

Острые лейкозы

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- ***ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ*** – ГЕТЕРОГЕННАЯ ГРУППА ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ – ГЕМОБЛАСТОЗОВ, С ПЕРВИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОСТНОГО МОЗГА МОРФОЛОГИЧЕСКИ НЕЗРЕЛЫМИ КРОВЕТВОРНЫМИ (БЛАСТНЫМИ) КЛЕТКАМИ С ВЫТЕСНЕНИЕМ ИМИ НОРМАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ И ИНФИЛЬТРАЦИЕЙ ИМИ РАЗЛИЧНЫХ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ.
- ***ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ*** – КЛОНАЛЬНЫ, Т.Е. ВОЗНИКАЮТ ИЗ ОДНОЙ МУТИРОВАВШЕЙ КРОВЕТВОРНОЙ КЛЕТКИ, ОТНОСЯЩЕЙСЯ К ОЧЕНЬ РАННИМ ИЛИ К КОММИТИРОВАННЫМ В НАПРАВЛЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ЛИНИЙ КРОВЕТВОРЕНИЯ КЛЕТКАМ – ПРЕДШЕСТВЕННИКАМ.
- КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ТЕРАПИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗ ***ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА*** ОБУСЛАВЛИВАЮТСЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬЮ БЛАСТОВ К ТОЙ ИЛИ ИНОЙ ЛИНИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ И СТЕПЕНЬЮ ИХ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ.

Острые лейкозы

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- ОКОЛО 3% ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ;
- ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ В СРЕДНЕМ 5-7 СЛУЧАЕВ НА 100 000 НАСЕЛЕНИЯ В ГОД;
- 75% ЗАБОЛЕВШИХ – ВЗРОСЛЫЕ;
- СРЕДНЕЕ СООТНОШЕНИЕ МИЕЛОИДНЫХ (ОМЛ) И ЛИМФОИДНЫХ (ОЛЛ) – 6:1, ОДНАКО В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ 80-90% СЛУЧАЕВ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ – ЛИМФОБЛАСТЫЕ, А ПОСЛЕ 40 ЛЕТ ОБРАТНОЕ СООТНОШЕНИЕ – 80% БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ИМЕЮТ МИЕЛОИДНЫЙ ВАРИАНТ.

Исторический экскурс.

1827 - первое описание лейкоза (Velpeau)

1845 - введен термин лейкоцитемия (Bennett)

1856 - введен термин лейкемия; Virchow описал селезеночный, лимфоцитарный варианты заболевания; предположил существование миелоидного варианта.

1877 - окраска мазка крови анилиновыми красителями (лейкоциты разнообразны)- Ehrlich

1889 - термин острая лейкемия- Ebstein

1899 - лейкоциты продуцируются костным мозгом, а не селезенкой. Введен термин миелоидный (костномозговой)- Neumann

1900 – варианты острого лейкоза: миелоцитарный и лимфоцитарный варианты.

1913 - моноцитарный вариант лейкемии- Shilling

1917 – эритролейкемия- De Guglielmo

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

1997 - ВОЗ классификация острых лейкозов

2016- последняя классификация острых лейкозов

Этиология и патогенез

- Острый лейкоз -следствие – 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

Этиологические факторы

Вероятность острого лейкоза у близких родственников в 2-3 раза выше (Morse H. et al 1979).

У монозиготных близнецов вероятность возникновения острого лейкоза - 25% (Pearson H.A. e.a.,1963).

Нестабильность хромосомного аппарата, при врожденных заболеваниях: нейрофиброматоз Реклингхаузена, синдром Дауна, врожденный агранулоцитоз, целиакия, анемия Фанкони, синдромы Вискотта-Олдрича, Клайнфельтера, и некоторые другие.

Вирусы: **РНК-ретровирусы и ДНК-вирусы**(лейкозы у коров, птиц, приматов)

HTLV-1 (human T-leukemia virus-1) в развитии Т-клеточного лейкоза / лимфомы, встречающихся у населения Японии и жителей Карибского бассейна.

Этиологические факторы

Вирусы: **РНК-ретровирусы и ДНК-вирусы**(лейкозы у коров, птиц, приматов)

HTLV-1 (human T-leukemia virus-1) в развитии Т-клеточного лейкоза / лимфомы, встречающихся у населения Японии и жителей Карибского бассейна

вируса Эпштейн-Барра в онкогенезе лимфомы Беркита и В-клеточного ОЛЛ и В-клеточных лимфом, ассоциированных с СПИД.

Доказана возможность вмешательства в геном человека с помощью **ретро- и аденовирусов** при проведении генотерапии и индукция вторичного острого лейкоза

Этиологические факторы

- **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%.

Этиологические факторы

- **Химиотерапия.**

Частота развития вторичных лейкозов и миелодисплазий у взрослых через 2-10 лет после достижения ремиссии достигает от 5 до 15%.

Сильные мутагены- прокарбазин, хлорбутин, циклофосфан, ломустин, тенипозид, этопозид.

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

Этиологические факторы

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

Химические вещества – бензол

Врожденный и приобретенный иммунодефицит, иммуносупрессивная терапия

Острые лейкозы

ДИАГНОСТИКА И КЛАССИФИКАЦИИ

Исследование периферической крови, пунктата костного мозга и в отдельных случаях трепанобиоптата подвздошной кости.

