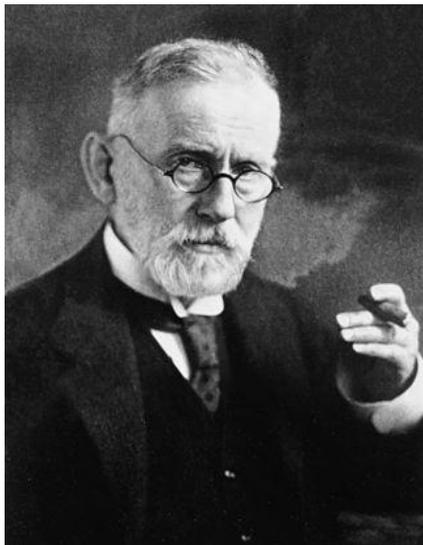
Рудольф Людвиг Карл Вирхов
(1821 - 1902)

1845 – вводит понятие
«лейкемия»



Virchow, Rudolf. Weißes Blut, 1845

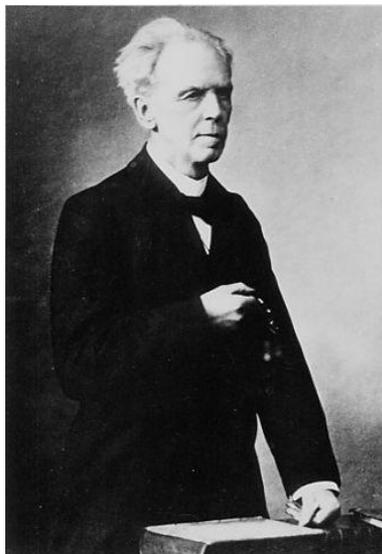
История



Пауль Эрлих
(1854 – 1915)

1877

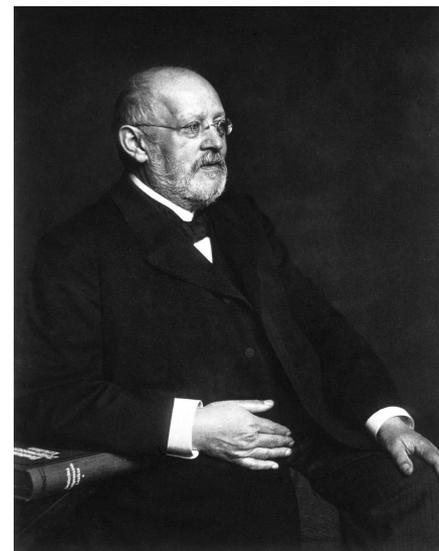
Описал
нормальные и
изменённые
лейкоциты



**Франц Эрнст
Кристиан Нейман**
(1834 – 1918)

1869

Охарактеризовал
лейкемию как
заболевание
костного мозга



**Вильгельм
Эбштейн**
(1836 – 1912)

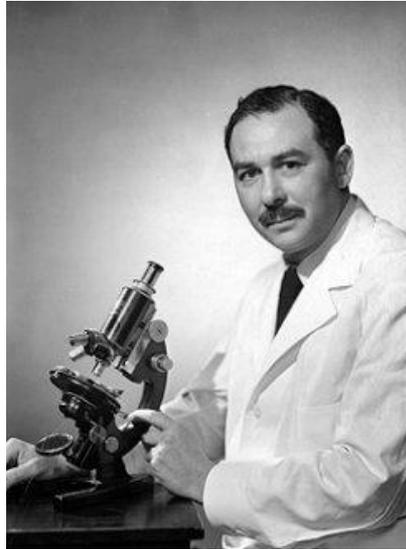
1889

Вводит
понятие
«острого»
лейкоза

История

1913

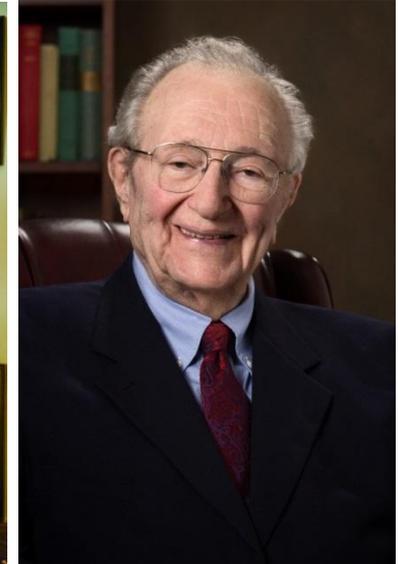
Классификация
лейкемий
ХЛЛ, ХМЛ, ОЛЛ,
Эритролейкемия



Сидни Фарбер
(1903- 1973)



Эмиль Фрэй
III
(1924-2013)



Эмиль
Фрэйрих
(1927)

1900

Лейкемия –
семейство
заболевани
й

1947

Аминоптерин –
антифолат –
блокирует
деление
лейкоцитов при
ОЛЛ

1962

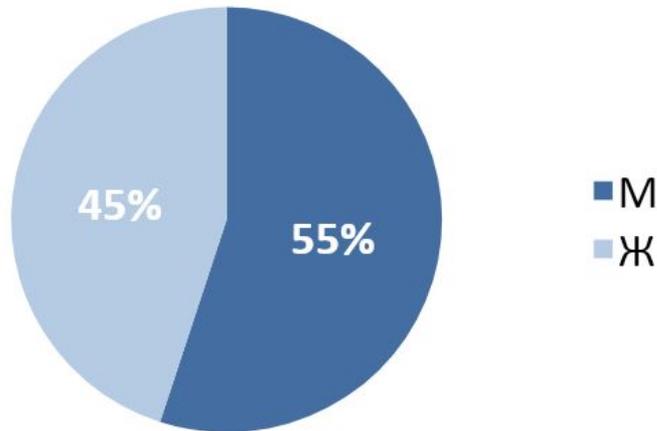
Комбинированна
я химиотерапия
ОЛЛ

Разработка
протокола VAMP

РФ 2018 год

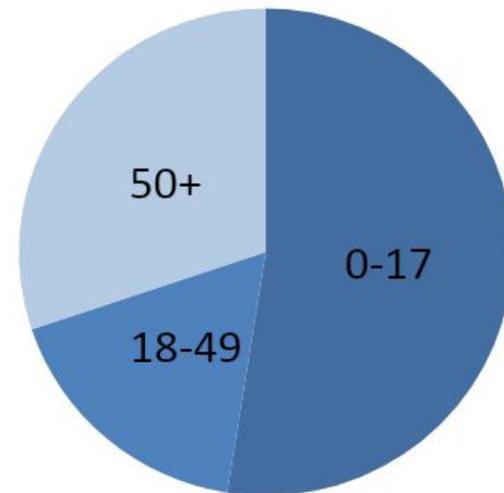
1840 случаев (0,29% от всех впервые выявленных новообразований)

**Структура
заболеваемости ОЛЛ в
зависимости от пола**



836 – Ж (45%)
1004 – М (55%)

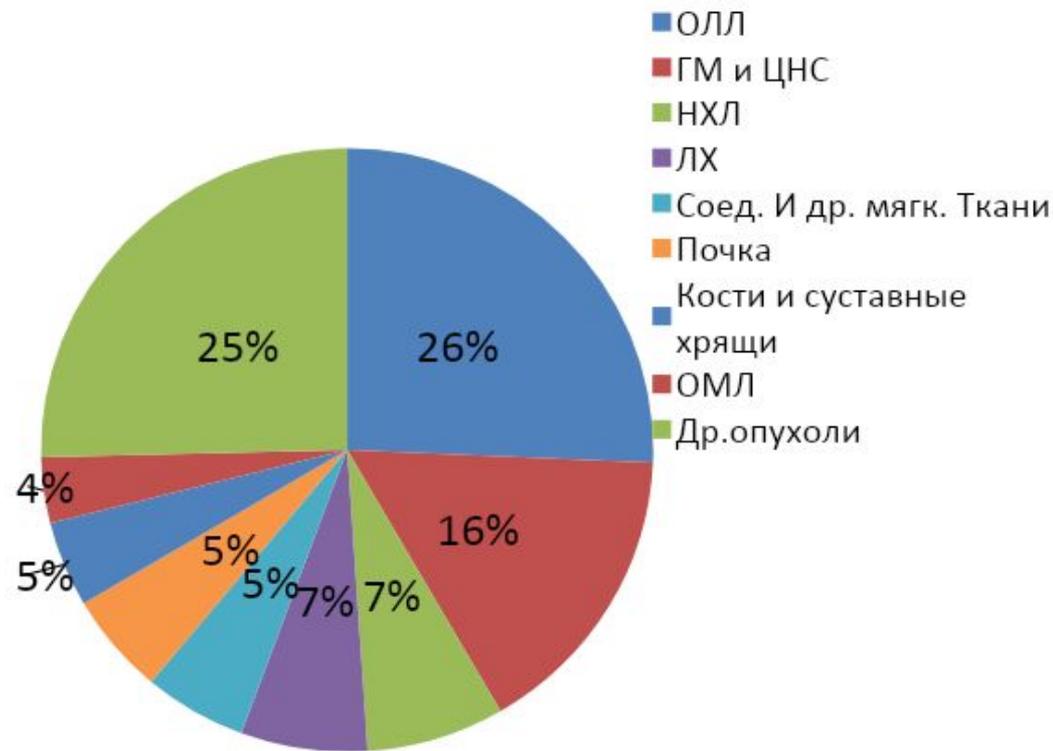
**Структура заболеваемости
ОЛЛ по возрастам**



В возрасте от 0 до 18 лет – 966 (52,5%)
В возрасте от 18 до 49 лет – 319 (17,35%)
В возрасте старше 50 – 555 (30,15%)

РФ 2018

Структура заболеваемости детского населения злокачественными заболеваниями



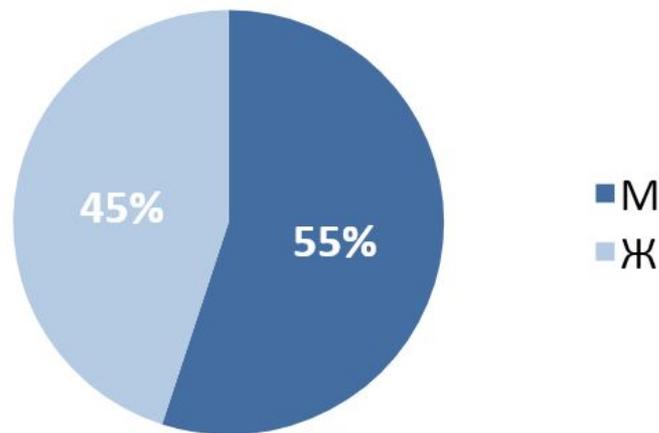
1. ОЛЛ – 25,68%
2. Головной мозг и др. отделы ЦНС – 15,96%
3. НХЛ – 7,30%
4. ЛХ – 6,68%
5. Соединительная и другие мягкие ткани – 5,44%
6. Почка – 5,44%
7. Кости и суставные хрящи – 4,59%
8. ОМЛ – 3,53%
9. Другие опухоли – 25,38%

США

2020 6,150

случаев (0,34% от всех впервые выявленных новообразований)

Структура заболеваемости ОЛЛ в зависимости от пола



3,470 – Ж (45%)

2,680 – М (55%)

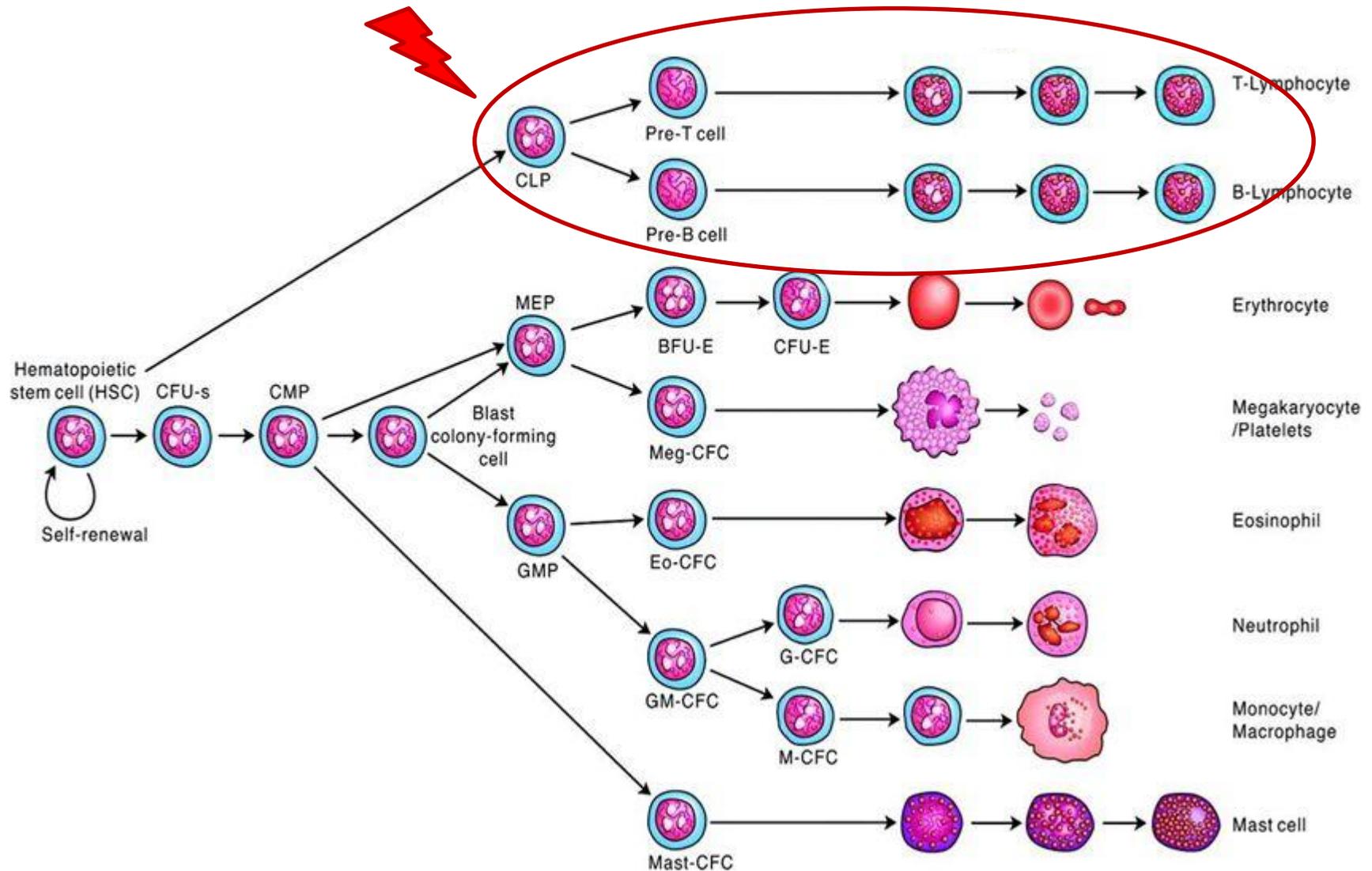
ОЛЛ занимает первое место в структуре заболеваемости гемобластозами в возрасте **0-19 лет** и составляет **74%**

5-ти летняя выживаемость у детей при ОЛЛ – **91 %**

У взрослых – **37%**

С 1975-1977 по 2007-2013 годы общая 5-летняя относительная выживаемость при ОЛЛ увеличилась с **41%** до **71%**

Патофизиология



CPL – common lymphoid progenitor – общий предшественник лимфоидного звена

Патофизиология

Mechanisms of Oncogenesis in T-ALL

Epigenetic deregulation is an important mechanism in the development, chemotherapy resistance, and relapse of T-ALL. Mechanisms in this category include histone modification, promoter methylation, nucleosome positioning, and non-coding RNAs. Important genes include polycomb repressor complex 2 (*PRC2*) and plant homeodomain-containing factor 6 (*PHF6*).

Inactivation of these important transcription factor tumor suppressor genes, which are required for hematopoiesis and T-lymphoid development, is another mechanism of T-cell transformation:

- *RUNX1*
- *GATA3*
- *WT1*
- *LEF1*
- *ETV6*
- *BCL11B*

The NOTCH signaling pathway is critical for T-cell lineage commitment. Aberrant NOTCH1 was first identified as a result of a chromosomal translocation, t(7;9)(q34;q34). More commonly, sequence mutations occur in specific domains of NOTCH1 and lead to constitutive activation of NOTCH signaling.

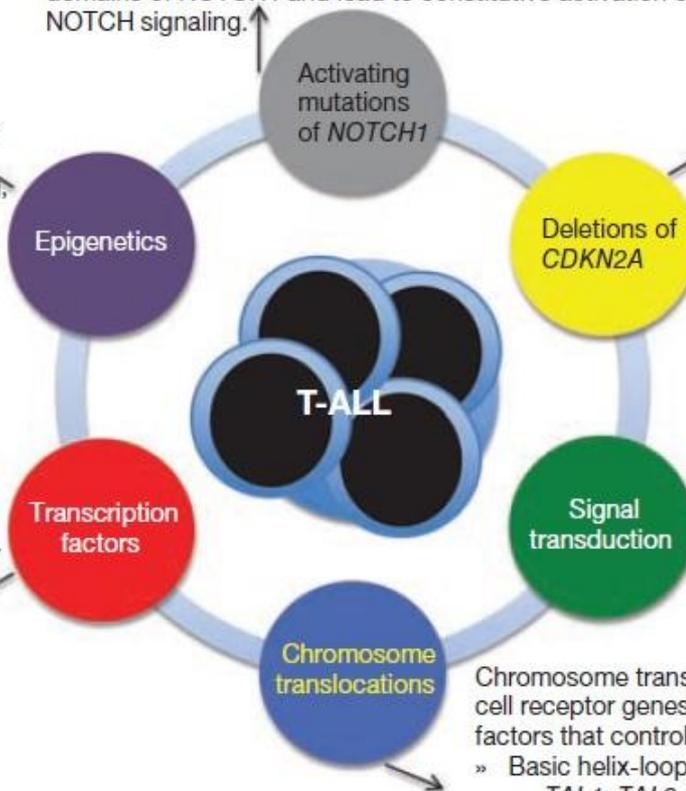
The *CDKN2A* locus contains two important tumor suppressor genes, *p16INK4A* and *p14ARF*, which are critical for cell cycle regulation. Deletion of this locus is a common genetic alteration in T-ALL cases.

