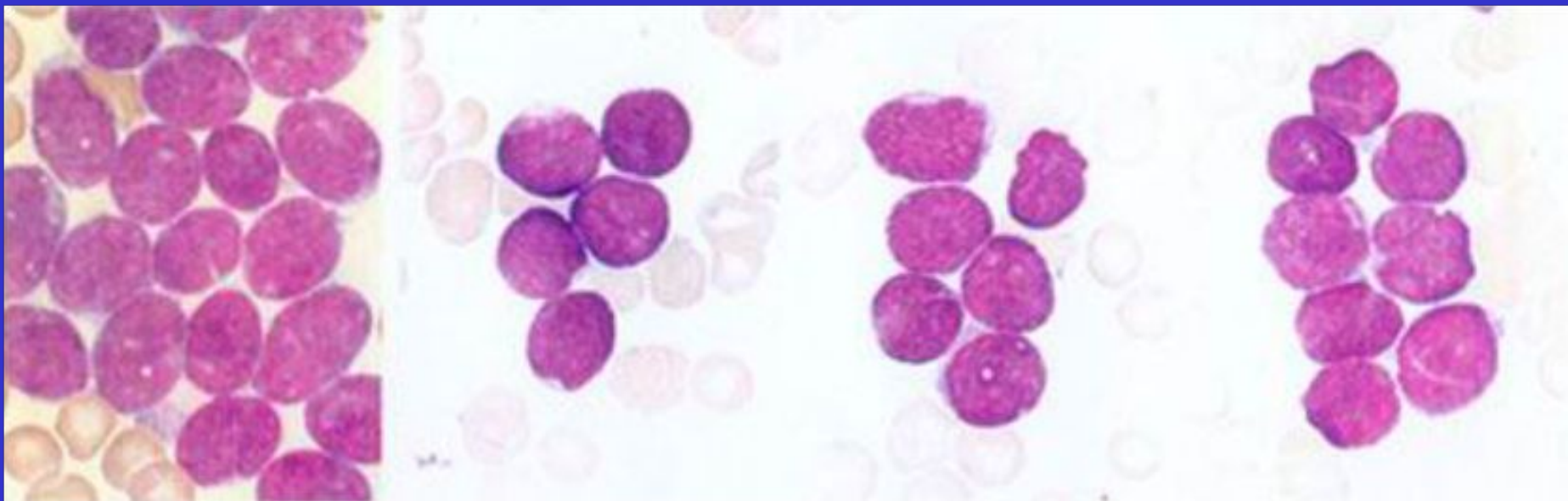


Острые лейкозы –

гетерогенная группа клональных опухолевых заболеваний кроветворной ткани, характеризующаяся:

- неконтролируемой пролиферацией,
- нарушением дифференцировки,
- накоплением в костном мозге и периферической крови незрелых гемопоэтических клеток



Эти злокачественные клетки, именуемые бластными клетками, постепенно замещают и ингибируют рост и созревание нормальных гемопоэтических предшественников и благодаря способности к миграции инфильтрируют различные органы и ткани. Остаточная способность этих клеток к дифференцировке лежит в основе фенотипической классификации заболевания.

Острые лейкозы. Историческая справка.

1827 - Velpeau впервые описал лейкоз

1845 - Bennett ввел термин лейкоцитемия

1856 - Virchow использовал термин лейкемия; описал разные варианты заболевания: селезеночный, лимфоцитарный; предположил наличие миелоидного варианта.

1877 - Ehrlich впервые окрасил мазки крови анилиновыми красителями и определил, что лейкоциты состоят из различных клеток.

1889 - Ebstein впервые использовал термин острая лейкемия.

1899 - Neumann доказал, что лейкоциты продуцируются костным мозгом, а не селезенкой, как считалось до этого. Введен термин миелоидный, то есть костномозговой.

1900 - Острый лейкоз был разделен на миелоцитарный и лимфоцитарный варианты.

1913 - Shilling описан моноцитарный вариант лейкемии.

1917 - De Guglielmo описал эритролейкемию.

1976 - Франко-Американо-Британская рабочая группа разработала FAB классификацию острого лейкоза, которая была дополнена в 1981, 1985, 1987 годах.

1997 - ВОЗ классификация острых лейкозов

Эпидемиология

Острый лейкоз составляет 2-3% злокачественных опухолей человека. Заболеваемость острыми лейкозами составляет в среднем 3-5 случаев на 100000 населения.

В 75% случаев заболевание диагностируется у взрослых, в 25% случаев – у детей. Среднее соотношение миелоидных и лимфоидных острых лейкозов составляет 6:1.

У взрослых пациентов в возрасте старше 40 лет 80% составляют миелоидные формы, у детей - 80-90% - лимфоидные формы острых лейкозов.

Медиана возраста больных острыми нелимфобластными лейкозами – 60-65 лет, острыми лимфобластными лейкозами – 10 лет.

Этиологические факторы

1. Генетическая предрасположенность и хромосомная нестабильность

- Вероятность возникновения острого лейкоза у ближайших родственников в 2-3 раза выше, чем в общей популяции (Morse H. et al 1979).
- У монозиготных близнецов вероятность возникновения острого лейкоза составляет 25% (Pearson H.A. e.a., 1963).
- Нестабильность хромосомного аппарата, имеющая место при ряде врожденных заболеваний, сопровождается повышенным риском развития острых лейкозов. К таким заболеваниям можно отнести врожденный агранулоцитоз, целиакию, анемию Фанкони, синдром Дауна, синдром Вискотта-Олдрича, Клайнфельтера, нейрофиброматоз Реклингхаузена и некоторые другие.

- Нестабильность хромосомного аппарата при синдроме Дауна (трисомия или тетрасомия 21 хромосомы) в 10% случаев сопровождается развитием острого лейкоза или пролиферацией миелоидных клеток, часто спонтанно обратимых.
- В основе лейкозогенеза чаще всего лежит соматическая мутация в гене транскрипционного фактора GATA-1 (X хромосома).
- Установлена также связь с протоонкогенами ETS2 и TDM/AMKL

2. Вирусы

- Доказана роль **РНК-ретровирусов и ДНК-вирусов** в развитии лейкозов у птиц, приматов, коров.
- Доказана роль **HTLV-1 (human T-leukemia virus-1)** в развитии Т-клеточного лейкоза / лимфомы, встречающихся у населения Японии и жителей Карибского бассейна.
- Установлено участие вируса Эпштейн-Барра в онкогенезе лимфомы Беркита и В-клеточного ОЛЛ и В-клеточных лимфом, ассоциированных с синдромом приобретенного иммунодефицита.
- Доказана возможность вмешательства в геном человека с помощью **ретро- и аденовирусов** при проведении генотерапии и индукция вторичного острого лейкоза

3. Ионизирующая радиация

- Увеличение заболеваемости острым лейкозом отмечено после взрыва атомной бомбы в Хиросиме
- Высокодозная лучевая терапия онкологических больных в 3-5% случаев вызывает острые лейкозы. При комбинированной лучевой и химиотерапии риск развития вторичных острых лейкозов составляет до 10%.

4. Химиотерапия.

- Частота развития вторичных лейкозов и миелодисплазий у взрослых через 2-10 лет после достижения ремиссии достигает от 5 до 15%.
- К препаратам, относящимся к сильным мутагенам, относятся прокарбазин, хлорбутин, циклофосфан, ломустин, тенипозид, этопозид.

Например, еженедельное использование в прежних программах лечения ОЛЛ у детей этопозидом приводило к развитию вторичных ОМЛ в 13% случаях.