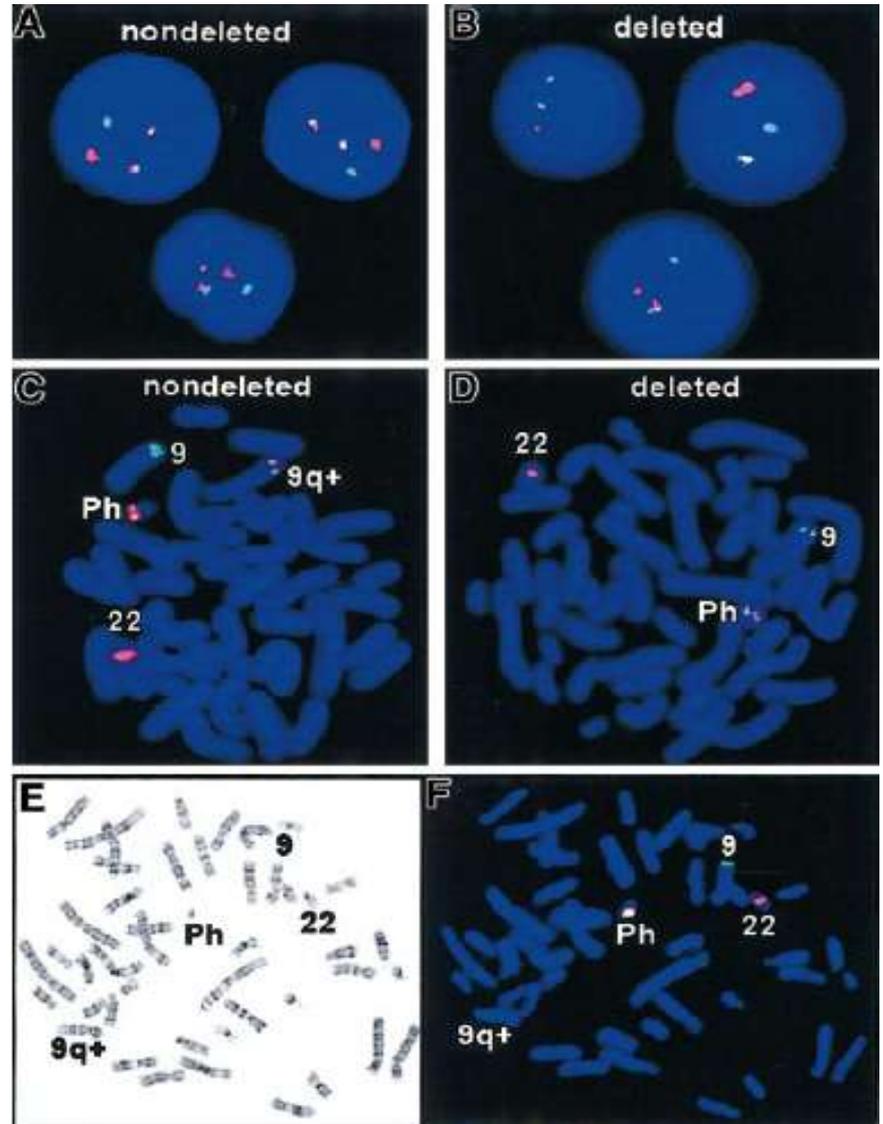
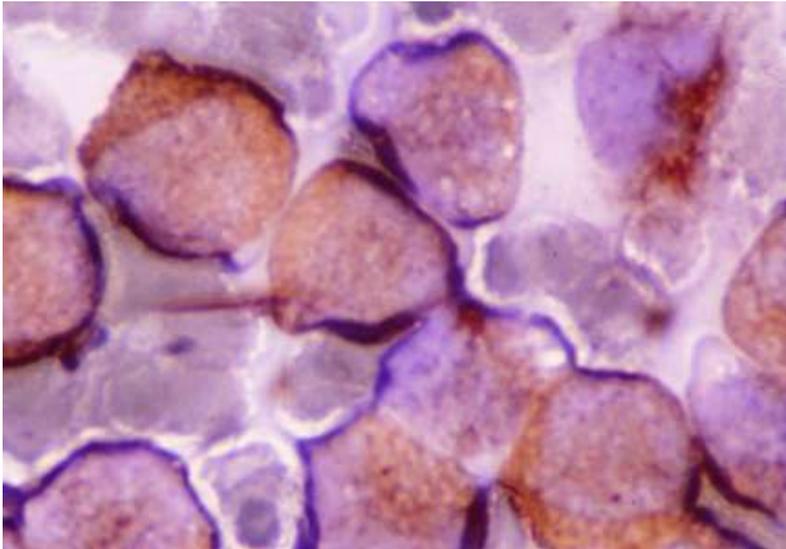
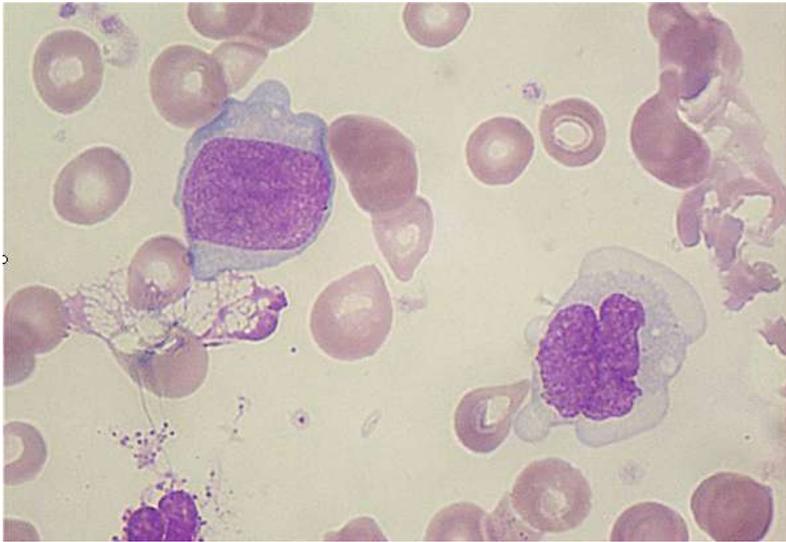
NB! Пунктат костного мозга делится на три части: для морфоцитохимического анализа, иммунофенотипирования и цитогенетического исследования.