Mutations in genes that control signaling pathways critical for cell growth, proliferation, hematopoiesis, and survival of T-cell progenitors include the following:

- *NRAS/KRAS*
- *IL7R*
- *JAK1/JAK3*
- *ABL1*
- *PTEN*

Chromosome translocations involving regulatory elements of the T-cell receptor genes (TCR) activate the following transcription factors that control early lymphoid development:

- » Basic helix-loop-helix (bHLH) family
 - *TAL1*, *TAL2*, *LYL1*, *BHLHB1*
- » Lim only domain (LMO) genes
 - *LMO1*, *LMO2*, *LMO3*
- » Homeobox family members
 - *TLX1/HOX11*, *TLX3/HOX11L2*



Этиология

Врожденные генетические синдромы



Синдром Дауна



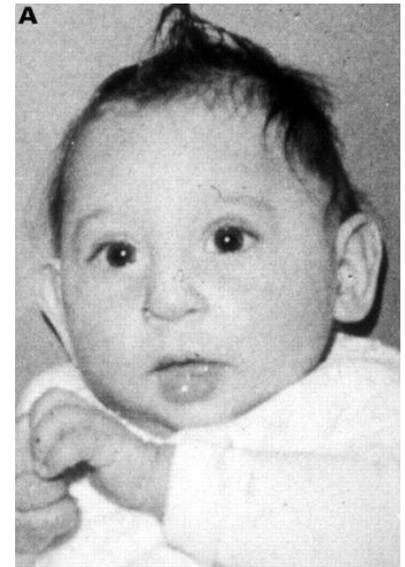
Анемия Фанкони



Синдром Блума



Синдром Луи-Бар



NBS

- Воздействие ионизирующего излучения
- Вирусы (EBV, HTLV-1)
- Пестициды, химиотерапия и другие

токсичные

химические вещества

Клинические проявления

1. НЕЙТРОПЕНИЯ

- Повышение температуры
- Тяжелые, затяжные инфекции

2. АНЕМИЯ

- Тахикардия
- Бледность кожных покровов и слизистых
- Слабость
- Одышка

3. ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

- Кровоизлияния в кожу и слизистые

4. ИНФИЛЬТРАЦИЯ ОРГАНОВ

- Гепато-/Спленомегалия
- Лимфаденопатия
- Гиперпластические гингивиты
- Лейкемиды

5. ОПУХОЛЕВАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ

- Слабость
- Ночные поты
- Похудание

6. ЛЕЙКОСТАЗ

- Нарушения зрения
- Неврологические нарушения
- Головная боль
- Дистресс синдром легких
- Приапизм

Классификация

ВОЗ 2016

WHO myeloid neoplasm and acute leukemia classification

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm

Acute leukemias of ambiguous lineage

Acute undifferentiated leukemia

Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*

MPAL with t(v;11q23.3); *KMT2A* rearranged

MPAL, B/myeloid, NOS

MPAL, T/myeloid, NOS

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3); *KMT2A* rearranged

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) *IL3-IGH*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*

Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like

Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21

T-lymphoblastic leukemia/lymphoma

Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia

Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

NOS – not otherwise specified - Без специфических характеристик

Иммунофенотипировен

Морфолог
ия



Цитогенетика/
молекулярная
генетика

Цитохимическое исследование



- Специфических тестов для диагностики ОЛЛ не существует
- Существующий набор цитохимических исследований позволяет отличить ОЛЛ от ОМЛ, однако не является диагностическим критерием на данный момент

	Миелопероксидаза	Хлорацетат-эстераза	Неспецифическая эстераза	PAS
ОМЛ	+	+	+	Диффузно
ОЛЛ	-	-	+/-	В виде гранул

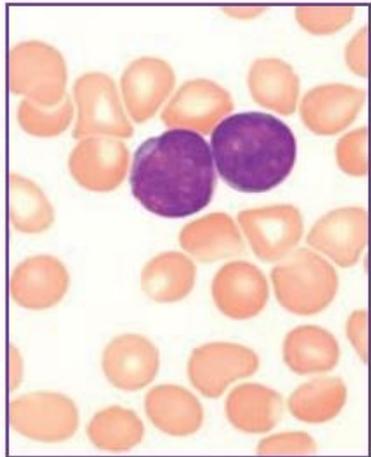
Диагностика - морфология

FAB-классификация

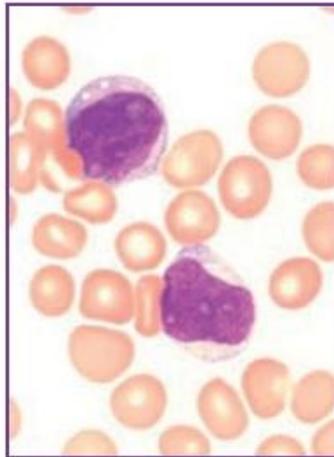
Цитологические признаки вариантов ОЛЛ

Цитологические признаки	FAB L1	FAB L2	FAB L3
Размеры бластных клеток	Небольшие	Средние или крупные	Крупные, мономорфные
Форма ядер	Округлая	Различная : округлая, неправильная, с расщеплением	Округлая или овальная
Структура ядерного хроматина	Различная, чаще гомогенная, нежно-петлистая	Различный : от нежно-петлистого до грубого комковатого	Плотная, диффузная
Нуклеолы	Не определяются или единичные	Одна или несколько мелких	Одна или несколько
Количество цитоплазмы	Небольшое	Различное : от небольшого до умеренного	Умеренное
Ядерно-цитоплазматическое отношение	Высокое	Обычно среднее	Умеренное
Базофилия цитоплазмы	Не выражена	Различная, иногда выраженная	Выражена
Вакуолизация цитоплазмы	Чаще отсутствует	Различная	Выражена

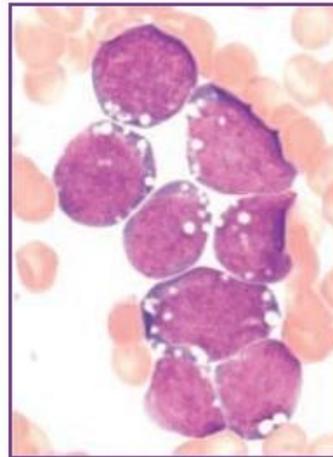
Диагностика- морфология



(A)



(B)



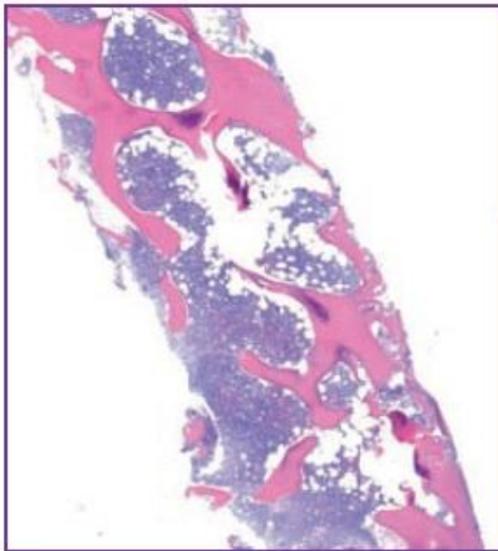
(C)

(A) - FAB L1

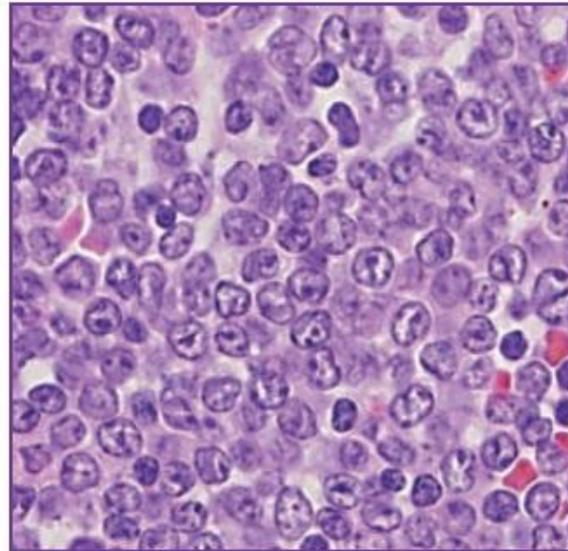
(B) - FAB L2

(C) - FAB L3

(D), (E) - Трепанобиоптат



(D)



(E)

Критерий постановки
диагноза - **более 20 %
бластов** в КОСТНОМ МОЗГЕ

Иммунологическая классификация

European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL)

ФЕНОТИП	АНТИГЕНЫ
В-линейные	Позитивные TdT+, HLA-DR+ (кроме В-зрелого)
В-I (про-В)	CD19+ CD79a+ с CD22+ CD 10- cIgM-
В-II (common)	CD10+ CD19/22/79A+ cIgM-,
В-III (пре-В)	cIgM+ , CD10+ CD19/22/79A+ sIgM-
В-IV (зрелый)	sIgM/s(κ/λ) , моноклональные легкие цепи, часто TdT-
Т-линейные	В большинстве- TdT+ HLA-DR- CD34-
Т-I (про-Т)	cCD3/CD7+
Т-II (пре-Т)	CD2+,CD5+,CD8+
Т-III (кортикальный)	CD 1a+ независимо от наличия или отсутствия других Т-антигенов
Т-IV (зрелый)	sCD3+, CD 1a-

Диагностика - иммунофенотипирование

Ключевые маркеры бластных клеток при Т-ОЛЛ (EGIL)



Про-Т (Т I)
 CD7+,
 cCD3+

Пре-Т (Т II)
 CD7+,
 cCD3+,
 CD2+
 and/or
 CD5+

Common-Т (Т III)
 CD7+, cCD3+,
 CD5+, CD2+,
 CD1a+

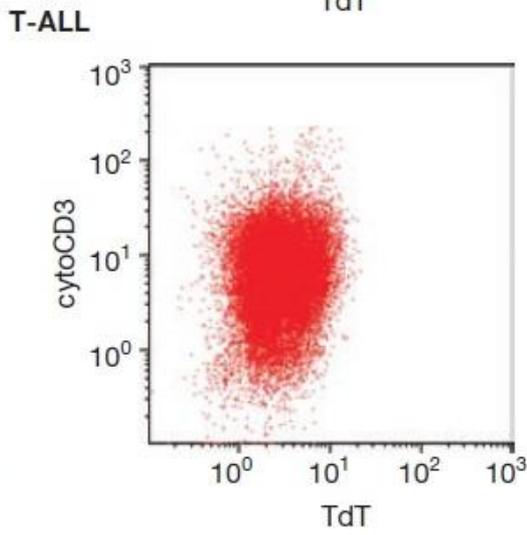
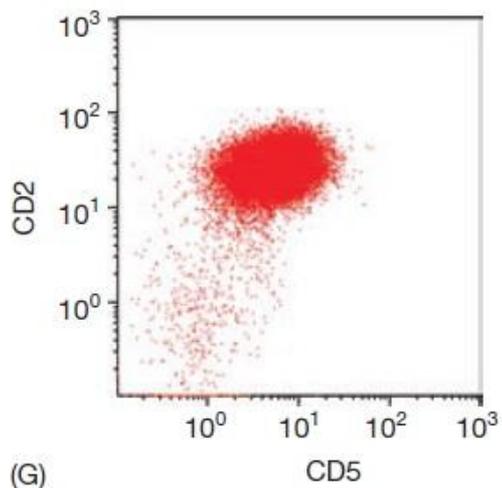
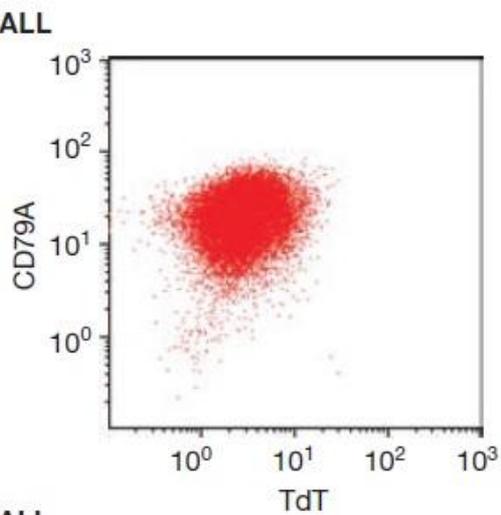
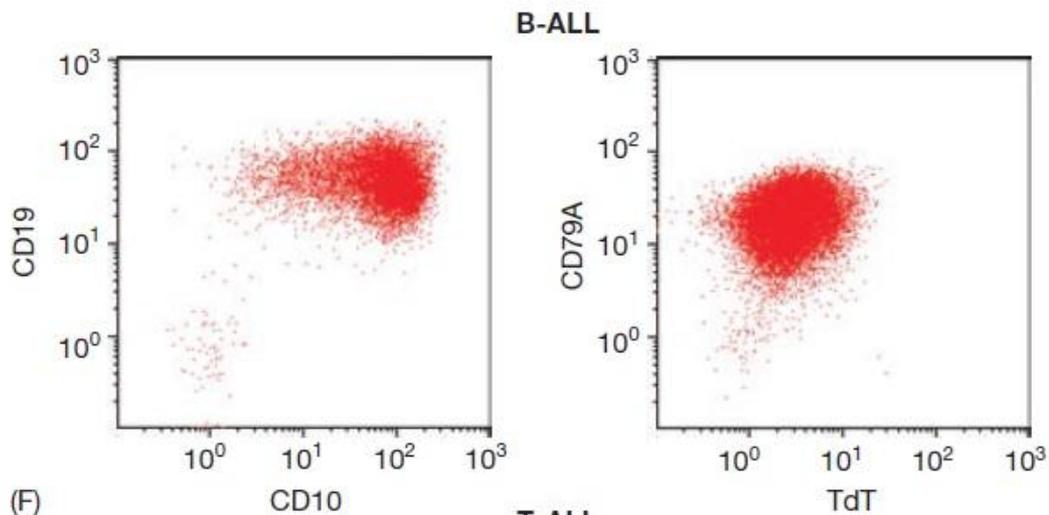
Т (Т IV)
 CD7+, CD5+,
 sCD3+,
 CD1a-

Ранний Т-ОЛЛ

**Тимически
 й Т-ОЛЛ**

**Зрелый Т-
 ОЛЛ**

ДИАГНОСТИКА - ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЕ



(F) Типичный иммунофенотип
В-ОЛЛ (CD19+ CD79а+ CD10+
TdT+)

(G) Типичный
иммунофенотип Т-ОЛЛ
(цитоплазматический CD3+
CD2+ CD5+ TdT+)