5. Курение

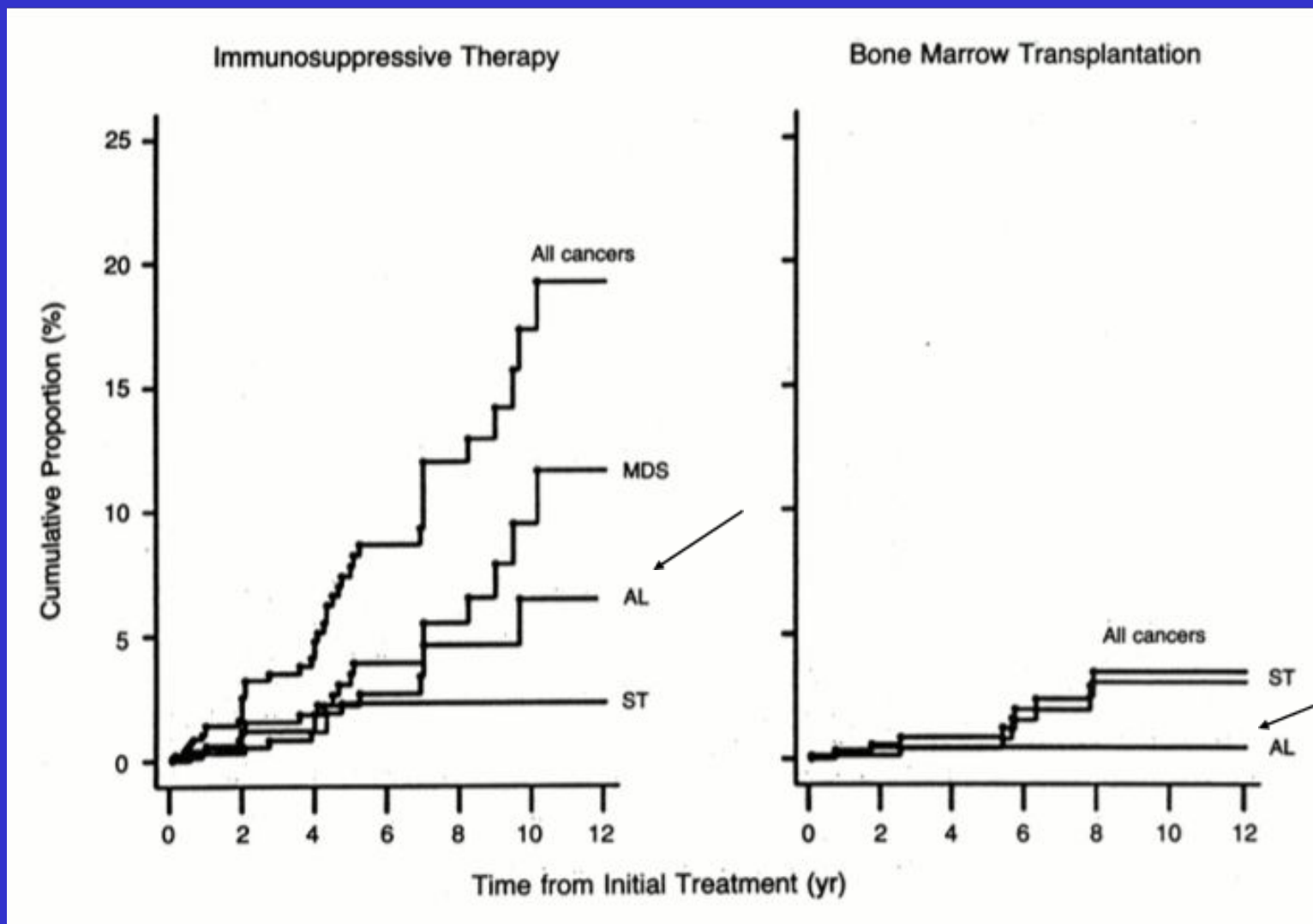
- связь между курением и развитием острых миелоидных лейкозов у пожилых пациентов

6. Некоторые химические вещества

- Бензол

7. Врожденный и приобретенный иммунодефицит, иммуносупрессивная терапия ?

Увеличение частоты опухолевых заболеваний у больных апластической анемией (n=1608) в зависимости от метода лечения



Socie, G. et al. N Engl J Med 1993;329:1152-1157

Этиопатогенез

Острый лейкоз является следствием повреждения – мутации в генетическом материале клоногенной кроветворной клетки. В результате этого на молекулярном уровне происходят события, приводящие к нарушению контроля за клеточным циклом, изменению процессов транскрипции и продукции ряда ключевых белков-регуляторов

Нарушение регуляции клеточного деления и созревания, связанное с изменением функции протоонкогенов при лейкозах, может происходить на нескольких уровнях:

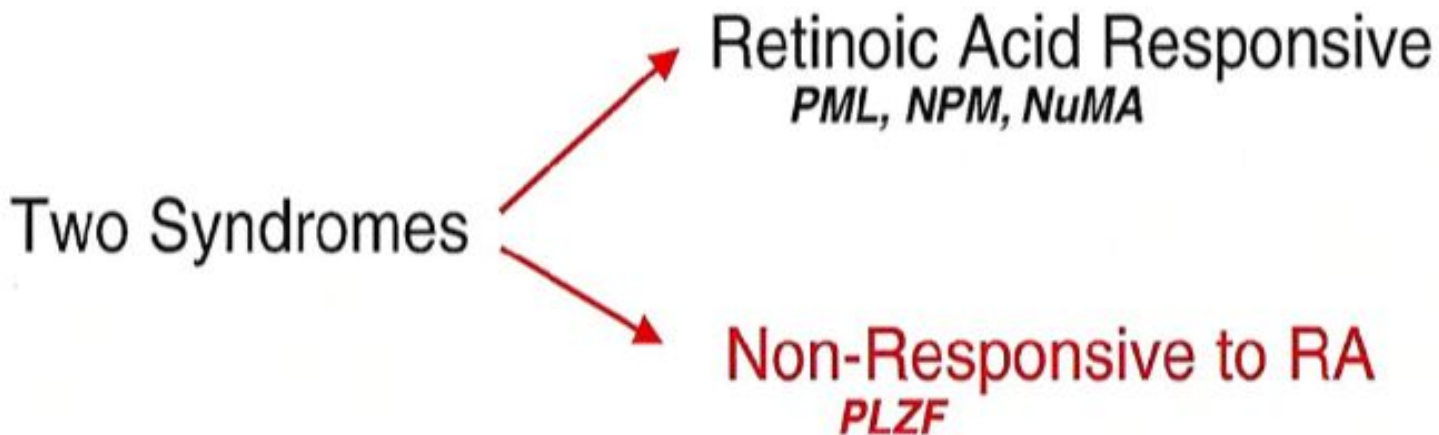
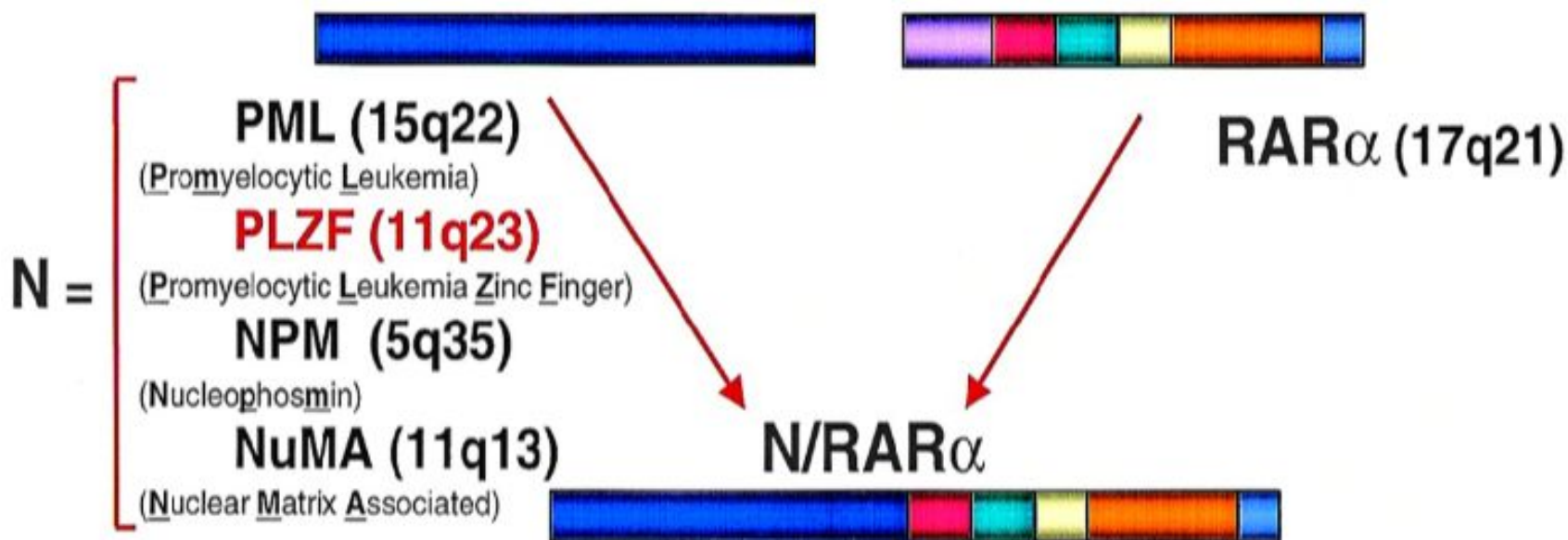
- межклеточное взаимодействие
- взаимодействие клеточных рецепторов с лигандами (сигнальными молекулами)
- передача сигнала от клеточных рецепторов к эффекторным ферментным системам и циклинам
- регуляция транскрипции
- регуляция клеточного цикла и супрессия опухолевого роста
- регуляция запрограммированной смерти клетки, то есть апоптоза