- **БЛАСТОЗ В АНАЛИЗЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ОТ 1 ДО 99%, ПРИ ЛЕЙКОЦИТОЗЕ ОТ <1 ДО $>100 \times 10^9$ В МКЛ.**

NB! В ОТДЕЛЬНЫХ СЛУЧАЯХ БЛАСТОЗ НЕ ОБНАРУЖИВАЕТСЯ.

- **БЛАСТОЗ В МИЕЛОГРАММЕ $>20\%$.**
- **АНЕМИЯ, ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ, НЕЙТРОПЕНИЯ – ХАРАКТЕРНЫЕ ЯВЛЕНИЯ.**
- **КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ – ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ, ИНФЕКЦИОННЫЙ, ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЙ, НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ.**

Острые лейкозы. Диагностика.

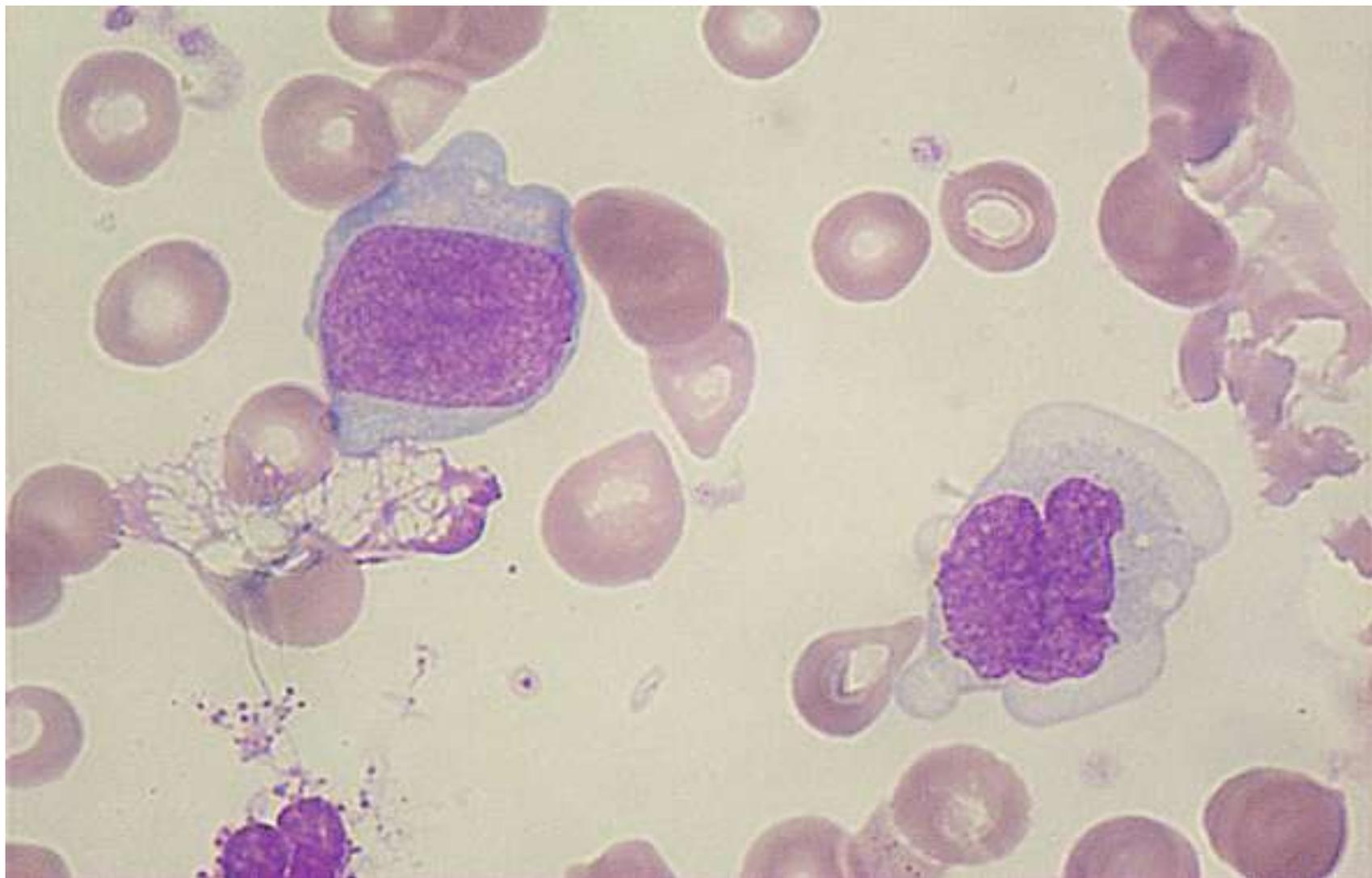


ОМЛ, М2. Тромбоцитопения.