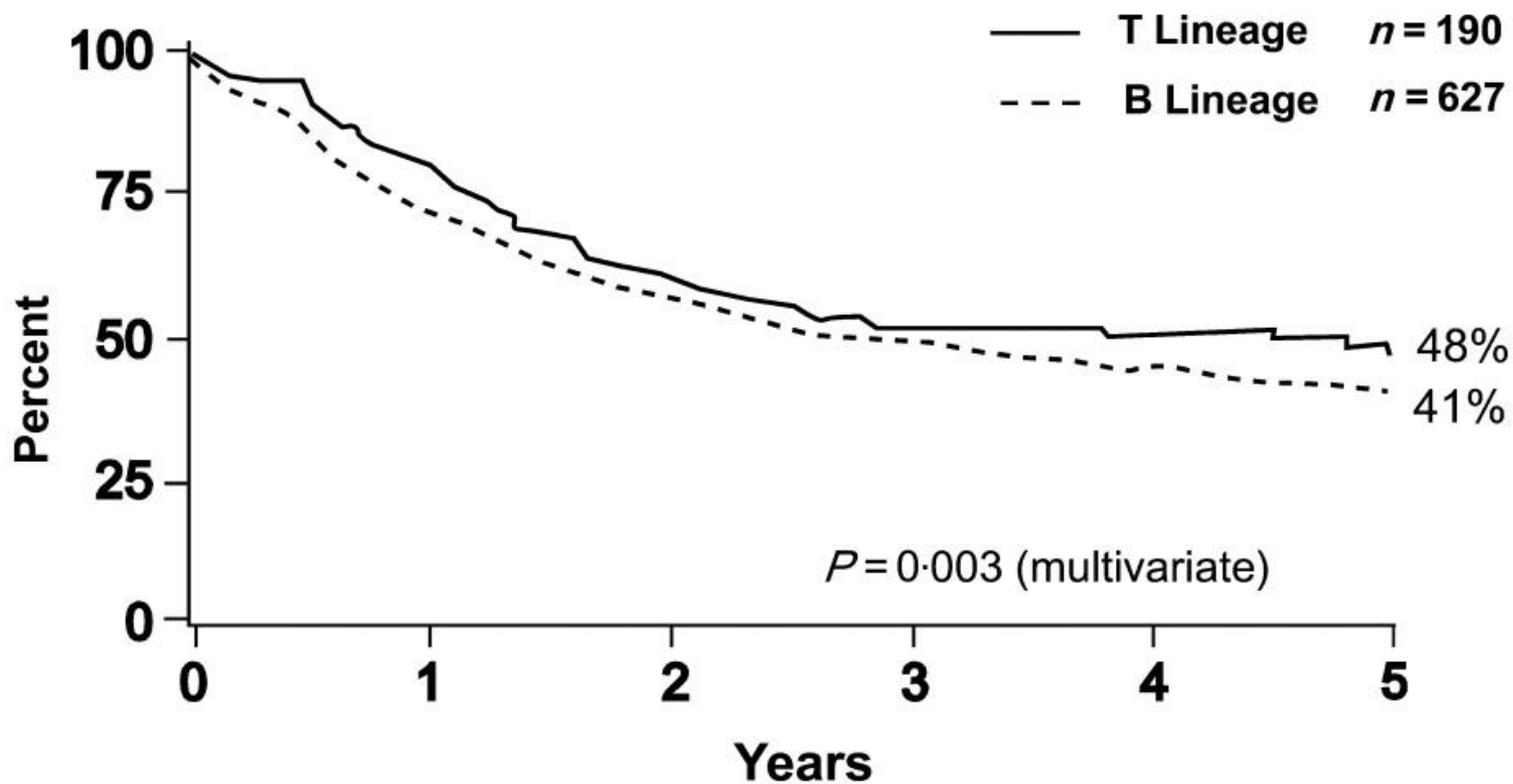


Fig 4. Overall survival by immunophenotype. MRC UKALLXII/

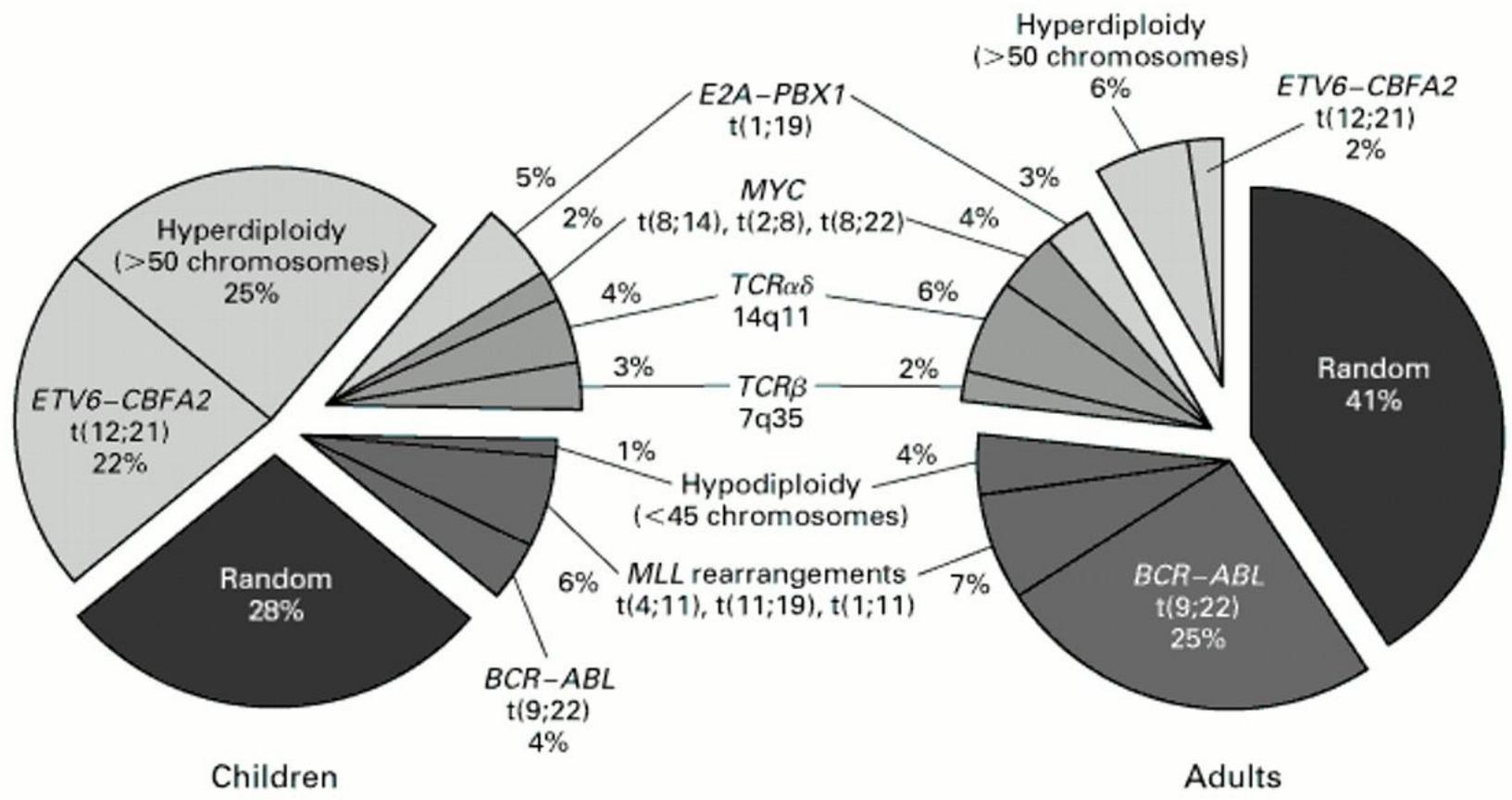
Диагностика – генетический анализ

TABLE 91–5. Clinical and Biologic Features Associated with the Most Common Genetic Subtypes of Acute Lymphoblastic Leukemia

Subtype	Associated Features	Estimated Event-Free Survival (%)	
		Children	Adults
Hyperdiploidy (>50 chromosomes)	Predominant precursor B-cell phenotype; low leukocyte count; favorable age group (1–9 years) and prognosis in children	80–90 at 5 years	30–50 at 5 years
Hypodiploidy (<45 chromosomes)	Predominant precursor B-cell phenotype; increased leukocyte count; poor prognosis	30–40 at 3 years	10–20 at 3 years
t(12;21)(p13;q22) [<i>ETV6-RUNX1</i>]	CD13+/-CD33+/- precursor B-cell phenotype; pseudodiploidy; age 1–9 years; favorable prognosis	90–95 at 5 years	Unknown
t(1;19)(q23;p13.3) [<i>TCF3-PBX1</i>]	CD10+/-CD20-CD34- pre-B phenotype; pseudodiploidy; increased leukocyte count; black race; CNS leukemia; prognosis depends on treatment	82–90 at 5 years	20–40 at 3 years
t(9;22)(q34;q11.2) [<i>BCR-ABL1</i>]	Predominant precursor B-cell phenotype; older age; increased leukocyte count; myeloid antigens; improved early outcome with tyrosine kinase inhibitor treatment	80–90 at 3 years	~60 at 1 year
t(4;11)(q21;23) with <i>MLL-AF4</i> fusion	CD10+/-CD15+/-CD33+/-CD65+/- precursor B-cell phenotype; infant and older adult age groups; hyperleukocytosis; CNS leukemia; poor outcome	32–40 at 5 years	10–20 at 3 years
t(8;14)(q24;q32.3)	Mature B-cell phenotype; L3 morphology; male predominance; bulky extramedullary disease; favorable prognosis with short-term intensive chemotherapy including high-dose methotrexate, cytarabine, and cyclophosphamide/ ifosfamide	75–85 at 5 years	70–80 at 4 years
NOTCH 1 mutations	T-cell phenotype; favorable prognosis	90 at 5 years	50 at 4 years
<i>HOX11</i> overexpression	CD10+ T-cell phenotype; favorable prognosis with chemotherapy alone	90 at 5 years	80 at 3 years
Intrachromosomal amplification of chromosome 21	Precursor B-cell phenotype; low white blood cell count; intensified treatment required to avert a poor prognosis	30 at 5 years	?

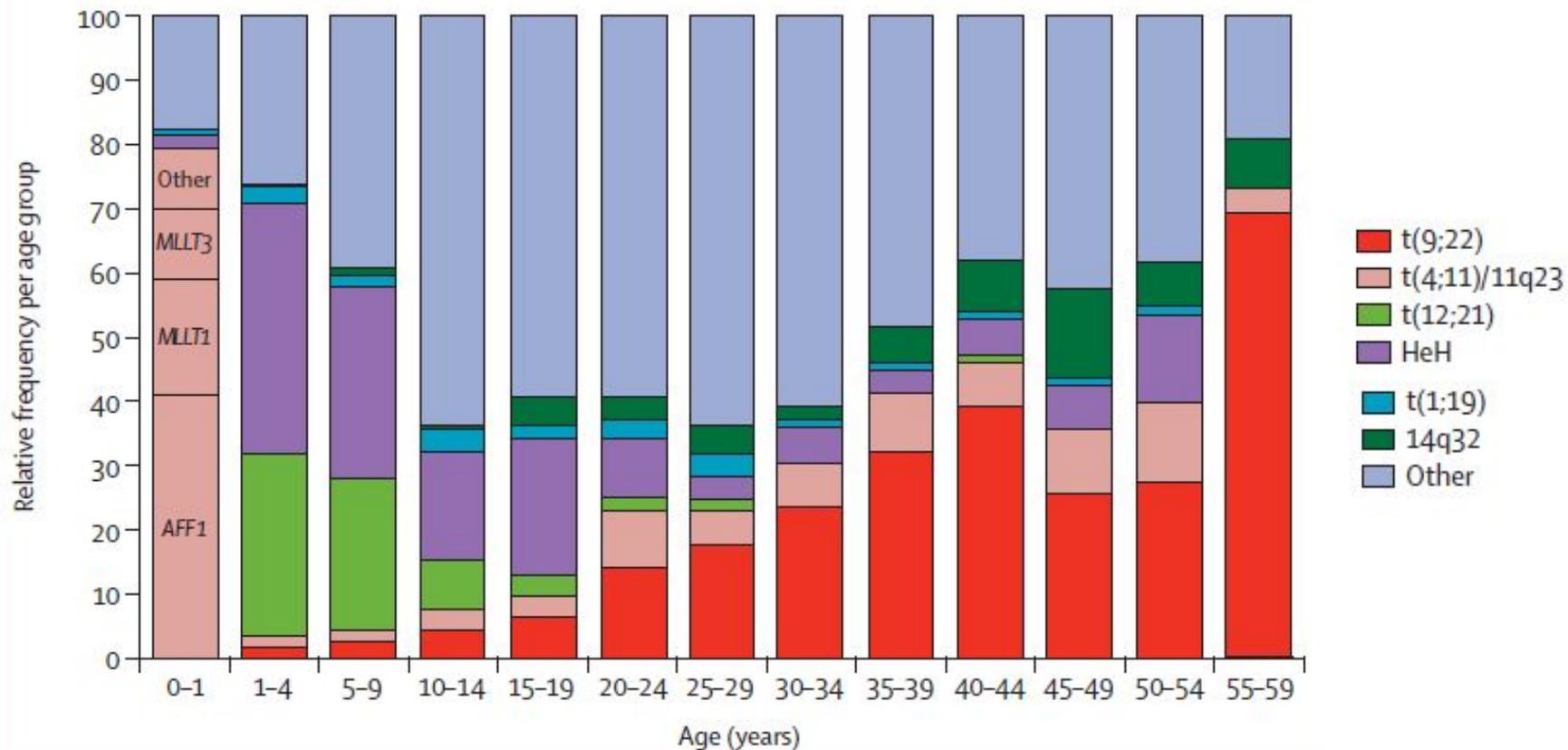
Диагностика – генетический анализ

Дети VS
Взрослые



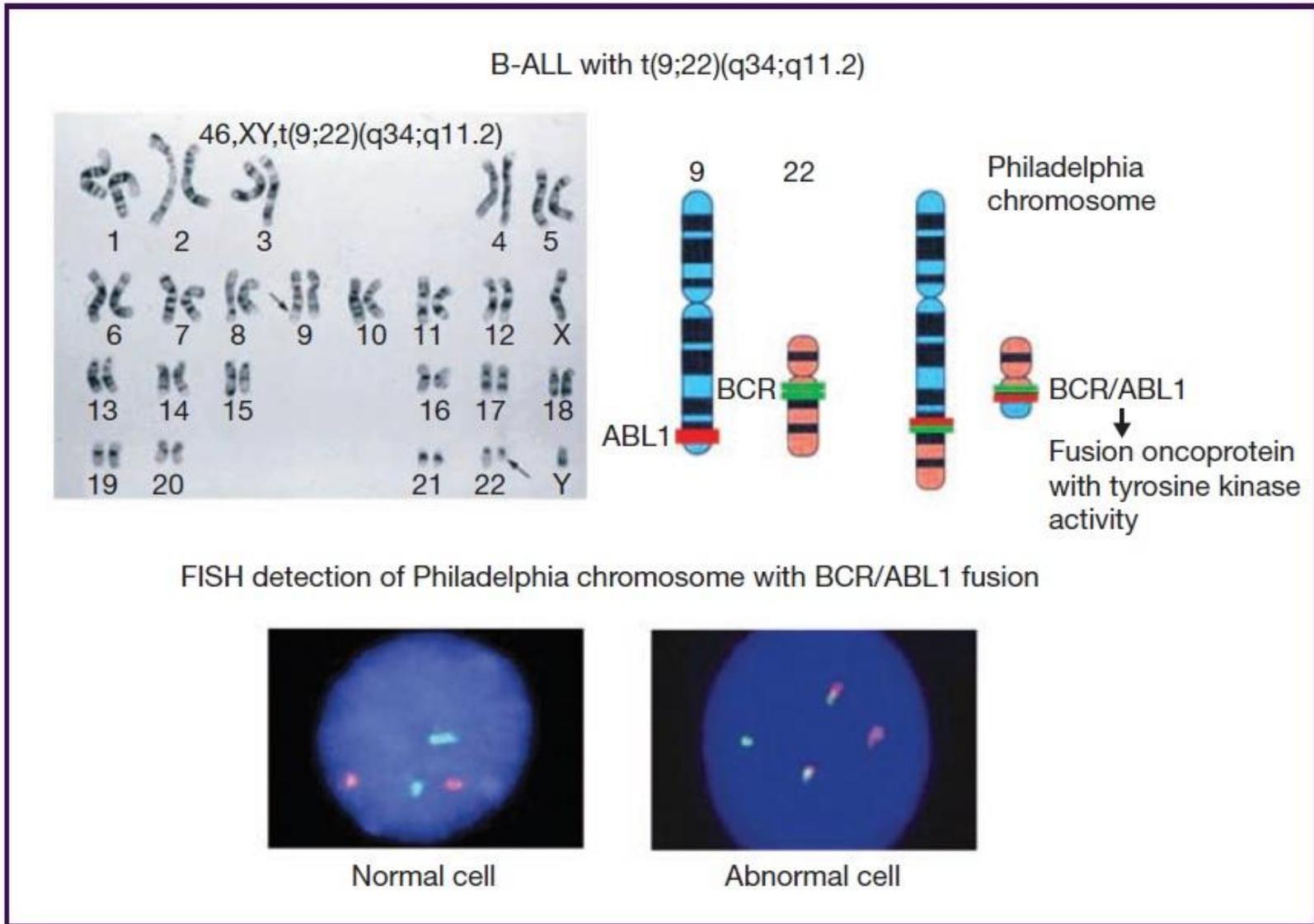
Диагностика – генетический анализ

Распределение цитогенетических аномалий у пациентов с ОЛЛ в зависимости от возраста

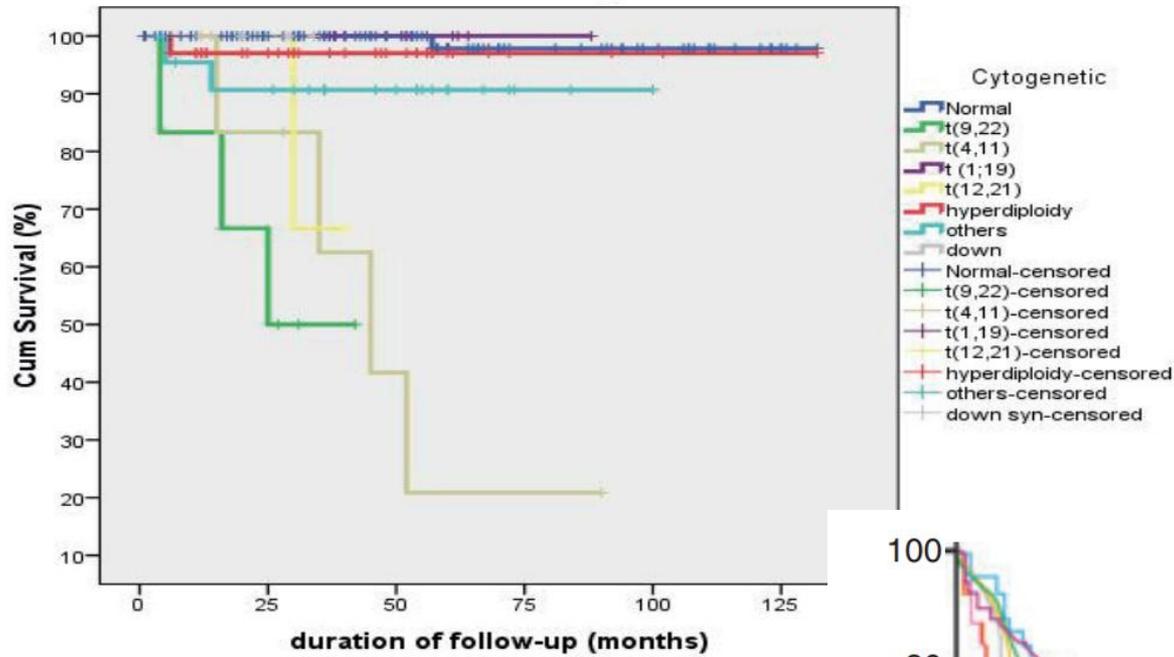


HeH – high hyperdiploidy

Диагностика – генетический анализ

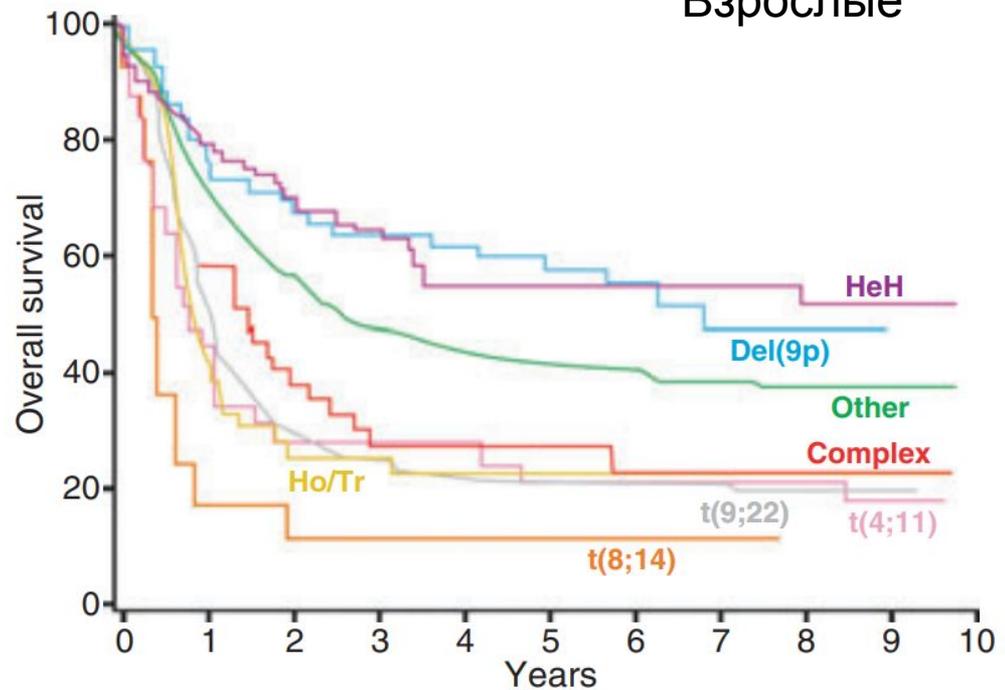


Estimated Overall Survival of all enrolled cases according to Cytogenetic findings



(1) Дети

(2)
Взрослые



HeH – high hyperdiploidy;
Ho/Tr – hypodiploidy/near-triploidy.

(1) Bahoush G, Nojoomi M «Frequency of Cytogenetic Findings and its Effect on the Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia» Med Arch. 2019 Oct; 73(5): 311–315.

(2) (2) Jacob M. Rowe. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. British Journal of Haematology, 2010

Проведение СМ-пункции

В результате анализа ликвора возможны следующие варианты:

- **CNS1** – пункция не травматичная (<10 эритроцитов/мкл), отсутствие лейкоэмических клеток
- **CNS2** – пункция не травматична, <10 лейкоцитов/мкл, возможно наличие лейкоэмических клеток
- **CNS3** – пункция не травматична, ≥ 10 лейкоцитов/мкл, наличие лейкоэмических клеток после цитоцентрифугирования
- **TLP+** – травматичная пункция с примесью лейкоэмических клеток
- **TLP-** – травматичная пункция, отсутствие примеси лейкоэмических клеток.

- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови
- Коагулограмма
- HLA типирование + Определение группы крови (ABO, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), определение фенотипа по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k и определение антиэритроцитарных антител с целью проведения заместительной терапии компонентами крови)

Прогнозирование

Факторы высокого риска ОЛЛ у взрослых

Table 2. High-risk factors in adult ALL

Risk factors	Risk subsets (notes)	Recommendations
Patient-related		
- Age (years)	- >40/55/65	Mandatory
- Performance status (ECOG score)	- >1	Highly recommended
Disease-related		
- WBC ($\times 10^9/l$)	- >30 (B-lineage)/>100 (T-lineage)	Mandatory
- Immunophenotype (B-T-subsets)	- Pro-B/early and mature-T	Mandatory
- Cytogenetics (karyotype)	- Ph+/t(4;11)+/other adverse	Mandatory
- Genetics	- BCR-ABL1+/MLL+/PBX-E2A+	Mandatory
- Miscellaneous	Ph-like/IKZF1del/ETP/unmutated NOTCH1	Recommended for new clinical trials
	- Central nervous system involvement	Mandatory
Response dynamics		
- corticosteroid sensitivity (blast count after pre-phase)	- Poor prednisone response ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Recommended
- early blast cell response (BM morphology)	- Day 8–15 blasts $\geq 5\%$	Recommended
- time to CR (no. of courses)	- >1 cycle (late CR)	Mandatory
- MRD (molecular/LAIP)	- MRD+ (post-induction)	Mandatory

ALL, acute lymphoblastic leukaemia; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; WBC, white blood cells; Ph+, Philadelphia-positive; Ph, Philadelphia; ETP, early T-cell precursor; BM, bone marrow; CR, complete remission; MRD, minimal residual disease; LAIP, leukaemia-associated immunophenotype.

Прогнозирование

Факторы высокого риска ОЛЛ у детей

Table 1. Important Prognostic Factors in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Children.*

Variable	Favorable Factor	Adverse Factor	Use in Risk Stratification
Demographic and clinical features			
Age	1 to <10 yr	<1 yr or ≥10 yr	This feature is a part of NCI risk group definition
Sex	Female	Male	No
Race or ethnic group	White, Asian	Black, Native American, Hispanic	No
Initial white-cell count	Lower (<50,000/mm ³)	Higher (≥50,000/mm ³)	Part of NCI risk group definition
Biologic or genetic features of leukemia cells			
Immunophenotype	B-cell lineage	T-cell lineage	Often used to select therapy backbone
Cytogenetic features	<i>ETV6-RUNX1</i> , hyperdiploidy, favorable chromosome trisomies	<i>BCR-ABL1</i> , <i>MLL</i> rearrangements, hypodiploidy	Often used to select treatment intensity, assign the patient to HSCT, or both; some features (e.g., <i>BCR-ABL1</i>) can be used to select targeted therapy
Genomic features	<i>ERG</i> deletions	<i>IKZF1</i> deletions or mutations; Philadelphia chromosome–like ALL with kinase gene alterations	Some research groups use <i>IKZF1</i> deletions to assign patients to more intensive therapy; kinase gene mutations may be used to assign patients to targeted therapy, but this is not yet part of routine care
Early response to treatment			
Response to 1 wk of glucocorticoid therapy	Good response to prednisone (<1000 blasts/mm ³)	Poor response to prednisone (≥1000 blasts/mm ³)	Easy to measure and used by many groups; may be supplanted by MRD
Marrow blasts after 1–2 wk of multi-agent therapy	M1 marrow (<5% blasts) by day 8 or 15	No M1 marrow (≥5% blasts) by day 8 or 15	Easy to measure and used previously by many groups; now being supplanted by MRD
MRD quantitation during or at end of induction	Reaching low (<0.01%) or undetectable MRD by specific time points	Persistence of MRD ≥0.01% at specific time points; the higher it is, the worse the prognosis	Most important single prognostic factor for contemporary therapy; critical for modern risk stratification
MRD at 3–4 mo	Low (<0.01%), preferably undetectable	Persistence of MRD ≥0.01%	May help select patients for HSCT or new therapies in first remission

* HSCT denotes hematopoietic stem-cell transplantation, MRD minimal residual disease, and NCI National Cancer Institute.

Цели лечения:

- Эрадикация лейкемического клона
- Восстановление нормального кроветворения
- Достижение длительной бессобытийной выживаемости

Протоколы :

Взрослые

- o AALL0232, Borowitz с соавт., 2015
- o GRAALL, Beldjord K с соавт., 2014
- o PETHEMA ALL-AR-03, Ribera с соавт., 2014
- o ALL-REZ BFM 2002, Eckert с соавт., 2013
- o GMALL, Gokbuget с соавт., 2012
- o o NILG-ALL09/00, Bassan с соавт., 2009
- o AIEOP-BFM-ALL Basso с соавт., 2009

Детские

- o группы Москва–Берлин (*ALL-MB-2008* или *ALL-MB-2015*)
- o группы BFM (*ALL-BFM-95* или *ALL-BFM-2000*)

Критерии ответа на терапию у пациентов с ОЛЛ

Полная ремиссия

- Отсутствие экстрамедуллярных очагов ОЛЛ
- Трехростковое кроветворение
- <5% бластов (периферическая кровь, костный мозг)

Резистентность

- Отсутствие достижения полной ремиссии в конце индукции

Прогрессирование

- Повышение как минимум на 25% бластов в периферической крови и костном мозге или появление экстрамедуллярных проявлений ОЛЛ

Рецидив

- Появление бластов в периферической крови костном мозге (>5%) или появление экстрамедуллярных проявлений ОЛЛ после полной ремиссии

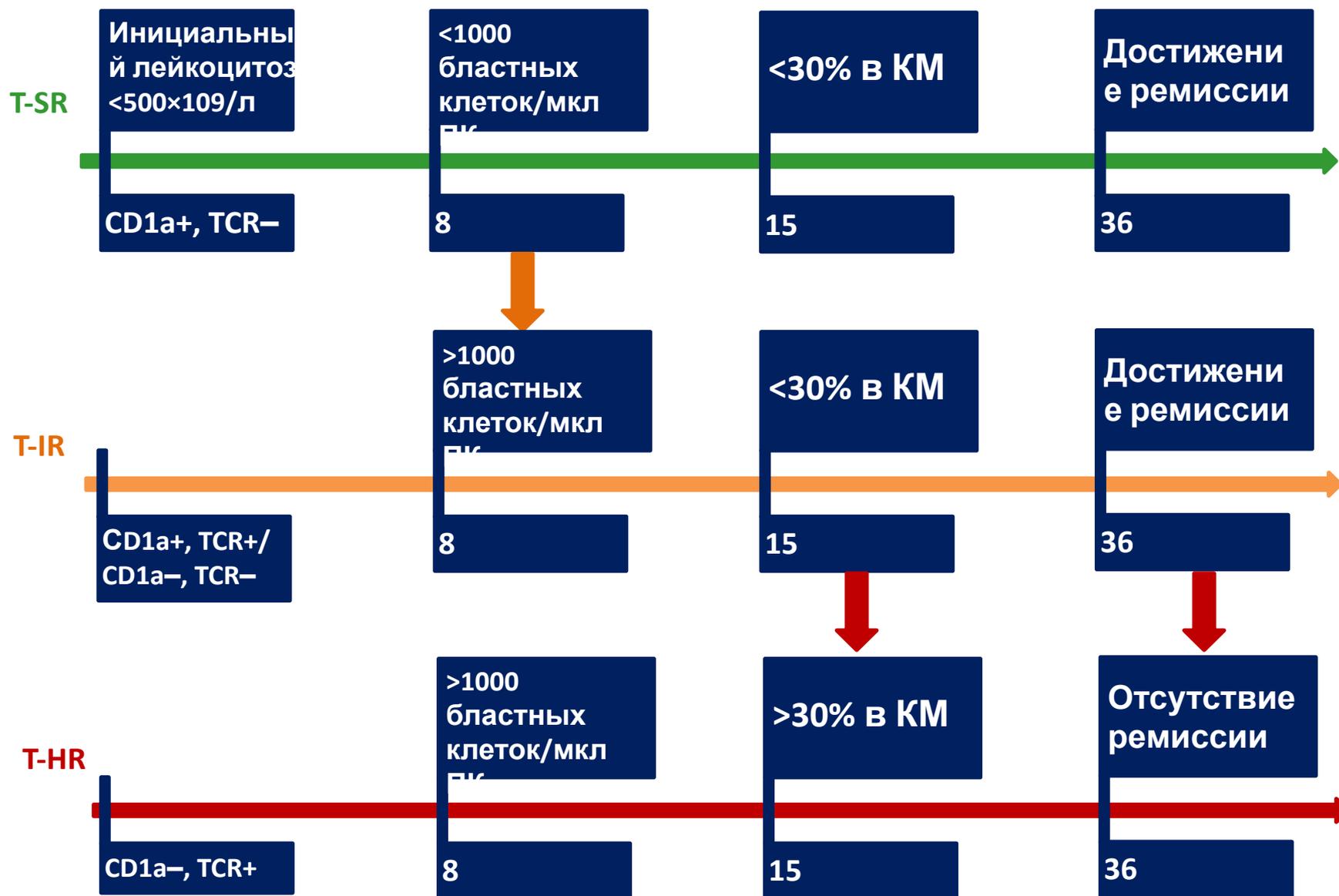
Минимальная остаточная болезнь (МОБ; minimal residual disease – MRD) – наличие остаточных лейкоэмических клеток у пациента в ремиссии, не выявляемых рутинными морфологическими методами, но определяемых при помощи высокочувствительных лабораторных технологий (ПЦР в реальном времени и/или многоцветной проточной цитометрией)

Сохранение МОБ после цитостатического воздействия является **самым мощным прогностическим фактором** у пациентов с ОЛЛ, свидетельствующим о необходимости изменения терапевтической тактики

Мониторинг МОБ

Цель	Метод	Охват пациентов	Чувствительность
Иммунофенотип бластов	Проточная цитометрия	~95%	10^{-3}
Рearанжировка генов IgH и TCR	ПЦР	~90%	10^{-4}
Сцепленный транскрипт	ПЦР	~40%	10^{-5}

Лечение ALL-MB-2015

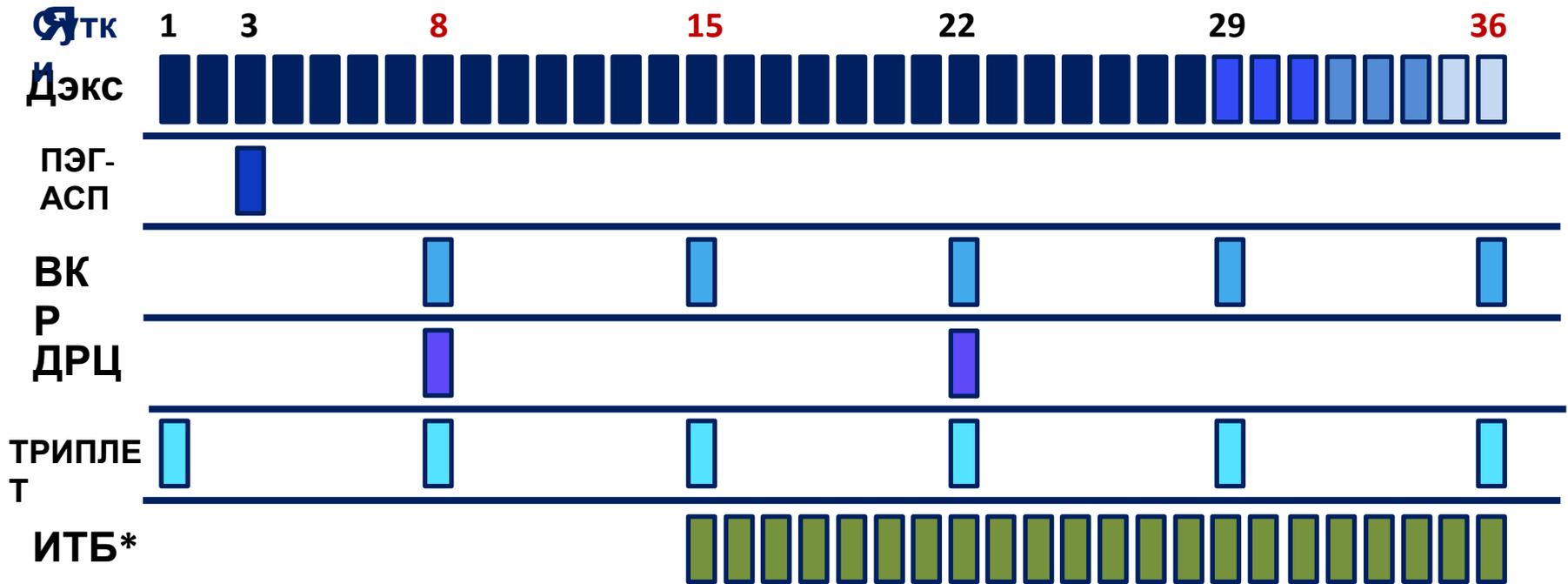


Этапы лечения острого лейкоза

1. **Индукция** ремиссии - это период начального лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное **сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии** (длительность 4-6 недель)
2. **Консолидация** ремиссии - направлена на **закрепление** достигнутого противоопухолевого эффекта. Задачей этого периода является по возможности еще **большее уменьшение** числа остающихся после индукции **лейкемических клеток** (длительность 4-6 месяцев)
3. **Поддерживающая** терапия - это длительная цитостатическая терапия в небольших дозах, направленная на **уничтожение возможного остаточного опухолевого клона** (длительность 2-3 года)

Лечение ALL-MB-2015

Индукци

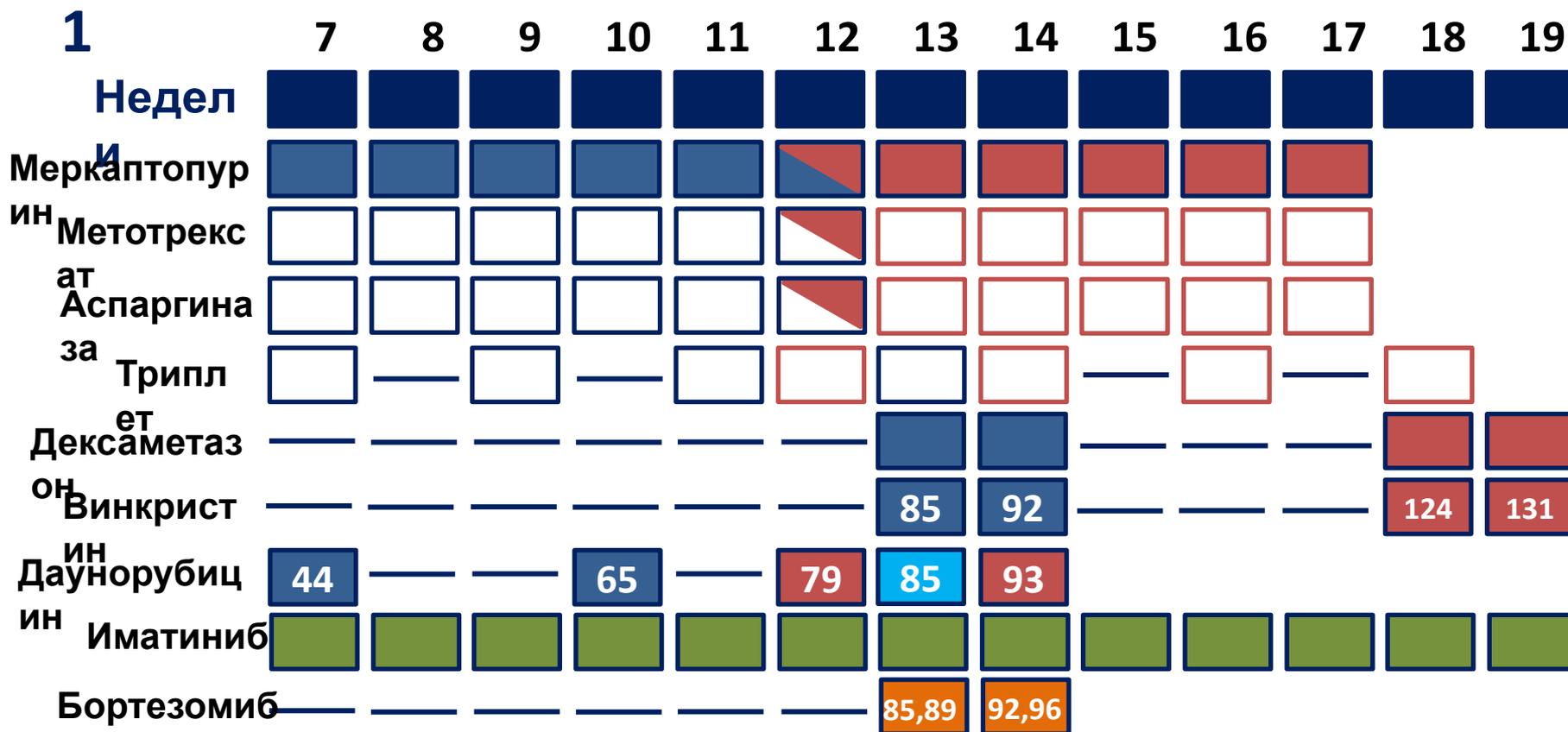


Декс – дексаметазон; **ПЭГ-АСП** – пэгаспаргиназа; **ВКР** – винкристин; **ДРЦ** – даунорубицин
Триплет – интратекальный метотрексат + цитарабин + преднизолон ; **ИТБ** – иматиниб