Хромосомные нарушения выявляются у 70-80% больных острыми лейкозами. У 20% больных выявляются точечные изменения генома.

НАРУШЕНИЯ ГЕНОМА ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

Уровень регуляции	Аберрация	Абер- рант- ный ген	Ген- партнер	Тип лейкоза
Межклеточное взаимодействие	t(5;14)(q31;q32)	IL-3	Отсутствует	В-ОЛЛ
Передача сигнала от клеточных р е- цепторов к эффекторным фермен т- ным системам	t(9;22)(q34;q11) t(1;7)(p34;q34)	c-ABL LCK	BCR TCR β	В-ОЛЛ, ОНЛЛ Т-ОЛЛ
Нарушение регуляции транскрипции	t(4;11)(q21;q23) t(9;11)(p22;q23) t(8;21)(q22;q22) t(12;21)(p13;q22) inv(16)(p13;q22), t(16;16) t(11;14)(p13;q11) t(11;14)(p15;q11) t(15;17)(q22;q11) t(12;21)(p13;q22) t(1;19)(q23;p13) del(1p32) t(8;14)(q24;q11)	MLL CBF $\alpha 2$ ETO ETV6 CBF β MYH11 LMO2 TCRα/δ LMO1 PML ETV6 E2A TAL-1 c-MYC	AF4 AF9 ETO ETV6 MYH11 TCRα/δ RAR α CBF $\alpha 2$ PBX1 SIL Отсутствует	pro-В-ОЛЛ ОНЛЛ-M5 ОНЛЛ-M2 ОЛЛ у детей ОНЛЛ-M4EO Т-ОЛЛ ОНЛЛ-M3 ОЛЛ у детей pre-В-ОЛЛ Т-ОЛЛ Т-ОЛЛ
Регуляция клеточного цикла и супрессия опухолевого роста	точечные мутации/делеции 17p11 точечные мутации/делеции 9p21	p53 CDKN2	Отсутствует Отсутствует Отсутствует	ОЛЛ, ОНЛЛ ОЛЛ

Патогенез острого промиелоцитарного лейкоза



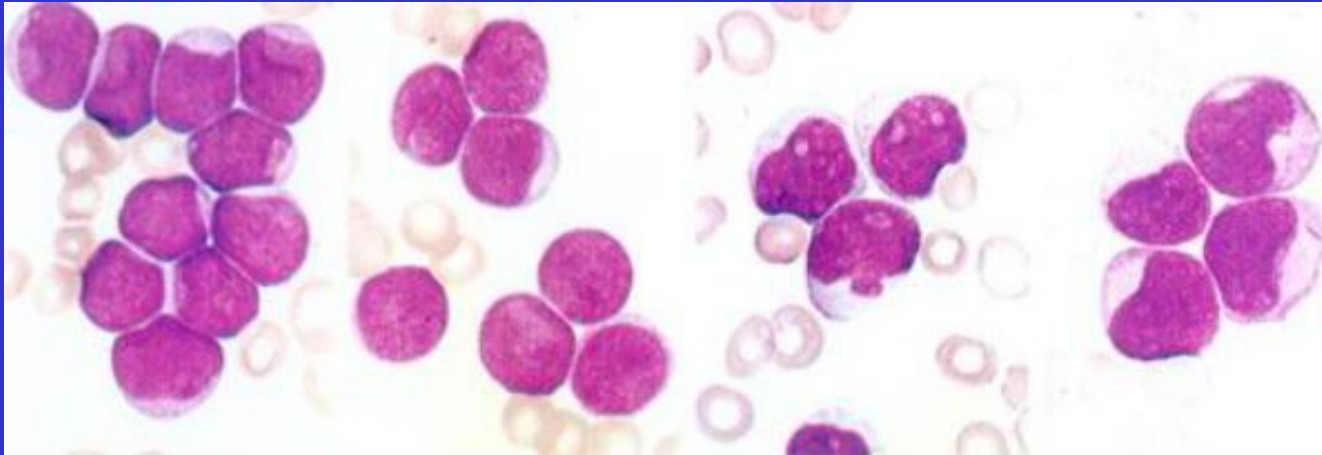
Влияние RAR α на гены, участвующие в дифференцировке миелоидных клеток

Функциональные классы генов	Мишени
Регуляторы клеточного цикла	Циклины, циклин-зависимые киназы и их ингибиторы
Адгезионные молекулы на клетках	CD11b, CD18
Цитокины, колонестимулирующие факторы	Интерлейкины(ИЛ1 β , ИЛ8), G-CSF, макрофагальный хемоаттрактантный белок
Рецепторы КСФ	rM-CSF, rG-CSF
Гранулярные белки нейтрофилов	Щелочная фосфатаза, дефенсин, лактоферрин, вторичные гранулярные белки
Регуляторы апоптоза и конечного этапа клеточного деления	BCL2, трансклутаминаза II
Структурные протеины, энзимы, компоненты хроматина	
Факторы свертывания	Тромбомодулин, тканевой фактор, тканевой активатор плазминогена, ингибиторы тканевого активатора плазминогена, урокиназа
Транскрипционные факторы	Rar γ , STAT, HOX гены