Петехии и экхимозы

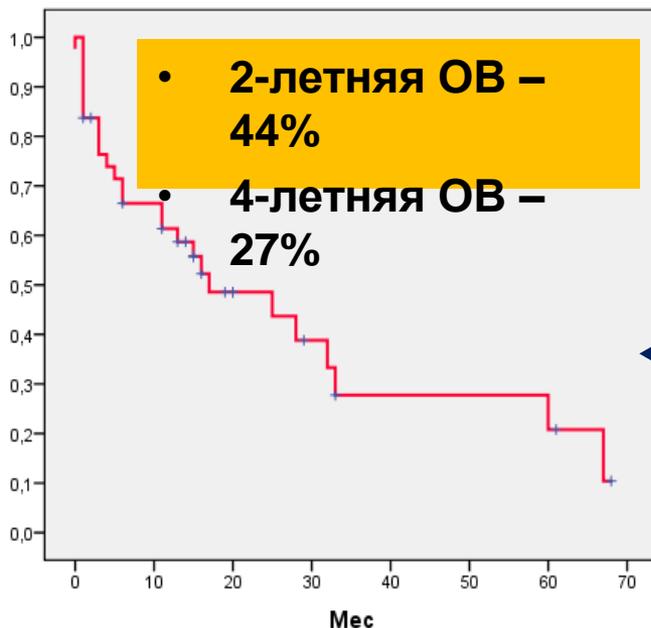
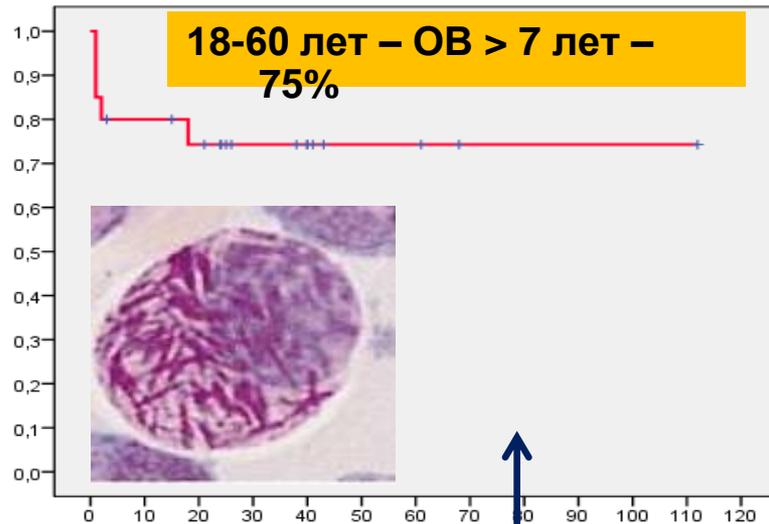
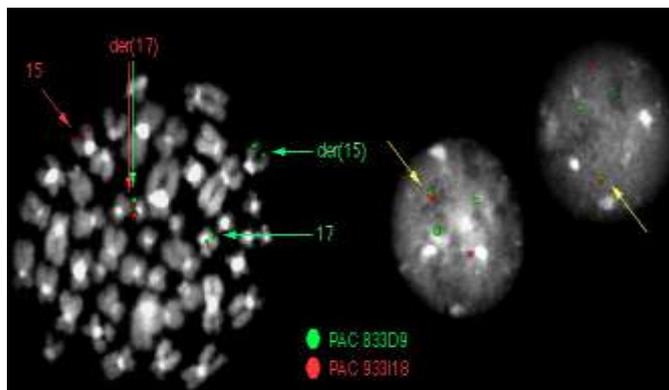
ОСТРЫЙ МИЕЛОМОНОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ, М4 ВАРИАНТ ОМЛ



Эффективность терапии первой линии. Острые

миелобластные лейкозы.

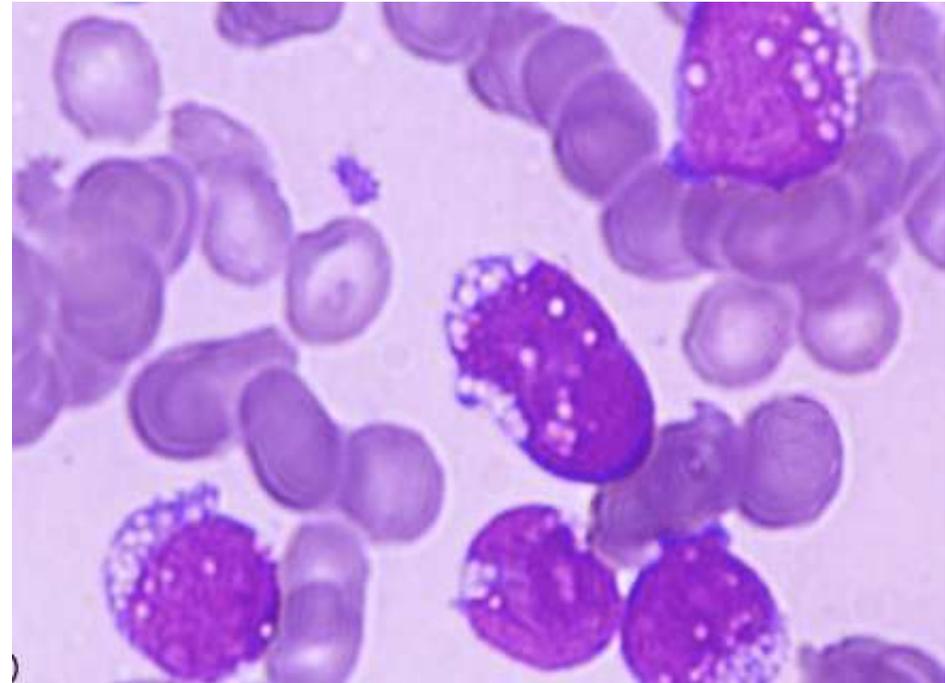
Транслокация (15;17) –
PML-RAR



Острый промиелоцитарный лейкоз (ОМЛ, М3)