*Для Ph+ОЛЛ

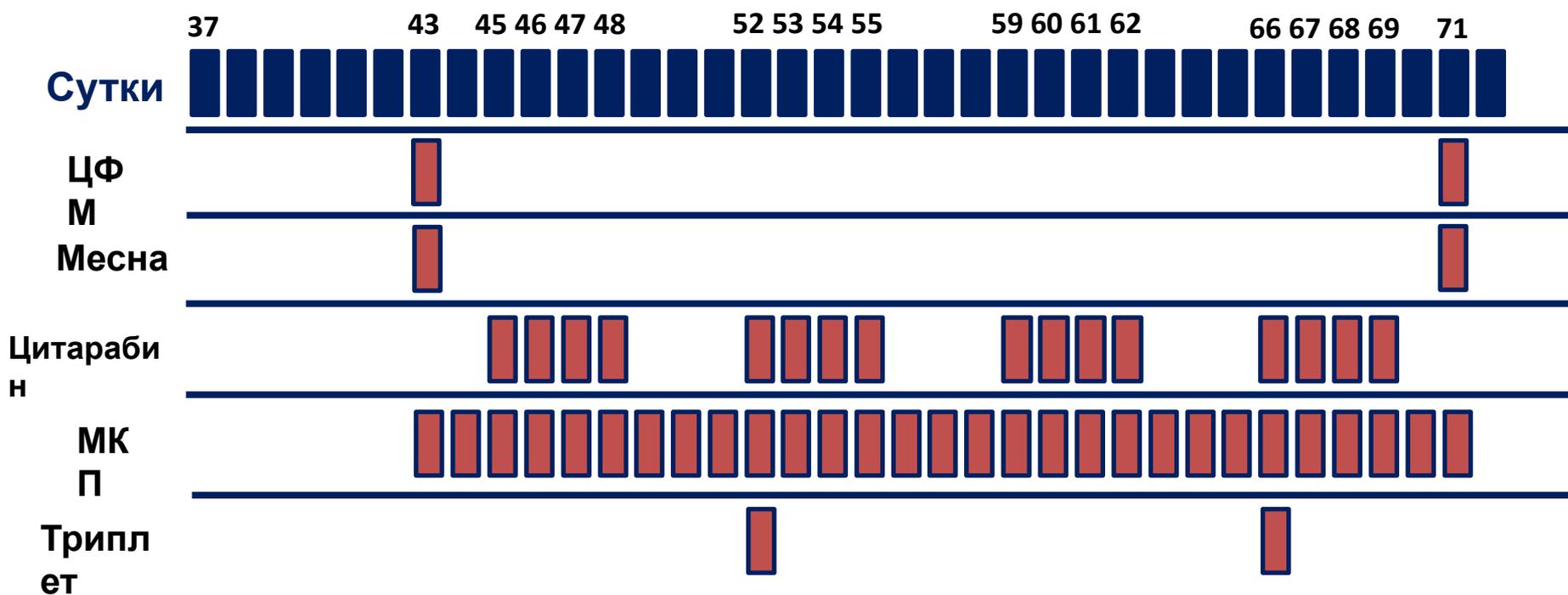
Лечение ALL-MB-2015

Консолидация –



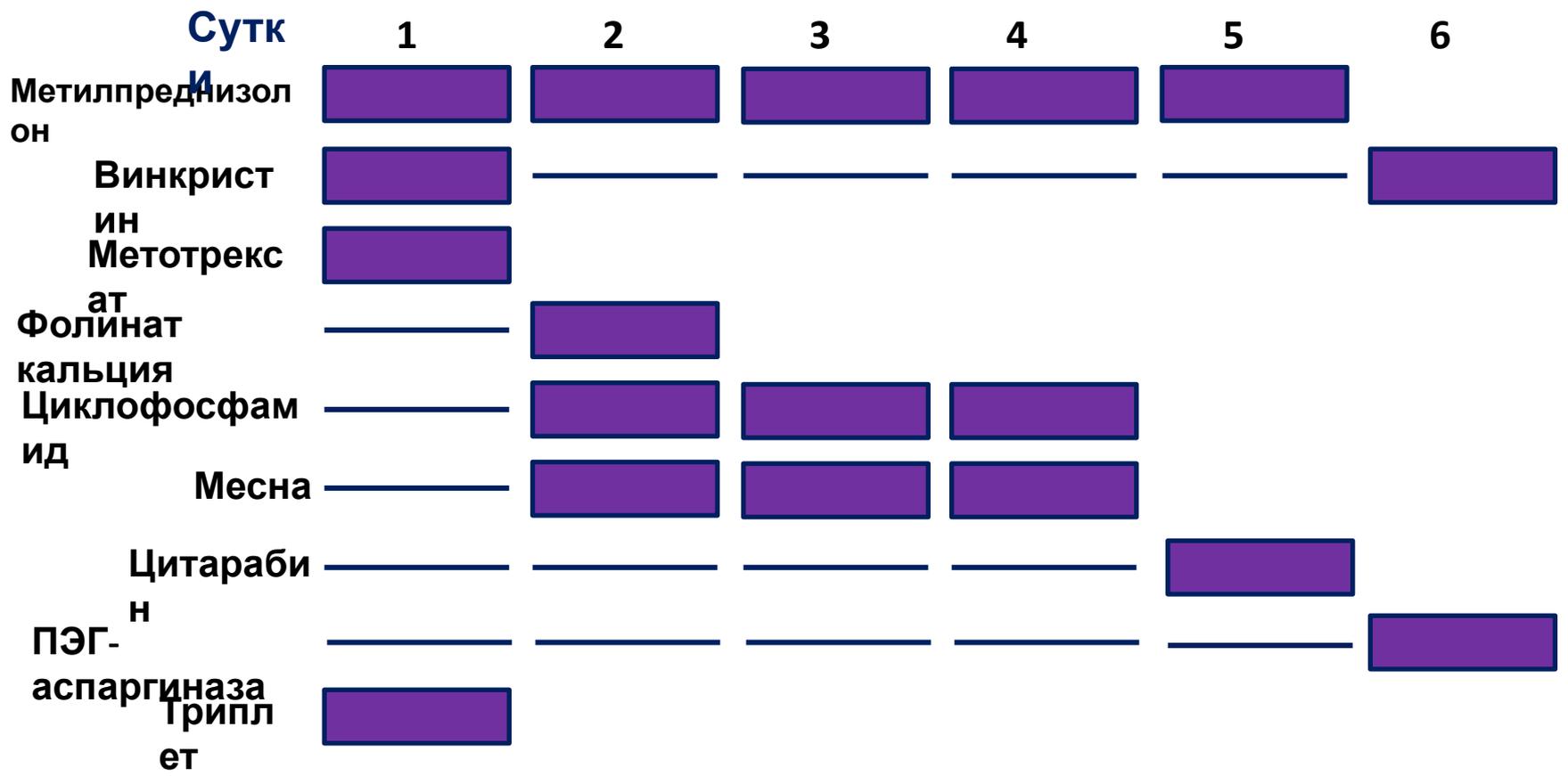
Лечение ALL-MB-2015

Вторая фаза индукции (для группы T-IR)



ЦФМ – циклофосфамид; МКП - меркаптопурин

Терапия пациентов высокого риска Блок HR-1



Поддерживающая терапия

Меркаптопурин – ежедневно
Метотрексат – 1 раз в неделю

Дексаметазон – 10 дней
Винкристин – 1 раз в неделю

Триплет – 37, 45, 53 недели

6 недель



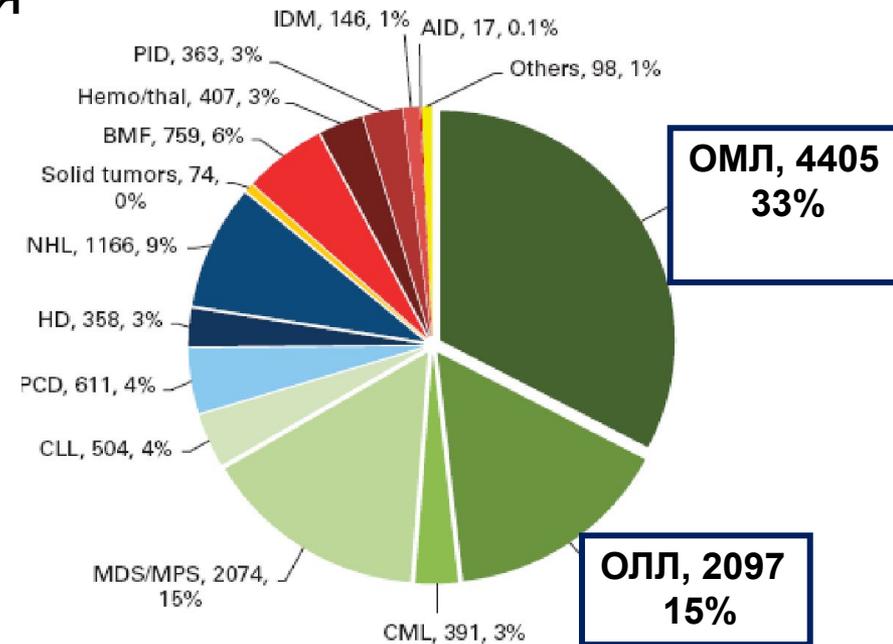
2 недели

До
достижения
общей
длительности
лечения 2 года

Алло-ТГСК

Показани

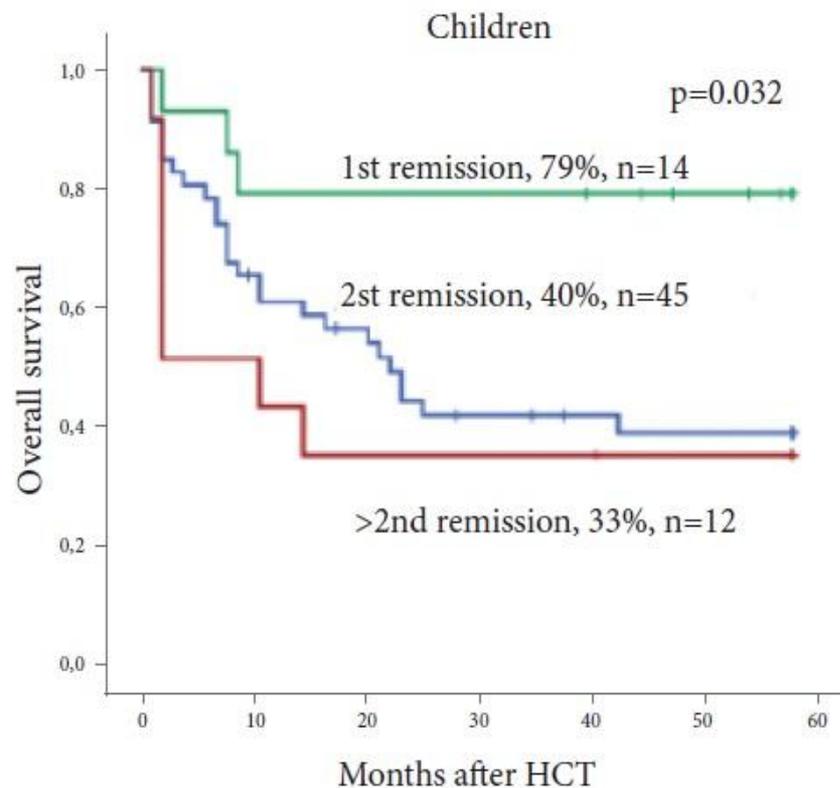
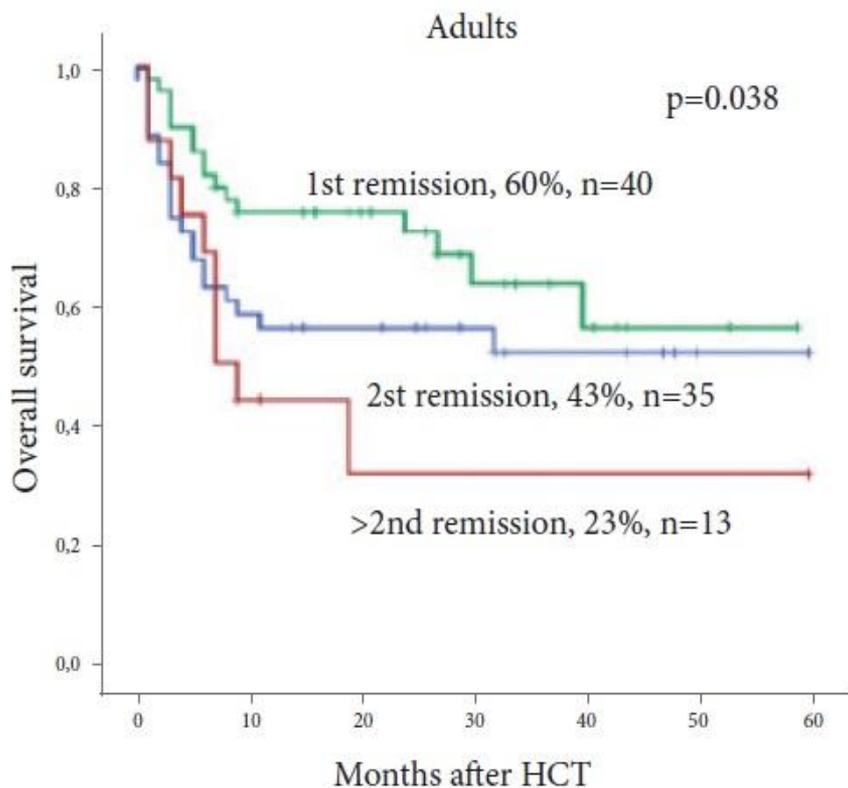
- Я 1. Высокая группа риска в первой ремиссии
- 2. МОБ + после окончания терапии
- 3. Во второй ремиссии
- 4. Ph+ в первой ремиссии



АллоТГСК по данным EBMT, 2011 г

Лечение

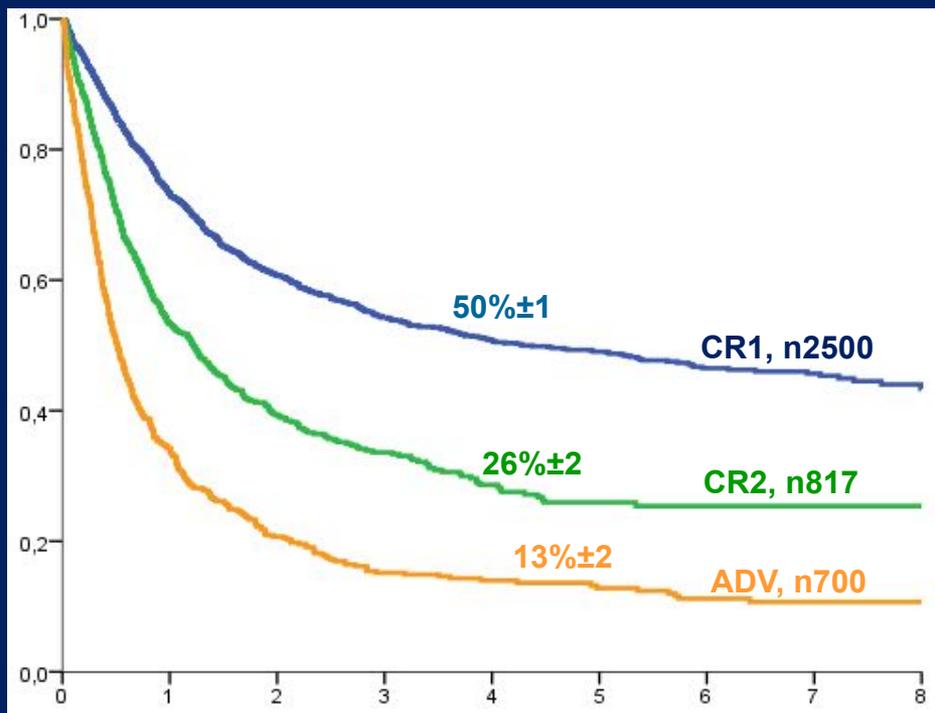
Общая выживаемость в зависимости от статуса заболевания перед