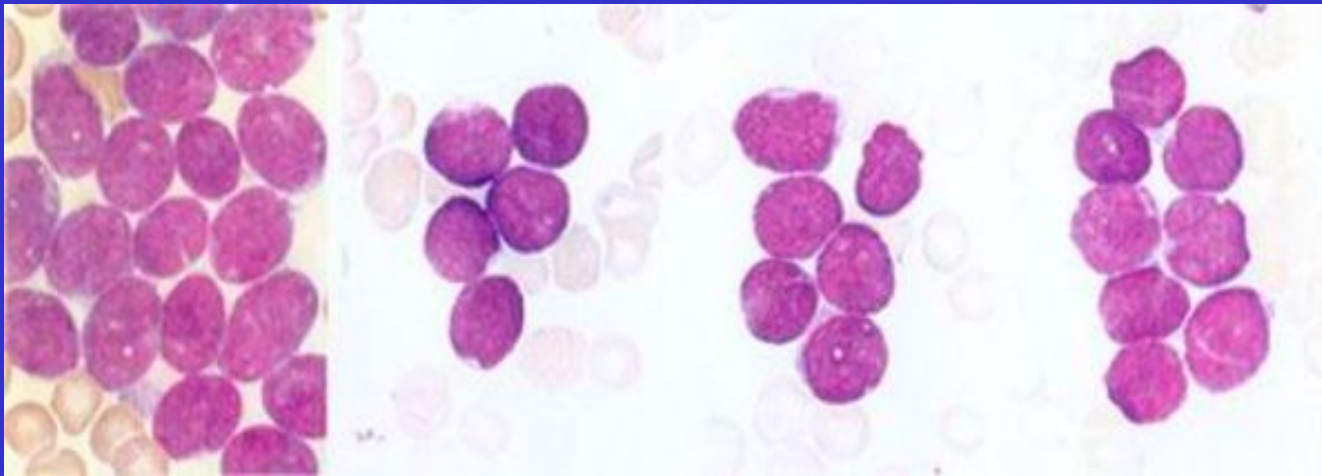
Клинические проявления при острых лейкозах

Нейтропения	Повышение температуры тела; тяжелые, затяжные инфекции
Анемия	Сердцебиения, слабость, одышка, бледность кожных покровов и слизистых, ортостатическая гипотензия, гипоксемия
Тромбоцитопения	Кровоизлияния в кожу и слизистые, носовые и десневые кровотечения, желудочно-кишечные и почечные кровотечения
Инфильтрация органов	Лимфоаденопатия, спленомегалия, гепатомегалия, гиперпластические гингивиты, боли в костях, нарушения функции черепно-мозговых нервов, головная боль, лейкемиды
Опухолевая интоксикация	Слабость, ночные поты, субфебрильная температура, похудание
Лейкостаз	Нарушения зрения, неврологические нарушения, головная боль, дистресс синдром легких, приапизм

Диагностика острого лейкоза



Бластные клетки в мазках крови при ОНЛЛ



Бластные клетки в мазках крови при ОЛЛ

Первый этап диагностики – установление факта наличия острого лейкоза. **$\geq 20\%$ бластных клеток в крови или костном мозге**

Дифференциальный диагноз

- Бластный криз хронического миелолейкоза
- Лимфобластная лимфома
- Миелодиспластические синдромы
- Лейкемоидные реакции
- Инфекционный мононуклеоз

- Второй этап диагностики – верификация формы острого лейкоза:
 - а) определение миелоидной или лимфоидной направленности бластных клеток;
 - б) определение варианта острого лейкоза
- Третий этап диагностики – определение группы риска и маркеров для последующего отслеживания резидуальной болезни

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Периферическая кровь

1) Морфологический анализ

Костный мозг

2) Цитохимический анализ

3) Иммунофенотипирование

FAB классификация

L1 - L3

M0, M1, M2, M2b, M3, M3v, M4, M4Eo, M5a, M5b, M6, M7

Иммунологическая

T-ОЛЛ

B-ОЛЛ

ОНЛЛ

классификация

T, преT, ранний-T?,

B, пре-B, пре-пре-B, common?,

БИФЕНОТИПИЧНЫЙ

Цитогенетическое исследование

5) Молекулярно-генетическое исследование

ВОЗ классификация

FAV классификация ОНЛЛ. 1.

Вариант ОНЛЛ	Морфологические критерии	МП, Судан В	ХАЭ	НЭ
М0 Острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой	$\geq 30\%$ миелобластов без гранул в цитоплазме. Палочки Ауэра (-)	-	-	-
М1 Острый миелобластный лейкоз без созревания	$\geq 30\%$ миелобластов с отсутствием или скудными гранулами Палочки Ауэра (+)	+	$\pm$	-
М2 Острый миелобластный лейкоз с созреванием	$\geq 30\%$ миелобластов с гранулами, $\geq 10\%$ промиелоцитов и гранулоцитарных клеток, $<20\%$ моноцитов. Палочки Ауэра (+)	++	+	-
М3 Острый промиелоцитарный лейкоз	$\geq 30\%$ миелобластов и промиелоцитов $\leq 10\%$ созревающих гранулоцитарных клеток,	+++	+++	-

FAB классификация ОНЛЛ. 2.

Вариант ОНЛЛ	Морфологические критерии	МП, Судан В	ХАЭ	НЭ
М4 Острый миеломонобластный лейкоз	≥30% миелобластов, монобластов, промиелоцитов, > 20% моноцитарных клеток. Палочки Ауэра (±)	++	++	++
М5а Острый монобластный лейкоз без дифференцировки	> 80% крупных монобластов с выраженной цитоплазмой. Палочки Ауэра (-)	±	-	+++
М5в Острый миелобластный лейкоз с дифференцировкой	> 80% моноцитарных клеток с преобладанием промоноцитов и моноцитов. Палочки Ауэра (±)	±	-	+++
М6 Острый эритробластный лейкоз	Миелобласты > 30% от незритроидных клеток. Эритроидные предшественники с мегалобластами > 50%. Палочки Ауэра (+)	-	-	-
М7 Острый мегакариобластный лейкоз	Бласты с «лимфоидной» морфологией и отшнуровкой цитоплазмы, мегакариобласты > 30%, диспластические мегакариоциты. Палочки Ауэра (-)	-	-	-

**Иммунфенотипические характеристики бластных
клеток при острых нелимфобластных лейкозах
(R.W.McKenna,2000)**

CD	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
CD13	+	+	+	+	+	±	-	-
CD33	+	+	+	+	+	±	-	-
HLA-DR	+	+	+	-	+	+	±	±
CD64	±	±	±	±	+	+	-	-
CD14	-	-	-	-	±	±	-	-
CD36	±	±	±	-	+	+	+	+
CD71	±	±	±	±	±	±	+	±
CD41	-	-	-	-	-	-	-	+
CD61	-	-	-	-	-	-	-	+
Гликофорин А	-	-	-	-	-	-	+	-
MPO	+	+	+	+	+	+	-	-

Значимость различных методов исследования в диагностике различных вариантов острых нелимфобластных лейкозов

- Цитологические методы - M3, M6
- Цитологические + цитохимические методы - M1, M2, M4, M5
- Иммунологические методы – M0, M7
- Цитогенетические методы - M3, M3v

Иммунофенотипическая классификация острых лимфобластных лейкозов

Вариант ОЛЛ	Характерные маркеры
Ранний пре-В	CD10-,CD19+,cIg-, sIg-, cCD79a+, cCD22+
Common-ОЛЛ	CD10+,CD19+,cIg-,sIg-
Пре-В	CD10+,CD19+,cIg+,sIg-
В	CD10+,CD19+,cIg-,sIg+
Пре-Т	CD7+,cCD3+
Т	CD1a+,CD3+,CD4+,CD7+,CD8+

PAS реакция + при В-линейных ОЛЛ

Иммунофенотипические критерии диагностики бифенотипичных лейкозов

Коэффици- циент	В-линейные маркеры	Т-линейные маркеры	Миелоидные маркеры
2	CD79a+, cIg+, cCD22+	CD3(c/s), TCR α/β +, TCR γ/δ +	MPO+
1	CD19+, CD10+, CD20+	CD2+, CD5+, CD8+, CD4+	CD117(c-kit)+, CD13+, CD33+, sCD65+
0,5	TdT+, CD24+	TdT+, CD7+, CD1a+	CD14+, CD15+, CD64+

Диагноз при экспрессии более чем на 2 балла
миелоидных и лимфоидных маркеров

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ 1.