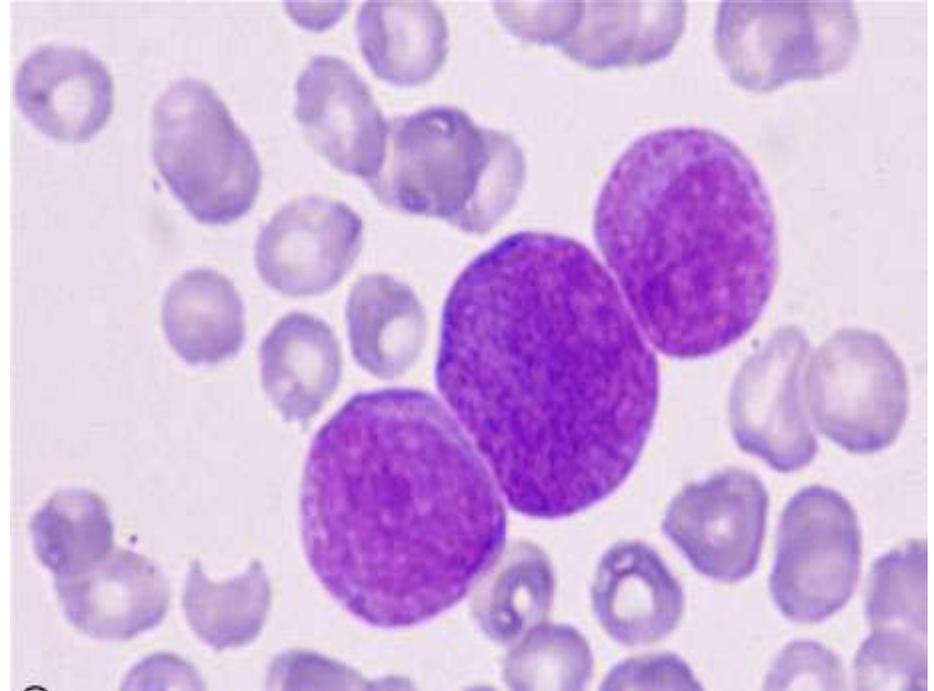
Острые миеломоно – и монобластный лейкозы (ОМЛ, М4-М5) – основная стратегия – **аллогенная ТКМ в первой ремиссии!**

ОЛЛ. В-IV (L₃)



- Спленомегалия. Гепатомегалия. L₃ – клетки – обильная вакуолизация цитоплазмы бластов!**
- **NB! Терапия по протоколам лимфомы Беркитта – «блоковые» режимы.**

ОМЛ, М3 (промиелоцитарный)