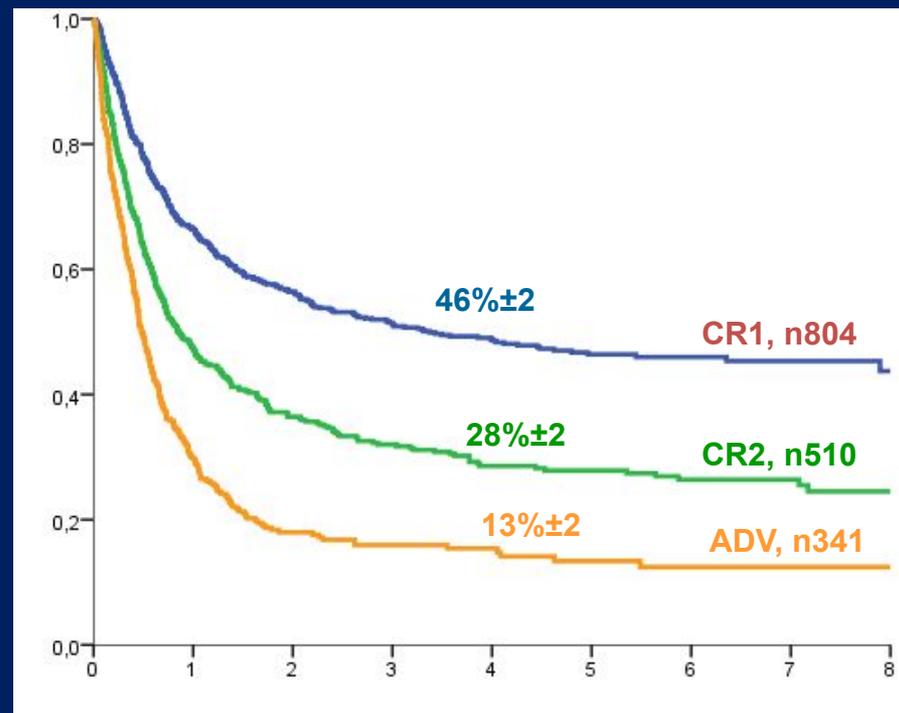
Лечение

Алло-ТГСК

Родственная ТГСК, n4017



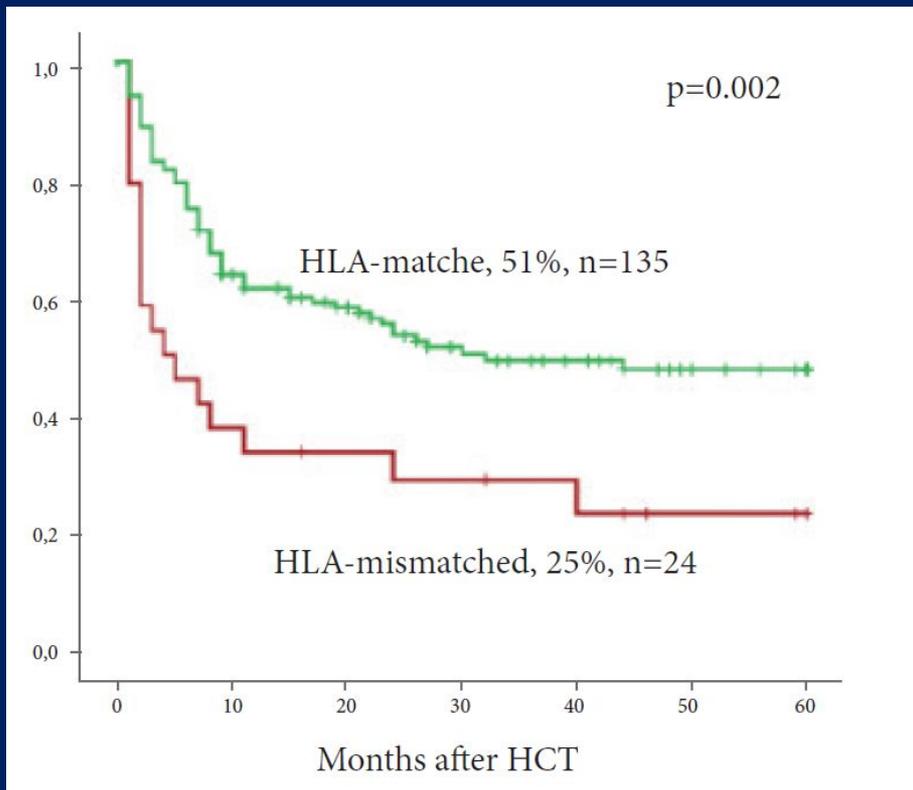
Неродственная ТГСК, n1655



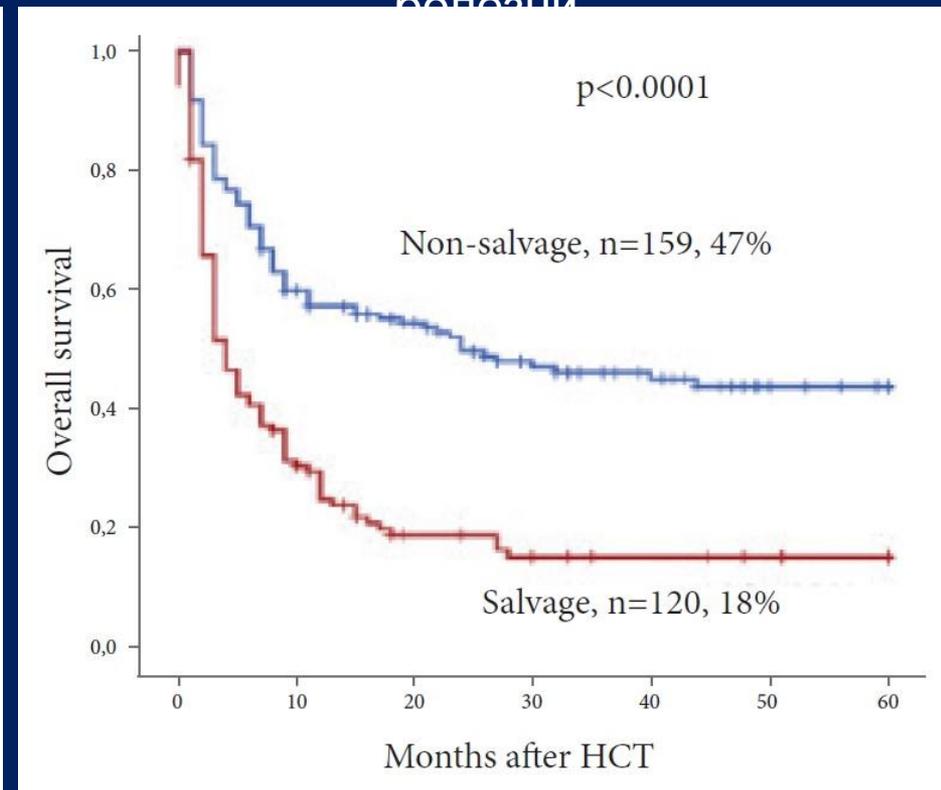
2000-2010 гг

Лечение

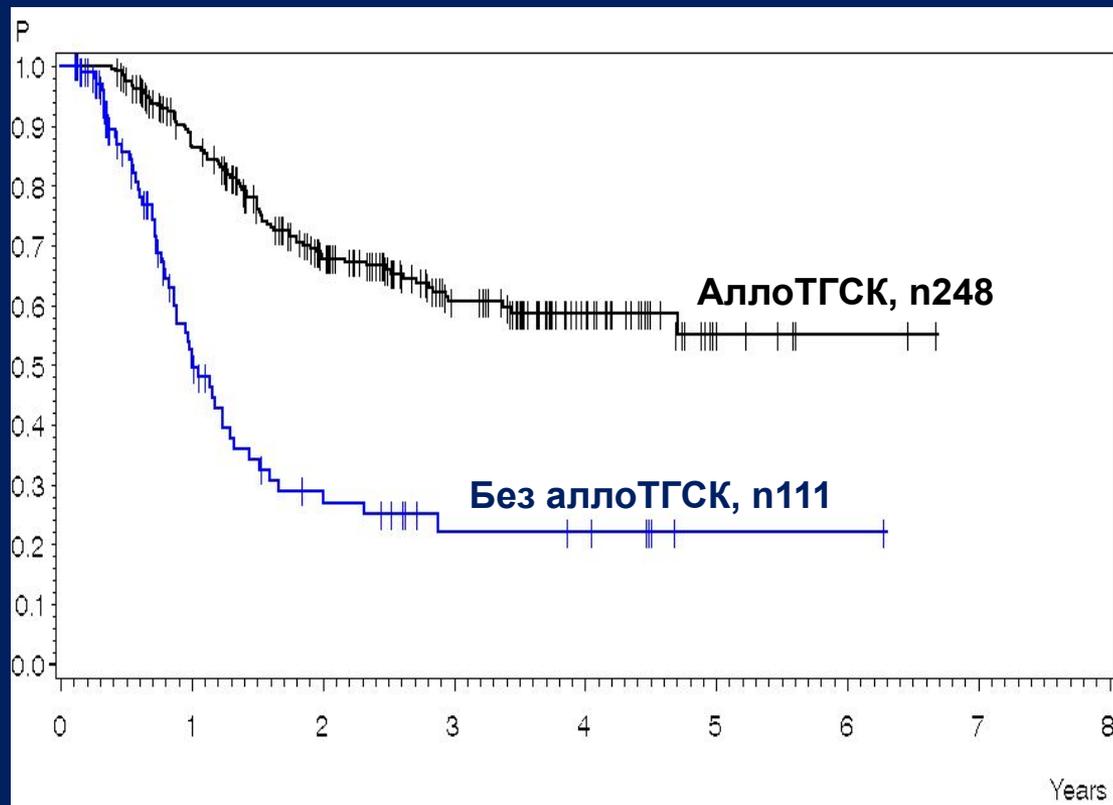
Общая выживаемость в зависимости от HLA-совместимости



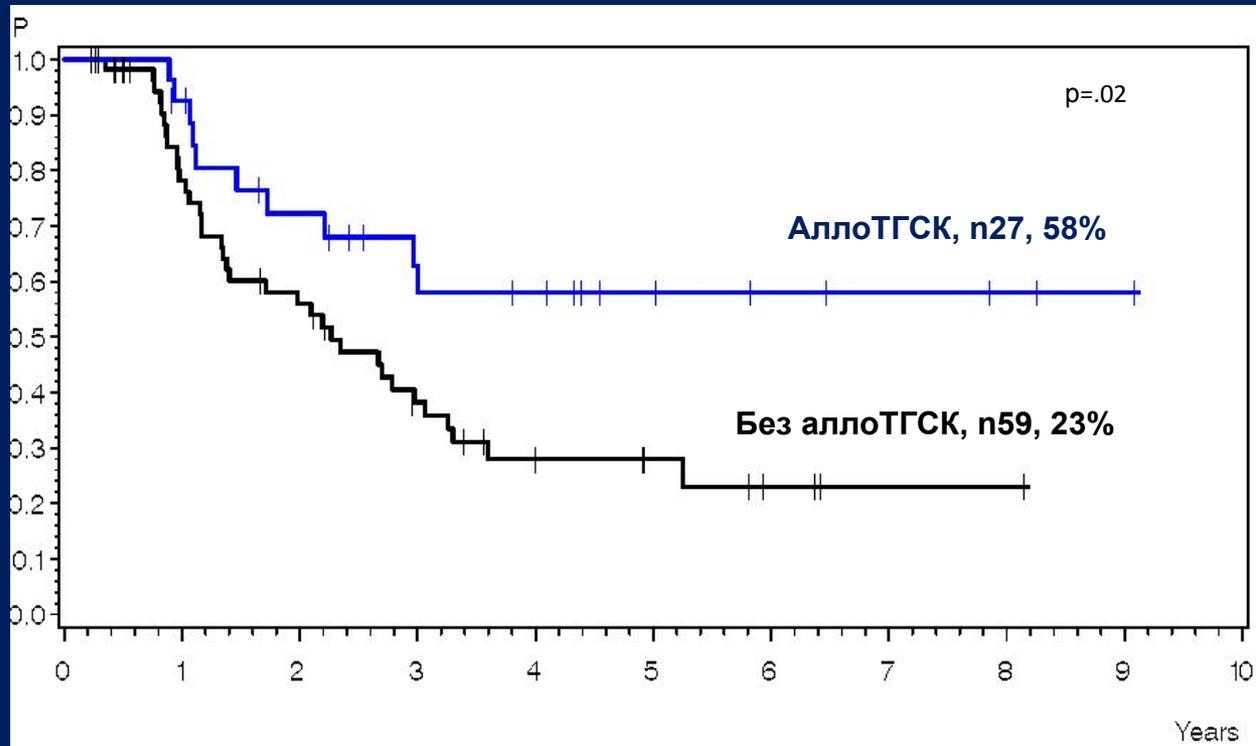
Общая выживаемость в зависимости от резистентности болезни



Общая выживаемость группы высокого риска



Общая выживаемость в

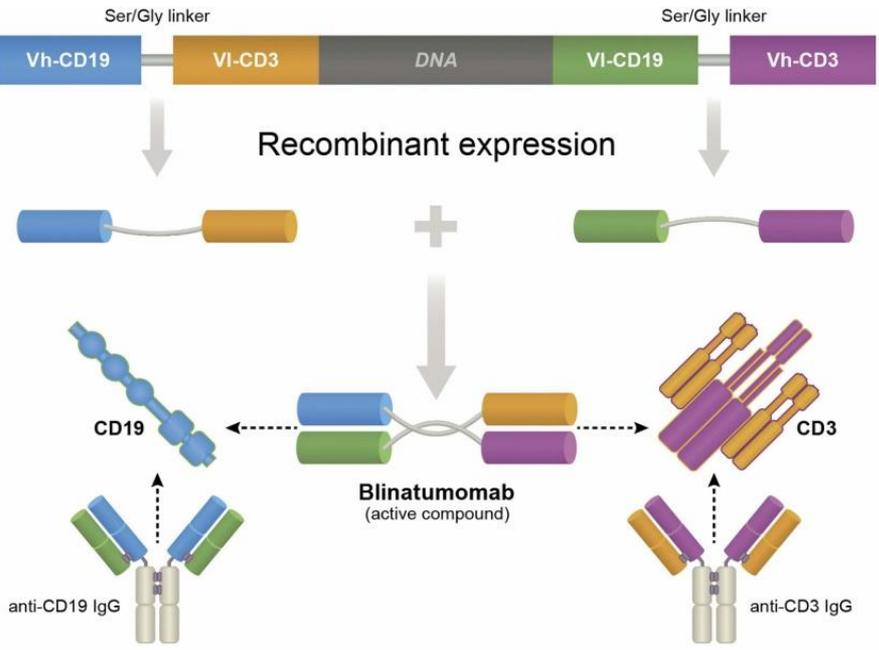


ОЛЛ стандартного риска
Возраст 15-55 лет
МОБ+ на 16 неделе терапии
(после консолидации I)

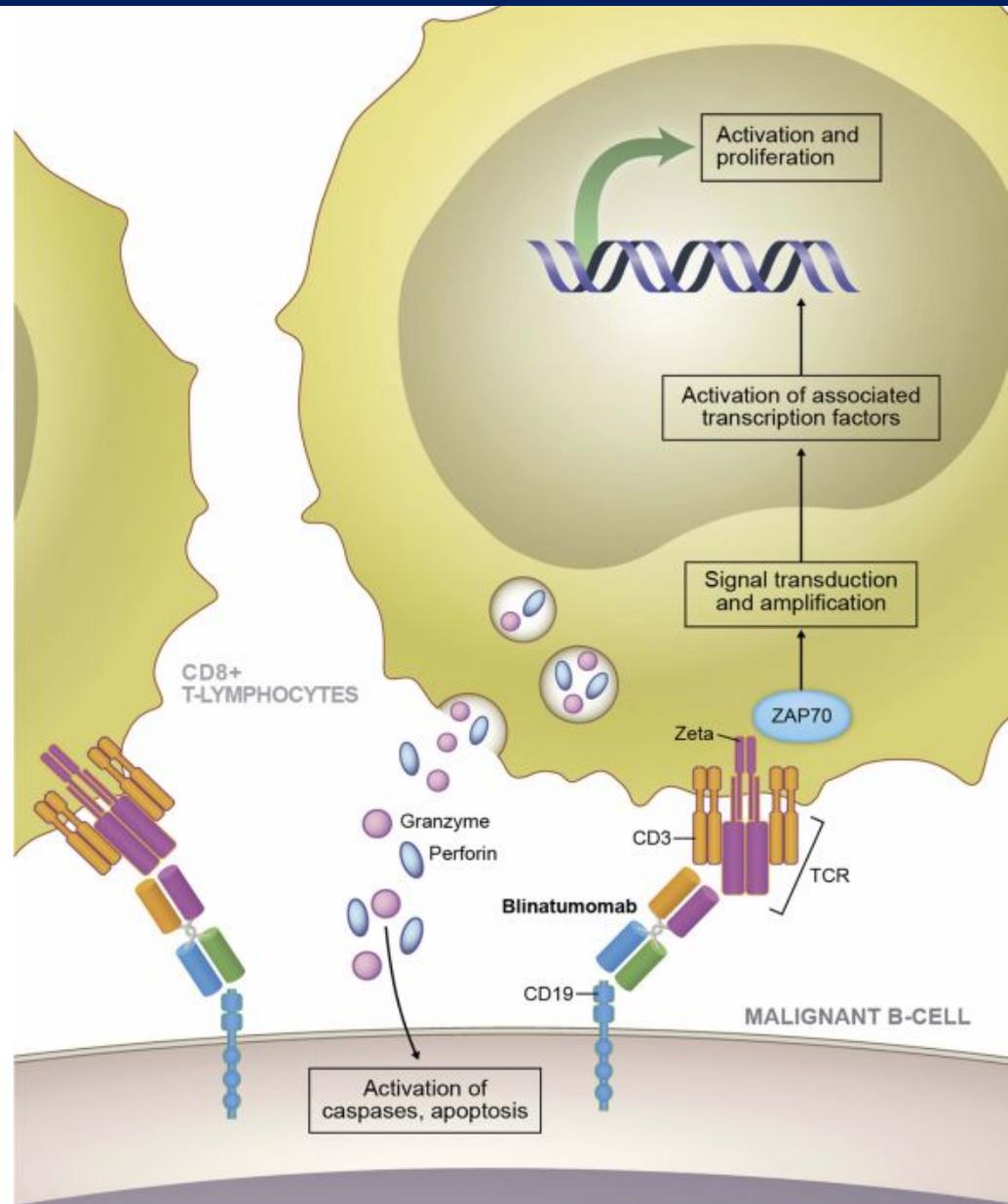
Лечение

Иммунотерапи

Я Блинатумомаб - BiTE AT анти-CD19/CD3

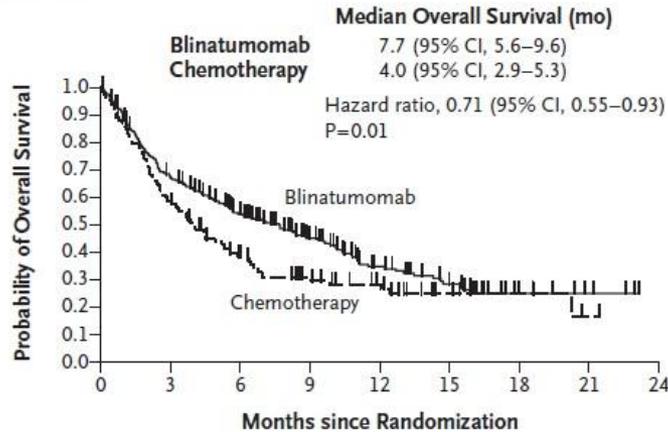


Visual Art: © 2019 The University of Texas MD Anderson Cancer Center



Лечение

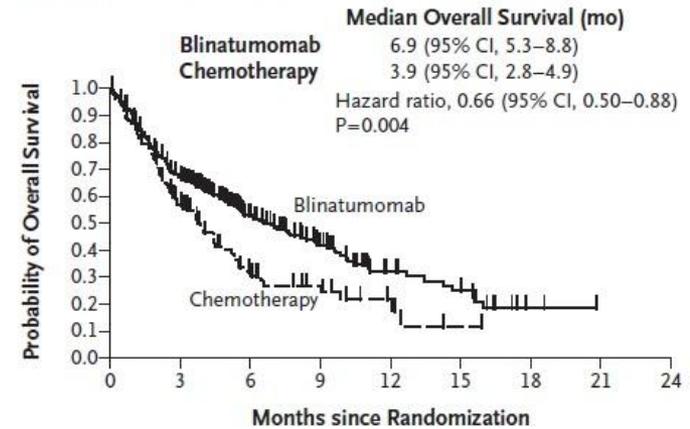
A Overall Survival



No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Blinatumomab	271	176	124	79	45	27	9	4	0
Chemotherapy	134	71	41	27	17	7	4	1	0

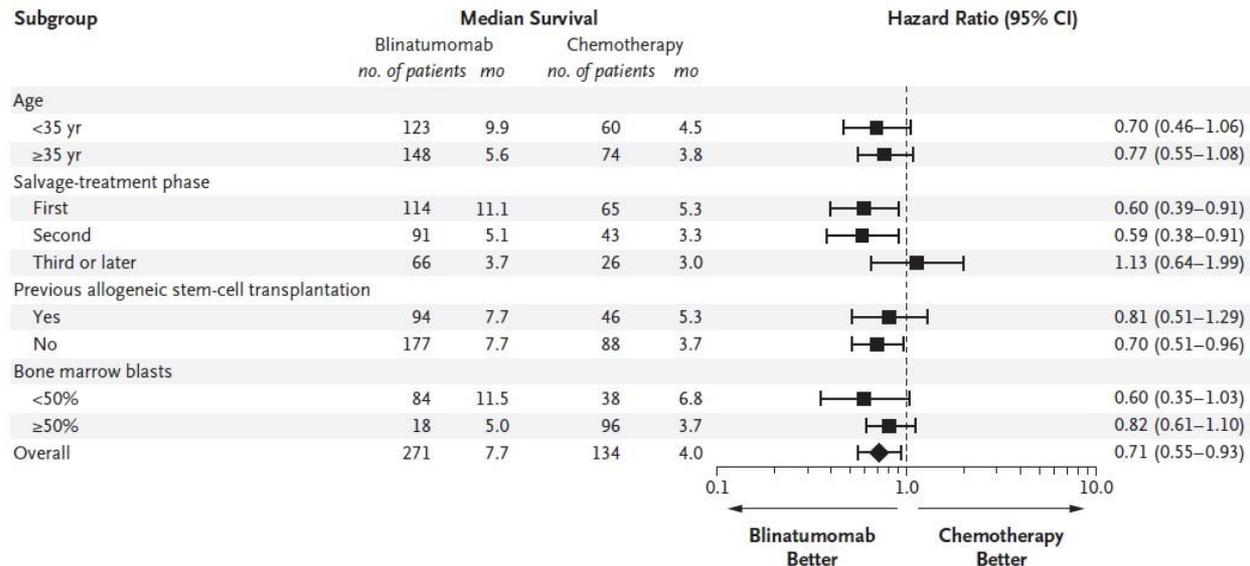
B Overall Survival Censored at Time of Stem-Cell Transplantation