ОМЛ с характерными цитогенетическими транслокациями

- ОМЛ с t(8;21)(q22;q22) AML1(CBF α /ETO)
- Острый промиелоцитарный лейкоз (ОМЛ с t(15;17)(q22;q11-12) и варианты, PML/RAR α)
- ОМЛ с патологической костно-мозговой эозинофилией (inv(16)(p13q22) или t(16;16)(p13;q11), CBF β /MYX11X)
- ОМЛ с 11q23 (MLL) дефектами

ОМЛ с мультилинейной дисплазией

- с предшествующим миелодиспластическим синдромом
- без предшествующего миелодиспластического синдрома

Вторичные ОМЛ и миелодиспластический синдром, связанные с проводимым ранее лечением:

- алкилирующими препаратами
- эпидофиллотоксинами

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ 2.

Другие ОМЛ

- **ОМЛ с минимальной дифференцировкой**
 - **ОМЛ без созревания**
 - **ОМЛ с созреванием**
 - **Острый миеломоноцитарный лейкоз**
 - **Острый моноцитарный лейкоз**
 - **Острый эритроидный лейкоз**
 - **Острый мегакариоцитарный лейкоз**
 - **Острый базофильный лейкоз**
 - **Острый панмиелоз с миелофиброзом**
 - **Миелоидная саркома**
-
- **Острые бифенотипичные лейкозы**
 - **ОМЛ, никак не категоризованный**

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Острые лимфобластные лейкозы из предшественников В-клеток (цитогенетические подгруппы)

t(9;22)(q34;q11); BCR/ABL

t (v; 11q23) реаранжировка MLL

t(1;19)(q23;p13); E2A/PBX1

t(12;21)(q23;p13); ETV/CBF α

Острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток

Острый лейкоз Бёркитта

дополнение:

В-лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественников В-клеток
(острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток)

Лимфома Бёркитта/лейкоз Бёркитта

Т-лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественников Т-клеток
(Острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток)

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ДЛЯ LFS ПРИ ОЛЛ

Прогностические факторы	БЛАГОПРИЯТНЫЕ	НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ
<u>Этап диагностики</u> Возраст Лейкоциты (В-лин. ОЛЛ) Иммунофенотип Цитогенетика Молекулярная генетика	15-20 < 30000 / мкл Тимические ОЛЛ Нормальный диплоидный кариотип ? Гипердиплоидный кариотип ?	> 50 > 30000 /мкл Про-В, ранние-Т, зрелые- Т-ОЛЛ t(9;22)/ BCR-ABL t(4;11)/ ALL1-AF4
<u>Ответ на терапию</u> Время достижения ПР МРБ после индукции МРБ после консолидации	ПР $< 2-4$ недель $< 10^{-3} - 10^{-4}$ $< 10^{-4}$ или не определяется	ПР $> 2-4$ недель $\geq 10^{-3} - 10^{-4}$ $\geq 10^{-4}$

ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ ОСТРЫХ НЕЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗАХ

- пожилой возраст (>60 лет)
- плохой соматический статус
- гиперлейкоцитоз (> 100000 лейкоцитов в 1 мкл, для М3 > 10000 в 1 мкл), лейкемиды
- вторичный острый лейкоз ,миелодисплазия
- FAB- вариант?
- иммунофенотип лейкозной клетки (-CD34+) , бифенотипичный
- ответ на терапию (ПР после 2-х курсов)
- цитогенетические нарушения
 - неблагоприятные
 - del5, моносомия 7, inv3 (t3;3), 11q23(t10;11)
 - благоприятные
 - t(8;21), t(15;17), inv16
- молекулярно-генетические
 - Неблагоприятные
 - 17p (p53) делеция
 - FLT3 мутация
 - Абберантная экспрессия β -катенина
 - Гиперэкспрессия α -топоизомеразы II
 - Благоприятные
 - Мутация гена NPM1

Клинические стадии и фазы заболевания

- **первично-активная стадия** - промежуток времени между первыми клиническими проявлениями заболевания, установлением диагноза и достижением первой полной ремиссии
- **полная клинико-гематологическая ремиссия** – количество бластных клеток в миелограмме снижается меньше 5%, отсутствуют внекостномозговые лейкемические очаги поражения, при этом в периферической крови не должно быть бластных клеток, количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов $\geq 2,5 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина $\geq 100 \text{ г/л}$.
- **стадия минимальной остаточной (резидуальной) болезни**
- **рецидив заболевания** (костномозговой, внекостномозговой)
- **терминальная стадия**

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

количество
опухолевых
клеток

индукция консолидация интенсификация поддерживающая терапия интенсификация



Динамика выживаемости больных ОЛЛ по данным Children's Cancer Group

Large multiinstitutional studies confirmed the trend of childhood acute lymphoblastic leukemia and demonstrated serial improvement in survival over the past decades. This graph of the Children's Cancer Group (CCG) kindly provided by Prof. A. Bleyer, Chairman.

Survival of CCG Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia, 1968-1997