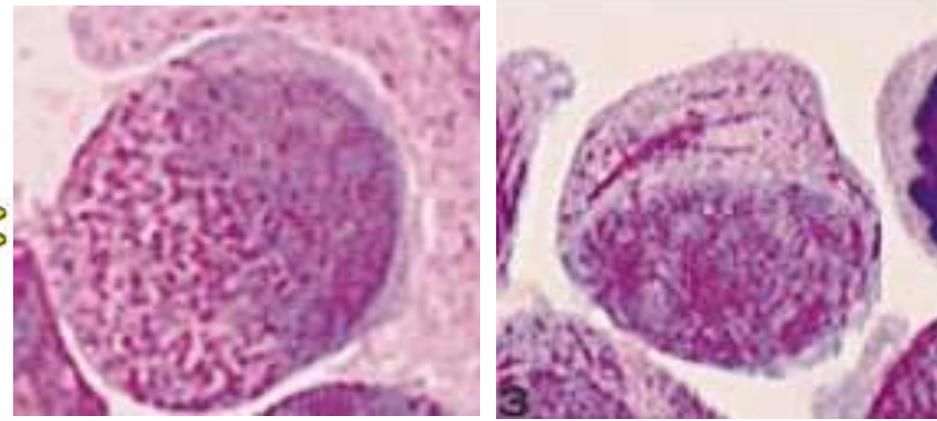
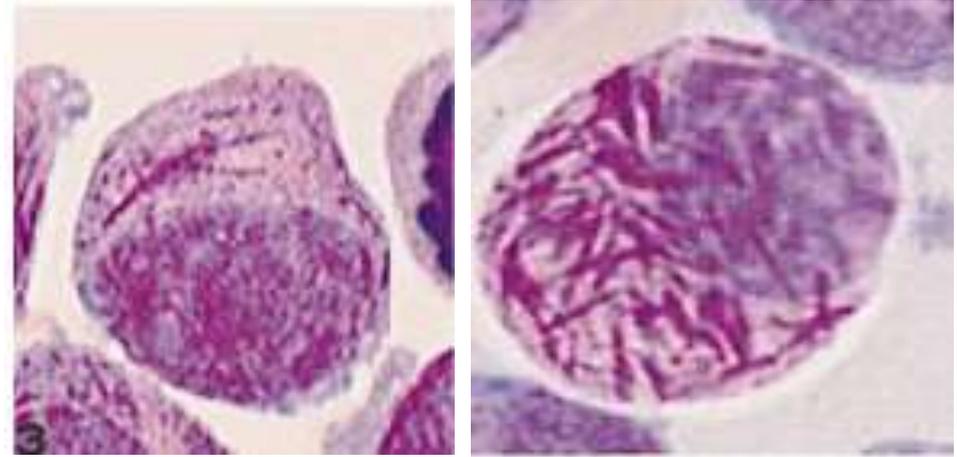
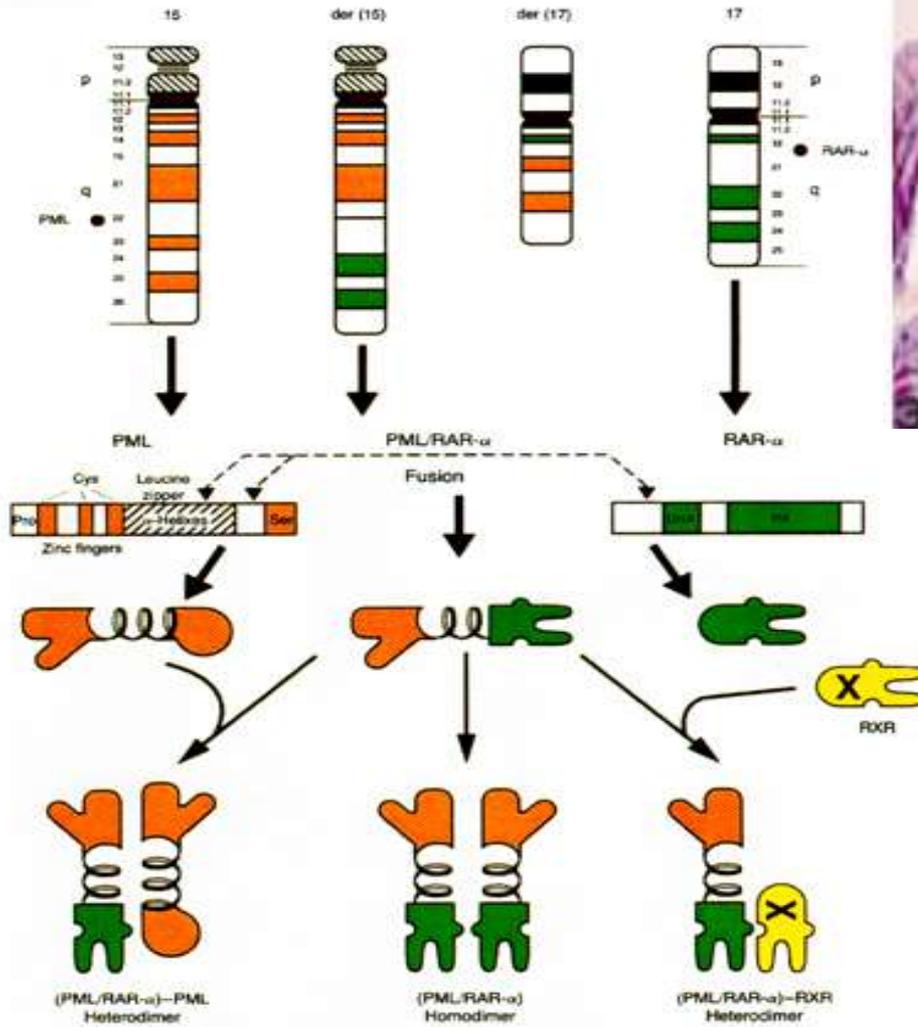


- **Выраженный геморрагический синдром, ДВС.**
- **Бластные клетки с обильной зернистостью!**
- **Высокая курабельность, при включении в терапию ATRA («Вессаноид», третиноин) и хорошем обеспечении тромбоцитарной массой и СЗП.**