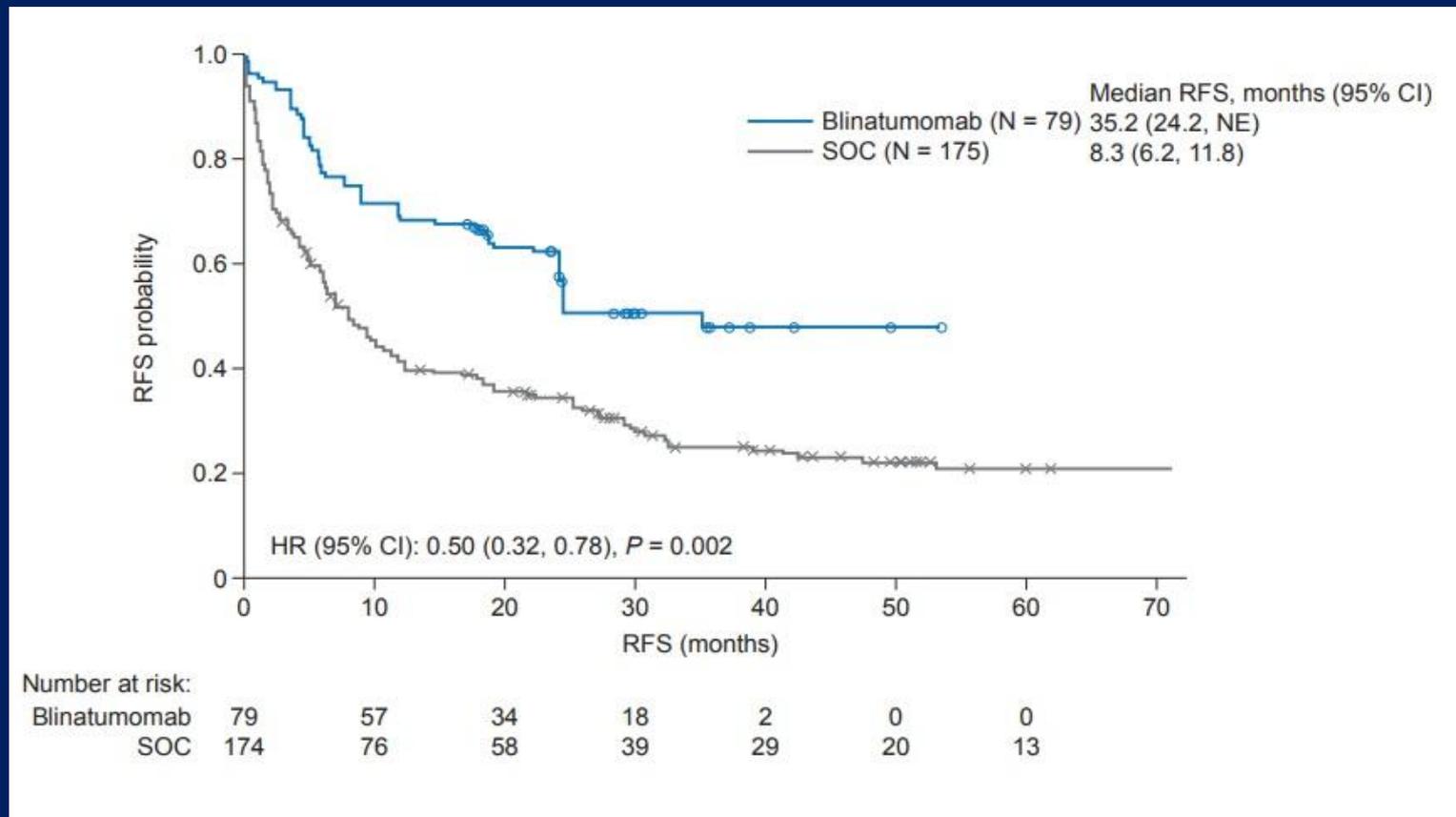
No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Blinatumomab	271	163	80	44	21	13	2	0	0
Chemotherapy	134	56	21	12	5	1	0	0	0

A Prespecified Subgroup Analysis of Overall Survival

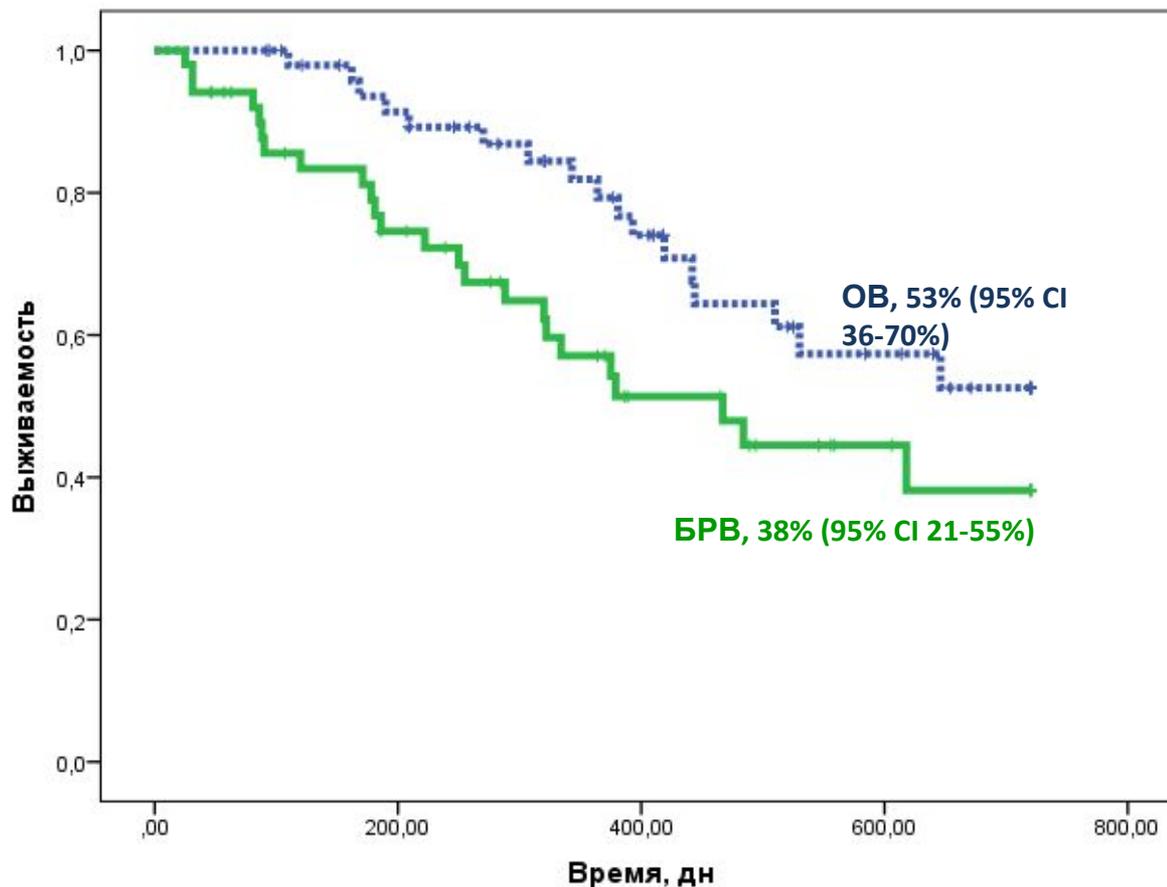


Лечение



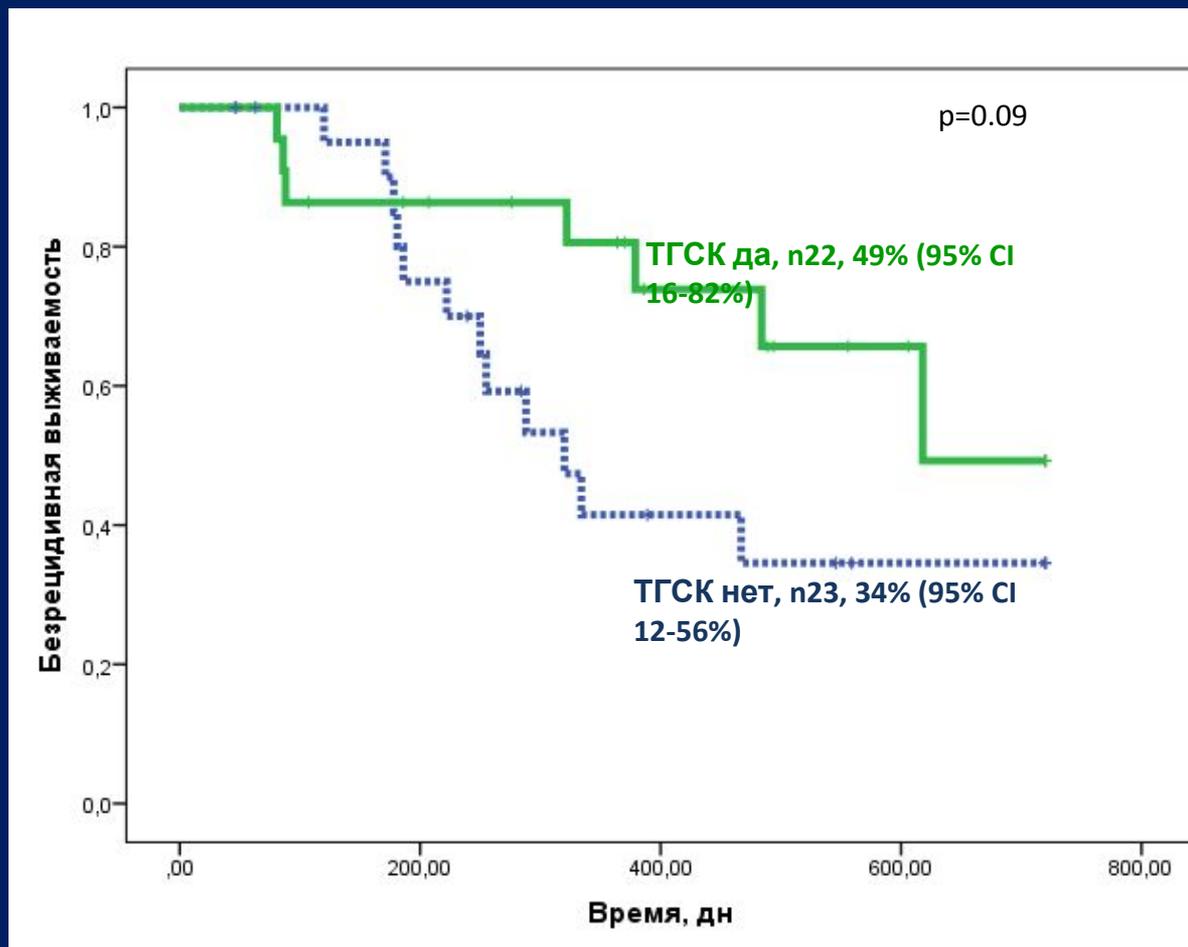
Блинатумомаб в сравнении с историческим стандартным лечением минимально остаточной болезни у взрослых с ОЛЛ из предшественников В-ОЛЛ

Лечение

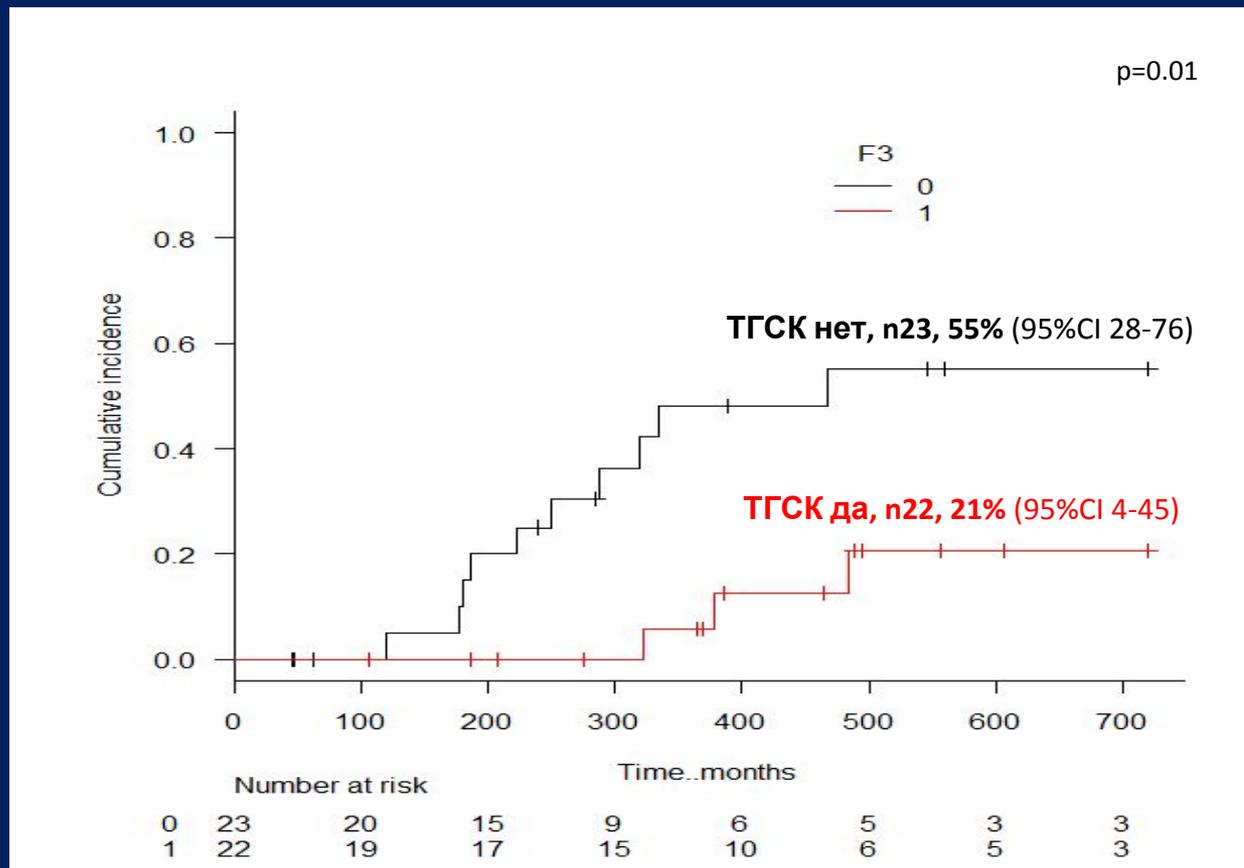


**Общая и безрецидивная выживаемость пациентов
ОЛЛ
при терапии блинатумомабом (n=51)**

Лечение



Безрецидивная выживаемость пациентов ОЛЛ после
терапии
блинатумомабом МОБ(-) в зависимости от ТГСК

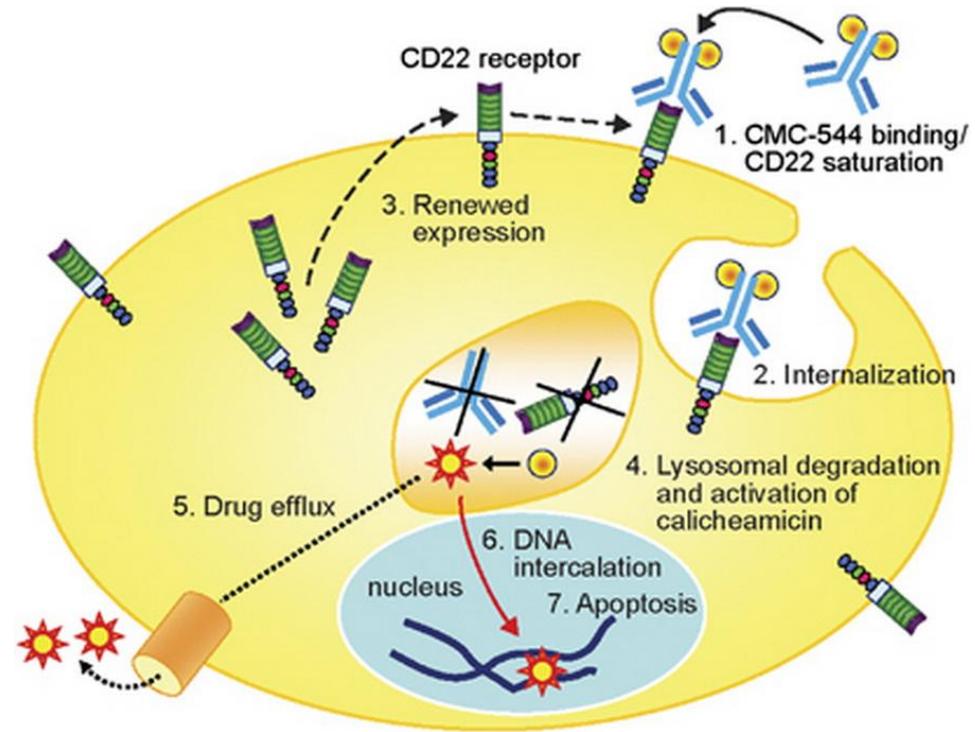
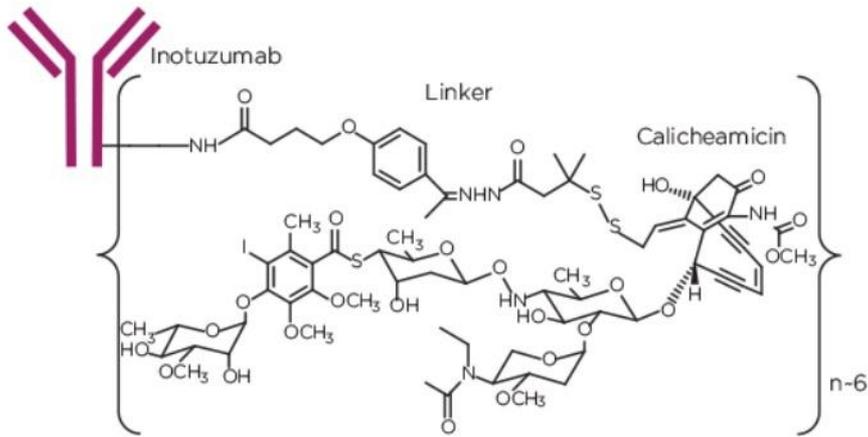


Частота рецидивов при ОЛЛ после терапии блинатумомабом МОБ(-) в зависимости от ТГСК