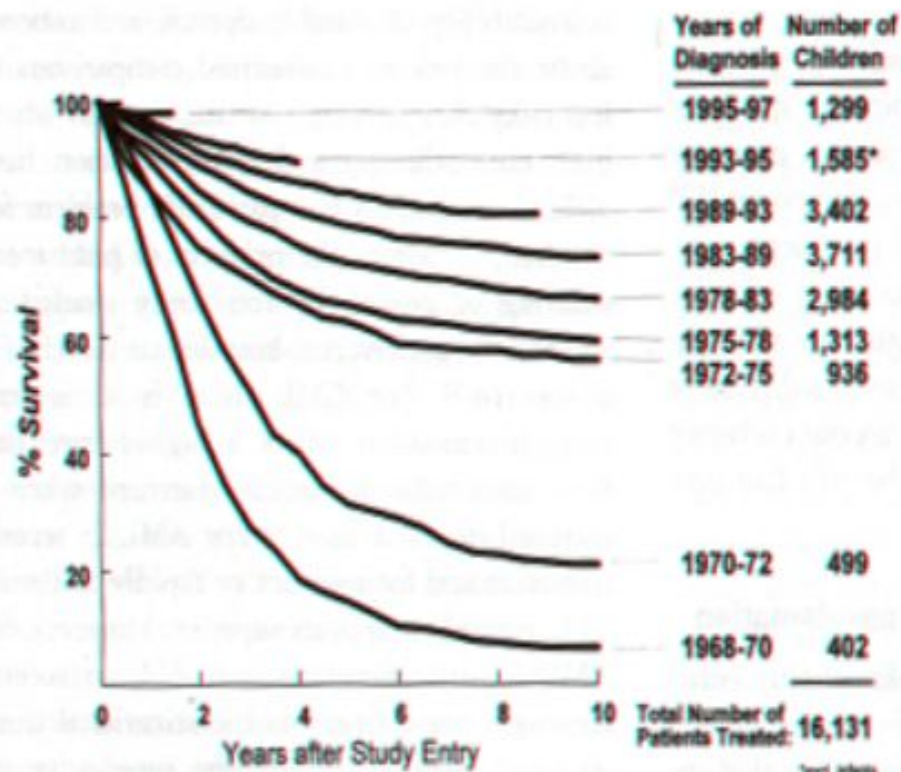
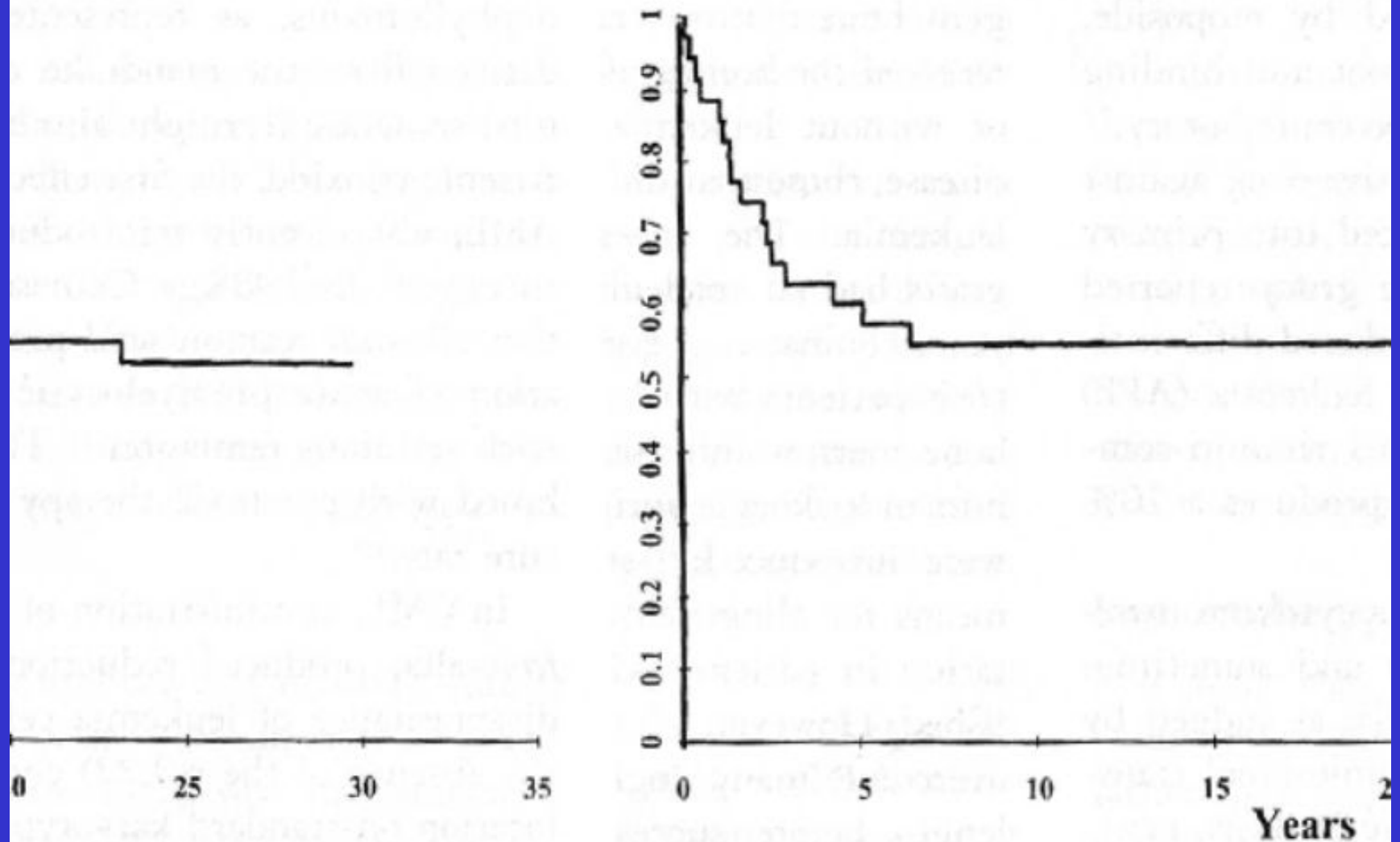


Figure 2
tional st
curability
lymphobl
demonstr
ments in
three de
Children's
data is k
fessor W.

**M.K.Brenner,
D.Pinkel,1999**

**Overall Survival
V, ALL
June 68**

**Overall Survival
Total Therapy Study
SJCRH, Dec 67 - J**



ЭТАПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ

КОНСОЛИДАЦИЯ РЕМИССИИ

РАННЯЯ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

РЕИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ

ТЕРАПИЯ ПОДДЕРЖАНИЯ РЕМИССИИ

ПОЗДНЯЯ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКОЗА

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ИММУНОТЕРАПИЯ



Программа ХТ индукции ремиссии	ПР %	ЧР %	Рез. %	РС %
<u>7+3</u> цитозар 100 мг/м2 х 2 раза в/в день 1-7 рубомидин 45 мг/м2 в/в день 1-3	62	10	16	12
<u>7+3 с идарубицином</u> цитозар 200 мг/м2 в/в день 1-7 идарубидин 12 мг/м2 в/в день 1-3	71	-	15	14
<u>7+3 с митоксантроном</u> цитозар 200 мг/м2 в/в день 1-7 митоксантрон 12 мг/м2 в/в день 1-3	78	-	10	12
<u>7+3+7</u> цитозар 100 мг/м2 х 2 раза в/в день 1-7 доксорубидин 60 мг/м2 в/в день 1-3 этопозид 70 мг/м2 в/в день 1-7	64	8	12	16
<u>DAT</u> цитозар 100 мг/м2 х 2 раза в/в день 1-7 даунорубидин 45 мг/м2 в/в день 1-3 6-тиогуанин 100 мг х 2 раза день 1-7	83			
<u>ТАД-9</u> 6-тиогуанин 100 мг/м2 х 2 раза день 3-9 цитозар 100 мг/м2 в/в 24 часа день 1-2 цитозар 100 мг/м2 х 2 раза в/в день 3-9 даунорубидин 60 мг/м2 в/в день 3-5	74		16	10
<u>ADE</u> цитозар 100 мг/м2 х 2 раза в/в день 1-10 даунорубидин 50 мг/м2 в/в день 1-3 этопозид 70 мг/м2 в/в день 1-5	85			
<u>10+3</u> цитозар 200 мг/м2 в/в день 1-10 доксорубидин 60 мг/м2 в/в день 1-3	80		8	12

Программы консолидации ремиссии/ интенсификации

НАМ/SHAM			
Цитозар	в/в	1-3 г/м2 х 2 раза	1-3
Митоксантрон	в/в	10 мг/м2	3-5
5+2+5			
Цитозар	в/в	100 мг/м2 х 2 раза	1-5
Рубомицин	в/в	45 мг/м2	1-2
Этопозит	в/в	75 мг/м2	1-5
HidAC			
Цитозар	в/в	3000 мг/м2 х 2 раза	1,3, 5, 7
5+3			
Цитозар	в/в	1000 мг/м2 х 2 раза	1-5
Даунорубин	в/в	45 мг/м2	1-3
DAT			
Цитозар	в/в	100 мг/м2 х 2 раза	1-7
Даунорубин	в/в	45 мг/м2	1-3
6-тиогуанин	р.о.	100 мг/м2	1-7