НАРУШЕНИЯ ГЕНОМА ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

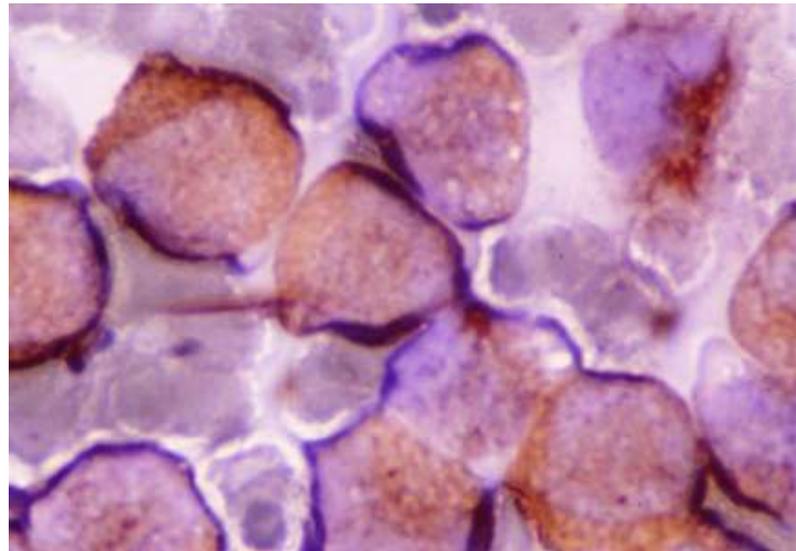
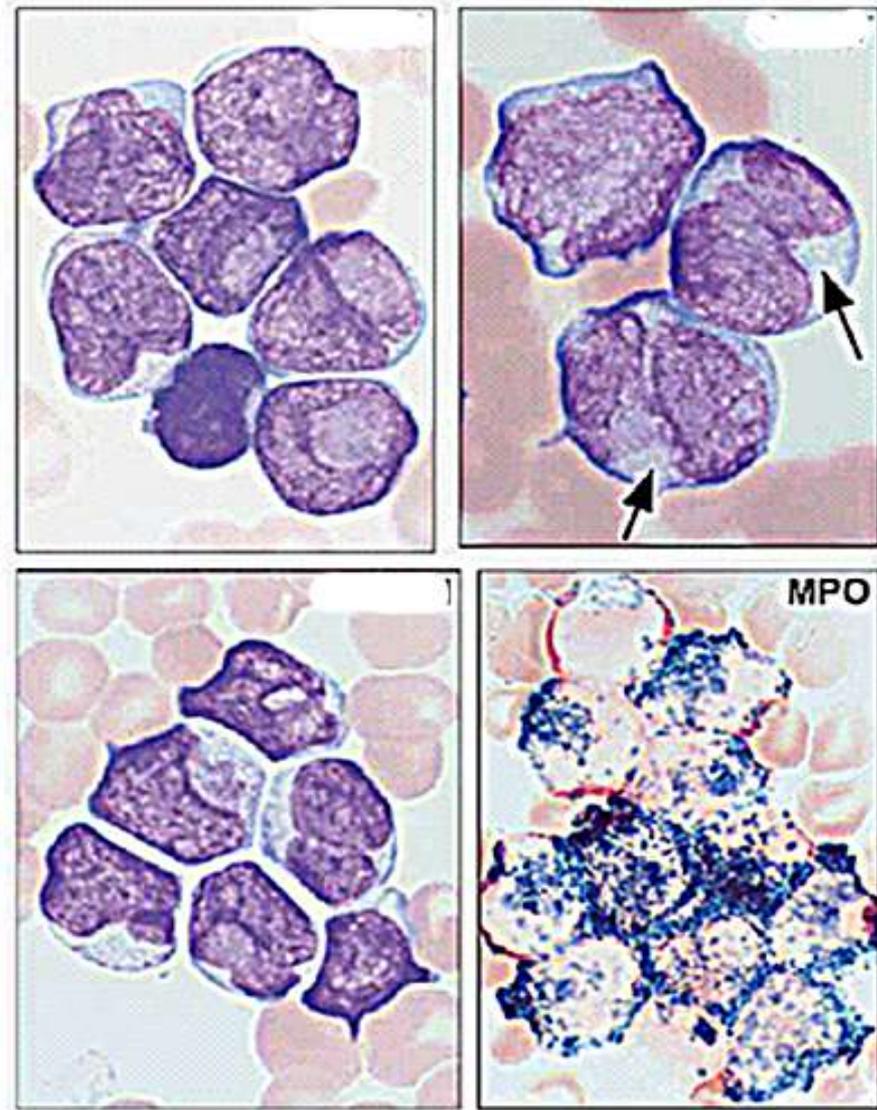
Уровень регуляции	Аберрация	Аберрантный ген	Ген-партнер	Тип лейкоза
Межклеточное взаимодействие	t(5;14)(q31;q32)	IL-3	Отсутствует	В-ОЛЛ
Передача сигнала от клеточных рецепторов к эффекторным ферментным системам	t(9;22)(q34;q11) t(1;7)(p34;q34)	c-ABL LCK	BCR TCR β	В-ОЛЛ, ОНЛЛ Т-ОЛЛ
Нарушение регуляции 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 CBFα2 CBFβ LMO2 LMO1 PML ETV6 E2A TAL-1 c-MYC	AF4 AF9 ETO ETV6 MYH11 TCRα/δ RARα CBFα2 PBX1 SIL Отсутствует	pro-В-ОЛЛ ОНЛЛ-М5 ОНЛЛ-М2 ОЛЛ у детей ОНЛЛ-М4ЕО Т-ОЛЛ ОНЛЛ-М3 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

Острый промиелоцитарный лейкоз – транслокация [15;17] и морфология



Острые миелобластные лейкозы

**БЛАСТНЫЕ КЛЕТКИ
ПРИ ОСТРОМ
МИЕЛОБЛАСТНОМ
ЛЕЙКОЗЕ И
ЦИТОХИМИЧЕСКАЯ
РЕАКЦИЯ НА
МИЕЛОПЕРОКСИДАЗУ**



Острые лейкозы. FAB - классификация

ДИАГНОСТИКА И КЛАССИФИКАЦИИ

FAB – КЛАССИФИКАЦИЯ

M0 – МИЕЛОБЛАСТНЫЙ С МИНИМАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКОЙ –

- МПО И ЛИПИДЫ МЕНЕЕ, ЧЕМ В 3% КЛЕТОК, ШИК-ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ В-ВО В ДИФFUЗНОЙ ФОРМЕ.
- БЛАСТЫ ЭКСПРЕССИРУЮТ МИЕЛОИДНЫЕ АНТИГЕНЫ CD33 И(ИЛИ) CD13.
- ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИ МОГУТ ВЫЯВЛЯТЬСЯ УТРАТА ХРОМОСОМ 5 ,7, ТРАНСЛОКАЦИЯ (9;22), ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ХРОМОСОМЫ 13,8,4.
- ОКОЛО 3% СЛУЧАЕВ ОНЛЛ.