Лечение

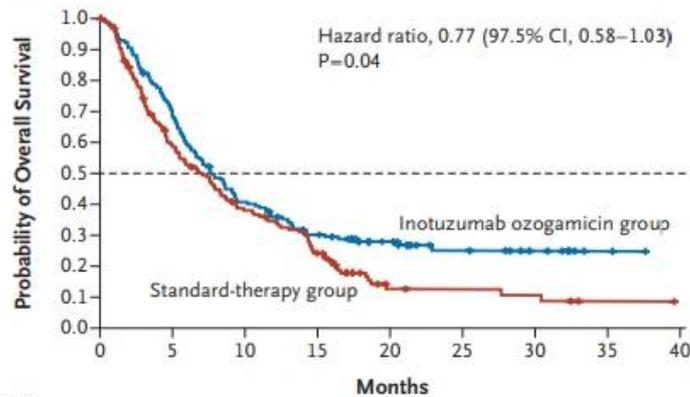
Инотузумаб озогамиц

ИН



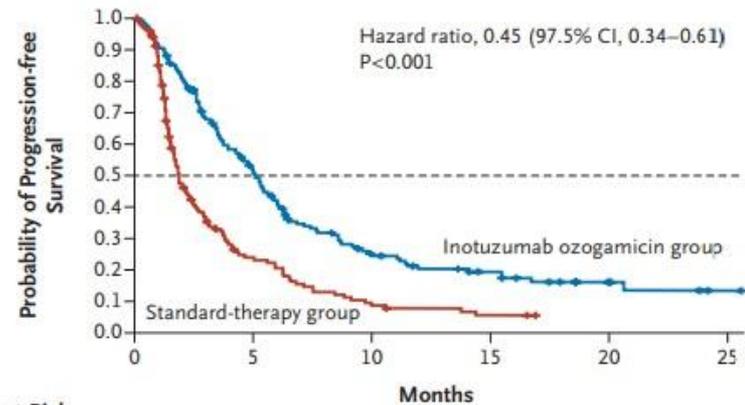
Лечение

C Overall Survival



No. at Risk		0	5	10	15	20	25	30	35	40
Inotuzumab ozogamicin group	164	112	62	41	24	13	8	2	0	
Standard-therapy group	162	85	51	30	6	5	4	1	0	

B Progression-free Survival



No. at Risk		0	5	10	15	20	25
Inotuzumab ozogamicin group	164	72	28	16	6	1	
Standard-therapy group	162	24	6	2	0	0	

A Rate According to Stratification Factors at Randomization

Subgroup	No. of Patients		Complete Remission		Between-Group Difference (97.5% CI)	P Value
	Inotuzumab Ozogamicin Group	Standard-Therapy Group	Inotuzumab Ozogamicin Group	Standard-Therapy Group		
All patients	109	109	80.7 (72.1 to 87.7)	29.4 (21.0 to 38.8)	51.4 (38.4 to 64.3)	<0.001
Duration of first remission						
<12 mo	71	71	77.5 (66.0 to 86.5)	23.9 (14.6 to 35.5)	53.5 (37.6 to 69.4)	<0.001
≥12 mo	38	38	86.8 (71.9 to 95.6)	39.5 (24.0 to 56.6)	47.7 (25.8 to 69.0)	<0.001
Salvage-treatment phase						
First	73	73	87.7 (77.9 to 94.2)	28.8 (18.8 to 40.6)	58.9 (44.2 to 73.6)	<0.001
Second	36	36	66.7 (49.0 to 81.4)	30.6 (16.3 to 48.1)	36.1 (11.5 to 60.7)	0.002
Age						
<55 yr	66	69	80.3 (68.7 to 89.1)	31.9 (21.2 to 44.2)	48.4 (31.7 to 65.1)	<0.001
≥55 yr	43	40	81.4 (66.6 to 91.6)	25.0 (12.7 to 41.2)	56.4 (36.1 to 76.7)	<0.001

percentage points

Standard Therapy Better Inotuzumab Ozogamicin Better

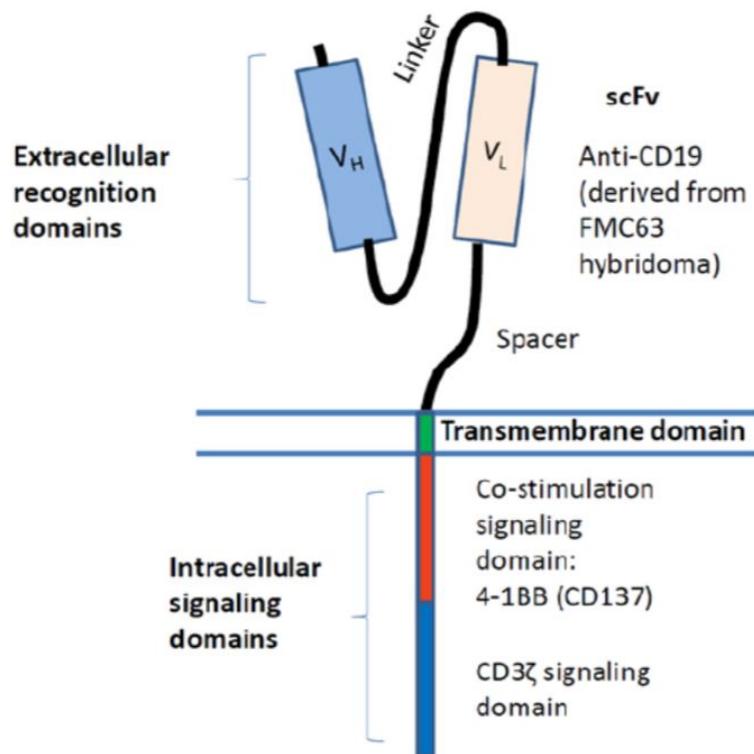
Table 3. Serious Adverse Events That Occurred during Treatment.*

Serious Adverse Event	Inotuzumab Ozogamicin Group (N = 139)		Standard-Therapy Group (N = 120)	
	Any Grade	Grade \geq 3	Any Grade	Grade \geq 3
	<i>number (percent)</i>			
Any event	67 (48)	64 (46)	55 (46)	52 (43)
Febrile neutropenia	16 (12)	15 (11)	22 (18)	21 (18)
Veno-occlusive disease	15 (11)	13 (9)	1 (1)	1 (1)
Sepsis	3 (2)	3 (2)	6 (5)	6 (5)
Pyrexia	4 (3)	2 (1)	3 (2)	1 (1)
Disease progression	5 (4)	5 (4)	2 (2)	2 (2)



Лечение

CAR-T клеточная терапия



Кумриah – анти CD 19
CAR-T



Emily Whitehead – первый педиатрический
CAR-T пациент

KYMRIAH (tisagenlecleucel)

[f Share](#) [t Tweet](#) [in LinkedIn](#) [✉ Email](#) [🖨 Print](#)

Cellular & Gene Therapy Products

[Approved Cellular and
Gene Therapy
Products](#)

STN: 125646

Proper Name: tisagenlecleucel

Tradename: KYMRIAH

Manufacturer: Novartis Pharmaceuticals Corporation

Indication:

- Patients up to 25 years of age with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or in second or later relapse.
- Adult patients with relapsed or refractory (r/r) large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, high grade B-cell lymphoma and DLBCL arising from follicular lymphoma.

Content current as of:
03/28/2019

Regulated Product(s)
Biologics
Gene Therapy

NOVARTIS ГОТОВИТ К ВЫВОДУ НА РОССИЙСКИЙ РЫНОК CAR-T ПРЕПАРАТ KYMRIAH

ПОЛИНА ГРИЦЕНКО ФАРМБИЗНЕС •

21 Января 2020, 22:20 5159 2

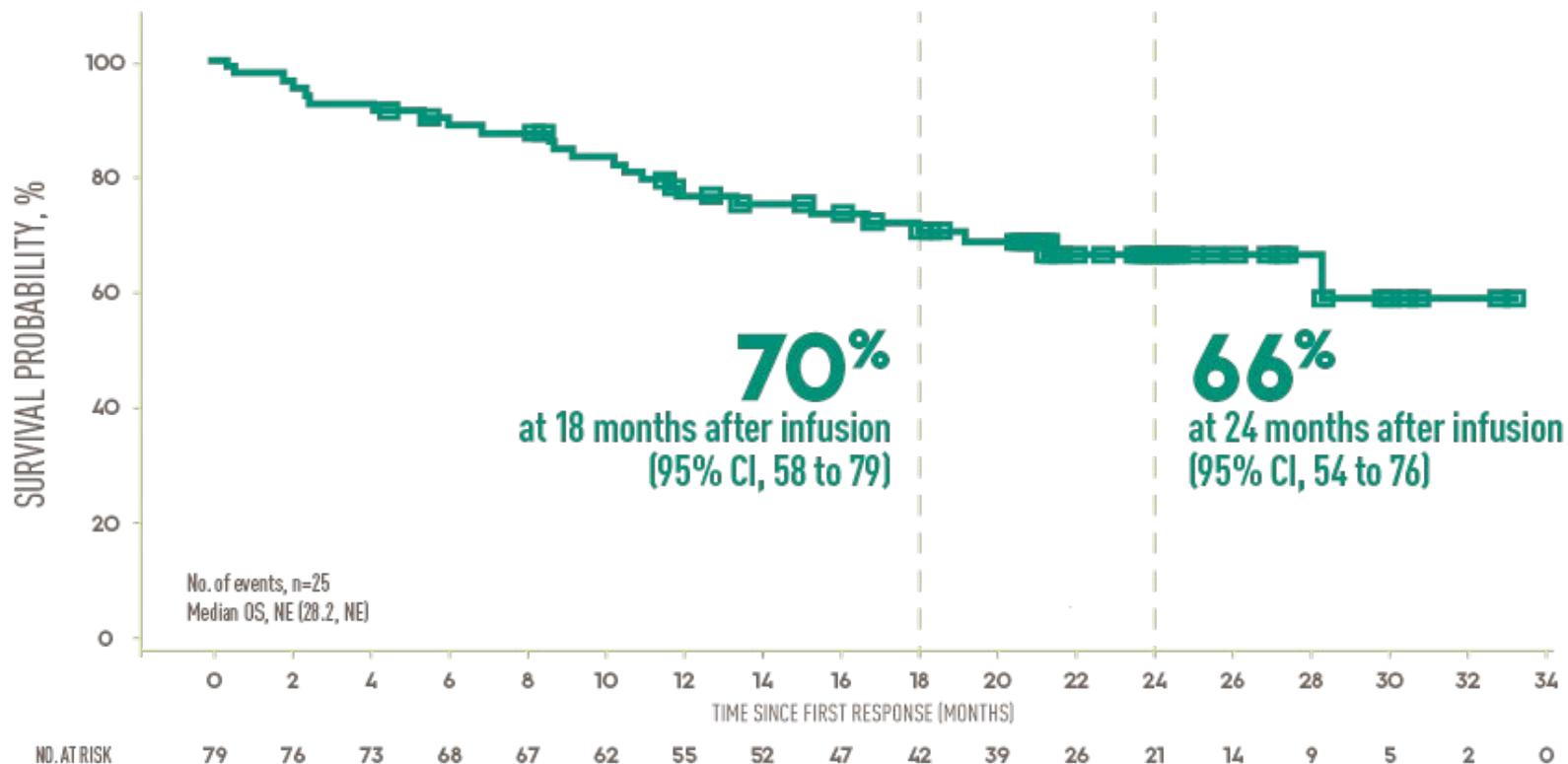


«На данный момент мы находимся на стадии обсуждения плана, как внедрить эту технологию наиболее эффективно», руководитель отдела вывода биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) на рынок в регионе «Европа» Этьен Жоусем

Лечение

Общая выживаемость при В-ОЛЛ у детей

OVERALL SURVIVAL (ASH 2018: 24 MONTHS, N=79)¹



Лечение

Достижение полного

ответа

254 пациента с В-ОЛЛ

На 30 день после инфузии 230 (90,6%) достигли ПО, 227 (89,4%) МОБ –

ПО

Table 1: Univariate analysis on CR rates post CAR-T therapy of patients' characteristics.

Parameters	Value	CR rate (%)	P
Age (years)	12 (1–61)		0.897
1–14	146	89.73	
15–61	108	91.67	
CAR-T/ blinatumomab history			0.010
Yes	6	50.00	
No	248	91.53	
BM blasts by morphology (%)	8.75 (0–96)		<0.001
≤20%	158	97.47	
>20%	96	79.17	
Fusion gene			0.041
BCR–ABL1+	36	97.22	
TEL–AML1+	14	100.00	
E2A–PBX1+	16	100.00	
E2A–HLF+	4	100.00	
MLL–AF4+	10	80.00	
Others	174	87.93	
Gene mutation			0.004
With TP53 mutation	33	72.73	
Other mutations	114	92.11	
No mutations	107	94.39	

Побочные эффекты :

- Синдром выброса цитокинов
- Нейротоксичность
- В-клеточная аплазия

CRS			0.130
Grade 0–1	210	91.90	
Grade 2–4	44	84.09	
Neurotoxicity			0.075
Grade 0–1	216	89.35	
Grade 2–4	38	97.37	

Проблема : высокодозная химиотерапия повреждает лимфоциты пациента, снижая качество произведенных CAR-T

Решение : использование «универсальных» клеток CAR-T (UCAR) – готовый продукт, полученный из аллогенных здоровых донорских T-клеток

Проблема 2 : уничтожение чужих CAR-T иммунной системой реципиента

Решение : Генное модифицирование CAR-T?

CANCER

Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells

Waseem Qasim,^{1,2*} Hong Zhan,¹ Sujith Samarasinghe,² Stuart Adams,² Persis Amrolia,^{1,2} Sian Stafford,¹ Katie Butler,¹ Christine Rivat,¹ Gary Wright,² Kathy Somana,² Sara Ghorashian,¹ Danielle Pinner,² Gul Ahsan,² Kimberly Gilmour,² Giovanna Lucchini,² Sarah Inglott,² William Mifsud,² Robert Chiesa,² Karl S. Peggs,³ Lucas Chan,⁴ Farzin Farzeneh,⁴ Adrian J. Thrasher,¹ Ajay Vora,⁵ Martin Pule,³ Paul Veys¹

Autologous T cells engineered to express chimeric antigen receptor against the B cell antigen CD19 (CAR19) are achieving marked leukemic remissions in early-phase trials but can be difficult to manufacture, especially in infants or heavily treated patients. We generated universal CAR19 (UCART19) T cells by lentiviral transduction of non-human leukocyte antigen-matched donor cells and simultaneous transcription activator-like effector nuclease (TALEN)-mediated gene editing of T cell receptor α chain and CD52 gene loci. Two infants with relapsed refractory CD19⁺ B cell acute lymphoblastic leukemia received lymphodepleting chemotherapy and anti-CD52 serotherapy, followed by a single-dose infusion of UCART19 cells. Molecular remissions were achieved within 28 days in both infants, and UCART19 cells persisted until conditioning ahead of successful allogeneic stem cell transplantation. This bridge-to-transplantation strategy demonstrates the therapeutic potential of gene-editing technology.

CAR T – анти CD 19 (CD 52-, TCR $\alpha\beta$ -) + Использование Алемтузумаба (анти CD 52) в режиме кондиционирования

2017 © The Authors, some rights reserved; exclusive licensee American Association for the Advancement of Science.

Анти – CD 22

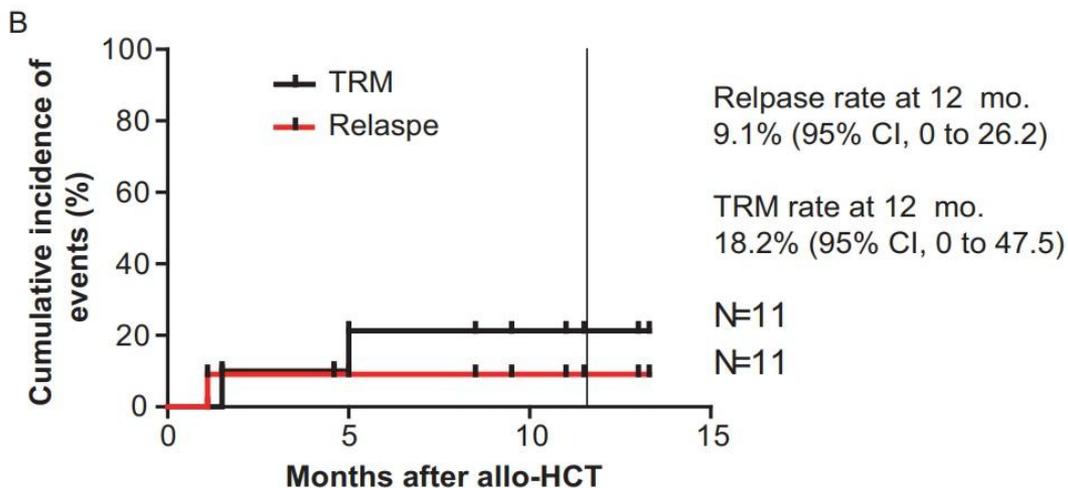
CAR-T

У пациента Р/Р В-ОЛЛ (24 с предшествующей CD19CAR-T, 4 – 2x CD19CAR-T)

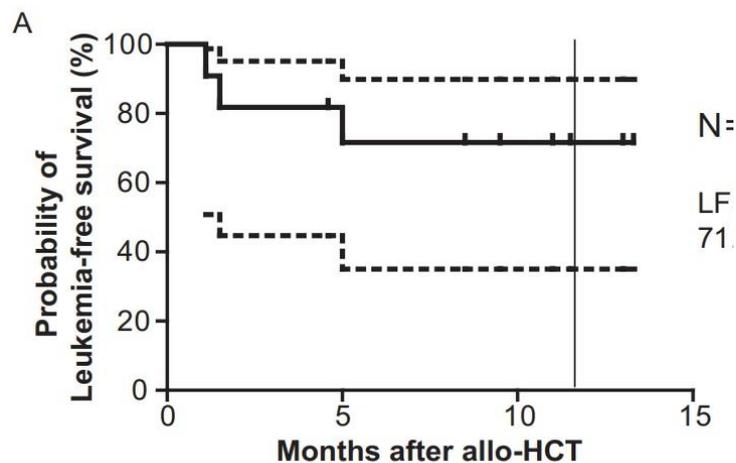
24 из 30 (80%) пациентов на 30 день после инфузии CAR T-клеток была достигнута ремиссия

Побочные эффекты : синдром цитокинового шторма, цитотоксичность, у которых была достигнута ремиссия после проведенной терапии, в скором времени была выполнена трансплантация

У 8 из 11 сохранялась ремиссия через 4,6 и 13,3 месяца после трансплантации



18,2 % TRM - treatment-related mortality
9,1 % - Риск рецидива



Однолетняя БРВ 71,6% (95% CI, 44.2-99.0)

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

Динамика общей выживаемости детей с ОЛЛ в период с 1968 по 2009
год