Протокол CALGB (США)

Индукция ремиссии : 7+3 (1 курс)

Консолидация ремиссии: Большие дозы цитозара (4 курса)

Терапия поддержания ремиссии: 5+2 (4 курса)

Протокол TAD/HAM (Германия)

Индукция ремиссии : TAD (1 курс)

HAM (1 курс) начало на 21-й день после TAD

Консолидация ремиссии: TAD (1 курс)

SHAM* (1 курс)

Терапия поддержания ремиссии: 5+2, 5+Цф, 5+6-МП (3 года)

Протокол MRC10 AML (Великобритания)

Индукция ремиссии : ADE (2 курса) или DAT (2 курса)

Консолидация ремиссии: MACE (1 курс)

MidAC (1 курс)

Терапия поддержания ремиссии: не проводится

Протокол ALSG (Австралия)

Индукция ремиссии : 7+3+7 (1-2 курса)

Консолидация ремиссии: 5+2+5 (2 курса)

Терапия поддержания ремиссии: 5+6-тиогуанин (2 года)

Основные принципы лечения острых лимфобластных лейкозов

- Длительная терапия («пролонг»)
- Комбинация 5-8 цитостатических препаратов на этапе индукции ремиссии
- Обязательные курсы интенсификации лечения
- Профилактика и лечение нейролейкоза
- Длительная терапия поддержания ремиссии
- Непрерывность лечения

Рандомизированные исследования эффективности лечения больных острыми лимфобластными лейкозами

Группа исследователей	Год	Количество больных	Частота полных ремиссий (%)	Выживаемость без лейкоза (LFS) % (время наблюдения)
GMALL 84	1993	562	75%	39% (7 летняя)
FGTALL	1993	581	76%	30% (10 летняя)
MRC-UKALL XA	1997	618	82%	28% (5 летняя)
CALGB	1998	198	85%	36% (4 летняя)
MRC/ECOG	1999	920	89%	
MDACC	2000	204	91%	38% (5 летняя)
GMALL 93	2001	1163	83%	
GIMEMA 88	2002	794	82%	29% (9 летняя)

Эффективность унифицированных протоколов лечения больных ОЛЛ

CALGB протокол

ПР - 85% Рефрактерность к терапии – 7%, показатель
РС - 9%.

У лиц моложе 30 лет частота достижения ПР - 94%.

Т-линейные ОЛЛ – ПР - 97%, В-линейные ОЛЛ –
80%.

Общая 3-х летняя выживаемость
в группе < 30 лет - 69%,
в возрасте 30-59 лет – 39%,
в возрасте > 60 лет – 10%.

Эффективность унифицированных протоколов лечения больных ОЛЛ

Протокол лечения ОЛЛ (РосНИИГиТ МЗ РФ)

ПР - 91% . Показатель РС -4,5%,

Рефрактерность к терапии – 4,5%.

10-летняя актуриальная безрецидивная
выживаемость - 31%.

Эффективность дифференцированных протоколов лечения больных ОЛЛ по протоколам GMAII

В-ОЛЛ

ПР - 74%, общая пятилетняя выживаемость - 51%, безрецидивная выживаемость - 71%.

Т-линейные ОЛЛ

ПР - 86%, 5-летняя безрецидивная выживаемость - 53%.

ОЛЛ ранний В

ПР - 73%, 4-х летняя безрецидивную выживаемость - 52%.

ОЛЛ В-линейный, стандартный риск

ПР - 81%, 5-летняя безрецидивная выживаемость – 30%.

Программа индукции ремиссии при острых лимфобластных лейкозах

"ВРП+L-аспарагиназа+циклофосфан-усиленная«

1 ступень - рубомицин 60 мг/м² в/в 1-3 день

- винкристин 2 мг в/в 1,8,15 дни

- преднизолон 60 мг/м² per os 1-14 дни

2-я ступень: - рубомицин 45 мг/м² в/в день 15

- преднизолон 60 мг/м² per os 15-28 дни

- винкристин 2 мг в/в день 22

- L-аспарагиназа 6000 ед/м² в/в 17-28 дни

3-я ступень: - рубомицин 45 мг/м² в/в день 29,30

- винкристин 2 мг в/в день 29

- преднизолон 60 мг/м² per os 29-35 дни

- циклофосфан 1000 мг/м² в/в день 29

В течение каждой ступени терапии индукции ремиссии проводится профилактика нейрорлейкемии эндолюмбальным введением триплета: метотрексата 15 мг , цитозара 20 мг/м², дексаметазон 4 мг/м² .

При наличии нейрорлейкемии проводится лечение нейрорлейкемии пятикратным эндолюмбальным введением через 1-2 дня триплета: метотрексат 15 мг, цитозар 30 мг/м², дексаметазон 4 мг/м² .

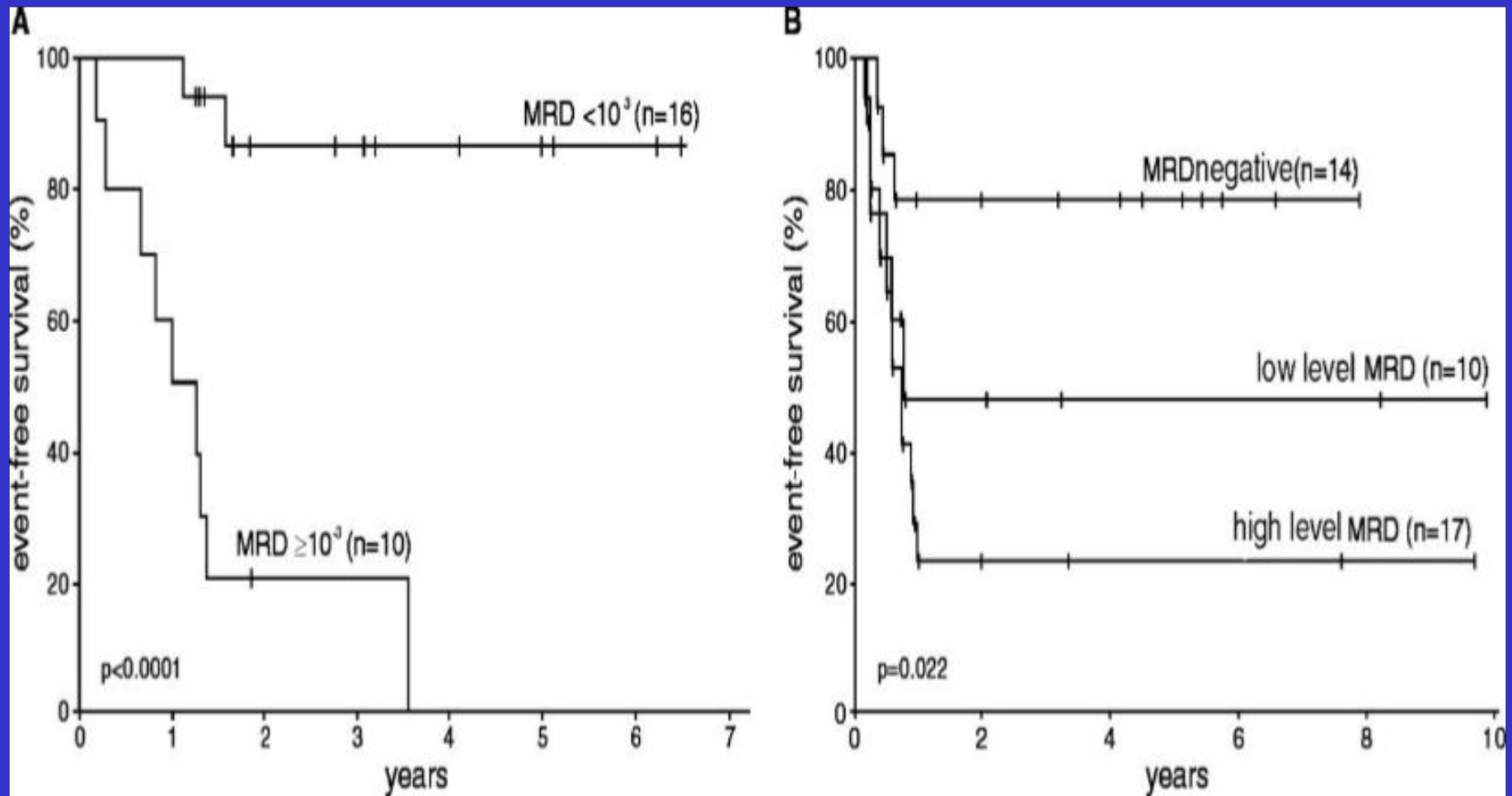
Основные компоненты сопроводительной терапии при проведении химиотерапии больным острыми лейкозами

1. Гемокомпонентная терапия в объеме, необходимом для поддержания уровня гемоглобина в крови > 90 г/л, тромбоцитов $> 10-20 \times 10^9$ /л, протромбинового индекса $> 80\%$.
2. Инфузионная терапия (умеренно форсированный диурез) из расчета $2,5$ л/м² /сутки
3. Аллопуринол с целью профилактики мочекислотной нефропатии
4. Профилактика и лечение инфекционных осложнений
5. Проведение парентерального питания из расчета 35 ккал/кг/сутки.
6. Гепаринотерапия больным, имеющим признаки ДВС-синдрома и/или высокое содержание лейкоцитов в крови
7. Катетеризация центральной вены
8. Противорвотная терапия
9. Симптоматическая и синдромальная терапия сопутствующих заболеваний и осложнений
10. Использование ростовых факторов
11. Использование экстракорпоральных методов очистки крови
12. Контроль концентрации цитостатических препаратов. Использование препаратов, снижающих токсичность и специфичных антидотов
13. Профилактическое применение иммуноглобулинов.
14. Санэпид режим

Минимальная резидуальная болезнь — сохраняющаяся в организме больного острым лейкозом после достижения полной клинико-гематологической ремиссии популяция лейкозных клеток.

Отслеживание резидуальной болезни возможно только при идентификации особых фенотипических или генетических характеристик лейкозных клеток (иммунофенотипирование, цитогенетические и молекулярно-генетические методы исследования) .

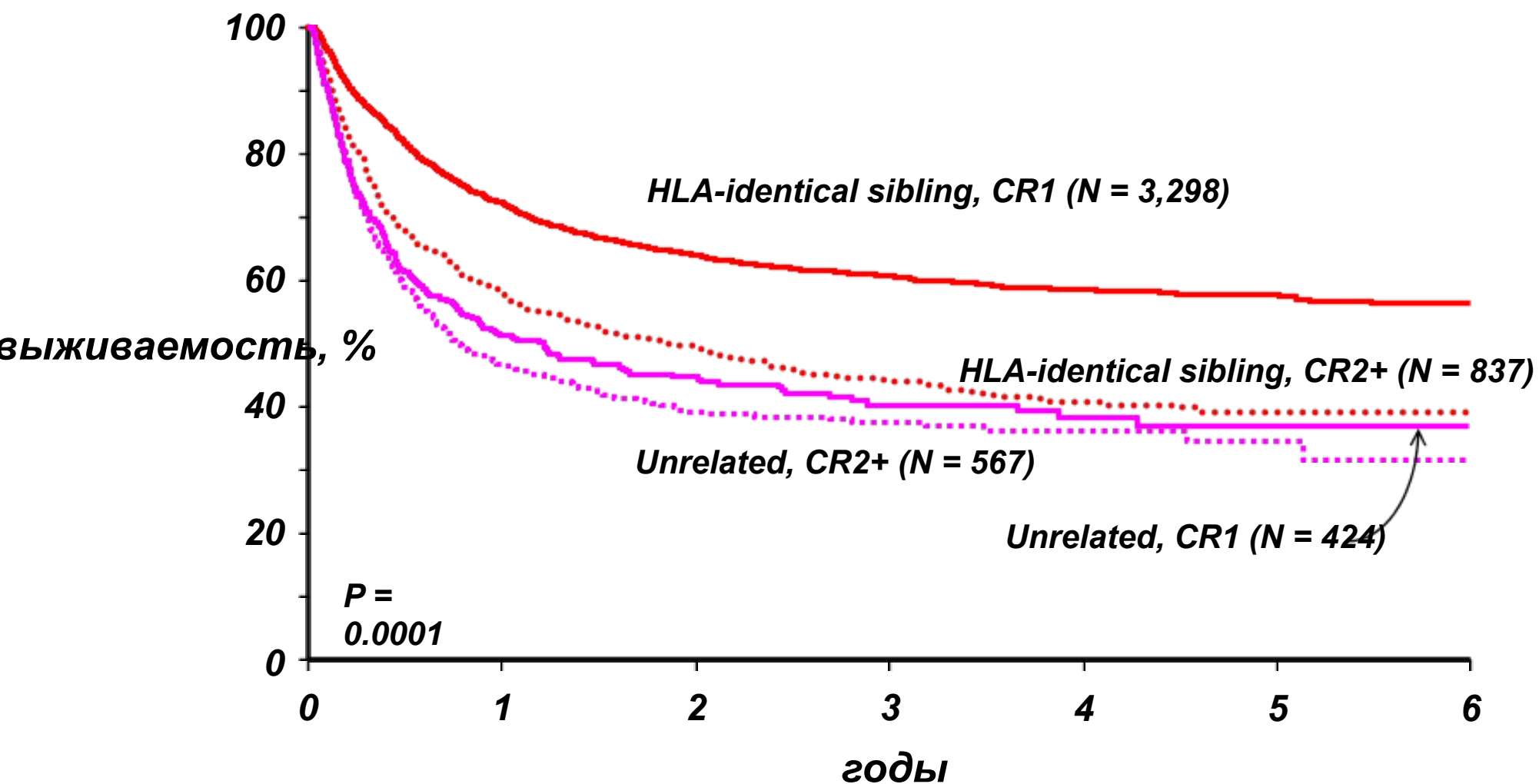
Влияние минимальной резидуальной болезни на безрецидивную выживаемость больных ОЛЛ



Методы лечения резидуальной болезни у больных острыми лейкозами

- Длительная химиотерапия поддержания ремиссии
- Ранняя и поздняя интенсификация
- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- Иммунотерапия

Общая выживаемость больных острыми нелимфобластными лейкозами после аллогенной трансплантации стволовых клеток (IBMTR, 2000)



Иммунотерапия острых лейкозов

- Терапия интерлейкином 2
- Терапия α -интерфероном ???
- Терапия донорскими лимфоцитами
- Терапия антителами к миелоидным и лимфоидным антигенам ???
- Терапия антителами, нагруженными изотопами (радиоиммунотерапия) ?