M1 – МИЕЛОБЛАСТНЫЙ БЕЗ СОЗРЕВАНИЯ –

- МПО И(ИЛИ) ЛИПИДЫ БОЛЕЕ, ЧЕМ В 3% БЛАСТНЫХ КЛЕТОК, МАЛОЕ К-ВО НЕСПЕЦИФИЧ. ЭСТЕРАЗЫ. ШИК-ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ В-ВО В ДИФFUЗНОЙ ФОРМЕ.
- БЛАСТЫ ЭКСПРЕССИРУЮТ МИЕЛОИДНЫЕ АНТИГЕНЫ – МПО, CD33, CD13.
- ПРИ ЦИТОГЕНЕТИКИ В РЕДКИХ СЛУЧАЯХ ТРАНСЛОКАЦИЯ (8;21).
- ОКОЛО 16% ОНЛЛ.

M2 – МИЕЛОБЛАСТНЫЙ С СОЗРЕВАНИЕМ –

- ЗЕРНИСТОСТЬ В ЦИТОПЛАЗМЕ БОЛЕЕ, ЧЕМ В 10% КЛЕТОК, А ТАКЖЕ ПАЛОЧКИ АУЭРА.
- В БОЛЬШИНСТВЕ КЛЕТОК МПО, ЛИПИДЫ, ГРАНУЛОЦИТАРНАЯ ЭСТЕРАЗА, ШИК ВЕЩЕСТВО В ДИФFUЗНОЙ ФОРМЕ.
- МПО+, CD33+, CD11+, CD13+, CD15+.
- В 40% СЛУЧАЕВ ТРАНСЛОКАЦИЯ (8;22).
- ОКОЛО 32% ОНЛЛ.

M2баз – БАЗОФИЛЬНО-КЛЕТОЧНЫЙ –

- БЛАСТЫ СОДЕРЖАТ ГРУБУЮ БАЗОФИЛЬНУЮ ПОЛИМОРФНУЮ ЗЕРНИСТОСТЬ.
- НЕ СОДЕРЖАТ МПО, ЛИПИДОВ И ГРАНУЛОЦИТАРНОЙ ЭСТЕРАЗЫ.
- ОКРАШИВАЮТСЯ АЛЬЦИАНОВЫМ СИНИМ.
- МОЖЕТ ВЫЯВЛЯТЬСЯ ТРАНСЛОКАЦИЯ (6;9).
- ОКОЛО 0,5% ОНЛЛ.

M3 – ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ И M3v -

- БЛАСТЫ СВОЕОБРАЗНОЙ ЛОПАСТНОЙ ФОРМЫ С ОБИЛЬНОЙ ЗЕРНИСТОСТЬЮ И ПАЛОЧКАМИ АУЭРА, РАСПОЛОЖЕННЫМИ ПУЧКАМИ. В СЛУЧАЕ M3v – РАЗМЕР ЗЕРНИСТОСТИ НЕВЕЛИК (МИКРОГРАНУЛЯРНЫЙ ВАРИАНТ).
- СОДЕРЖАТ МПО, ЛИПИДЫ, ГРАНУЛОЦИТАРНУЮ ЭСТЕРАЗУ В МАКСИМАЛЬНОМ КОЛИЧЕСТВЕ, УМЕРЕННОЕ К-ВО НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭСТЕРАЗЫ, НЕПОДАВЛЯЕМОЙ ФТОРИДОМ НАТРИЯ, ШИК – В ДИФFUЗНОЙ ФОРМЕ.
- МПО+, CD33+, CD11+, CD13+, CD15+.
- В 95% ВЫЯВЛЯЕТСЯ ТРАНСЛОКАЦИЯ Т(15;17).
- ОКОЛО 10% ОНЛЛ.

M4 – ОСТРЫЙ МИЕЛОМОНОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ -

1. БИКЛОНАЛЬНЫЙ ВАРИАНТ – ДВА ТИПА КЛЕТОК – МИЕЛОБЛАСТЫ И МОНОБЛАСТЫ, CD33+, CD14+, CD13+, CD15+. МОЖЕТ ВЫЯВЛЯТЬСЯ АНОМАЛИЯ 11q23. ОКОЛО 17% ОНЛЛ.
2. БИФЕНОТИПИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ – ОДИН ТИП КЛЕТОК, МОРФОЛОГИЧЕСКИ М2-БЛАСТЫ. БЛАСТЫ СОДЕРЖАТ КРОМЕ МПО, ЛИПИДОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКУЮ ЭТЕРАЗУ, ПОДАВЛЯЕМУЮ ФТОРИДОМ НАТРИЯ. 1% ОНЛЛ.
3. МИЕЛОМОНОБЛАСТНЫЙ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ (M4E) – ЧИСЛО ЭОЗИНОФИЛОВ В КОСТНОМ МОЗГЕ БОЛЕЕ 6%. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИ В БЛАСТАХ И ЭОЗИНОФИЛАХ ИНВЕРСИЯ ХРОМОСОМЫ 16. 1% ОНЛЛ.

M5 – ОСТРЫЙ МОНОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ (M5a и M5b) –

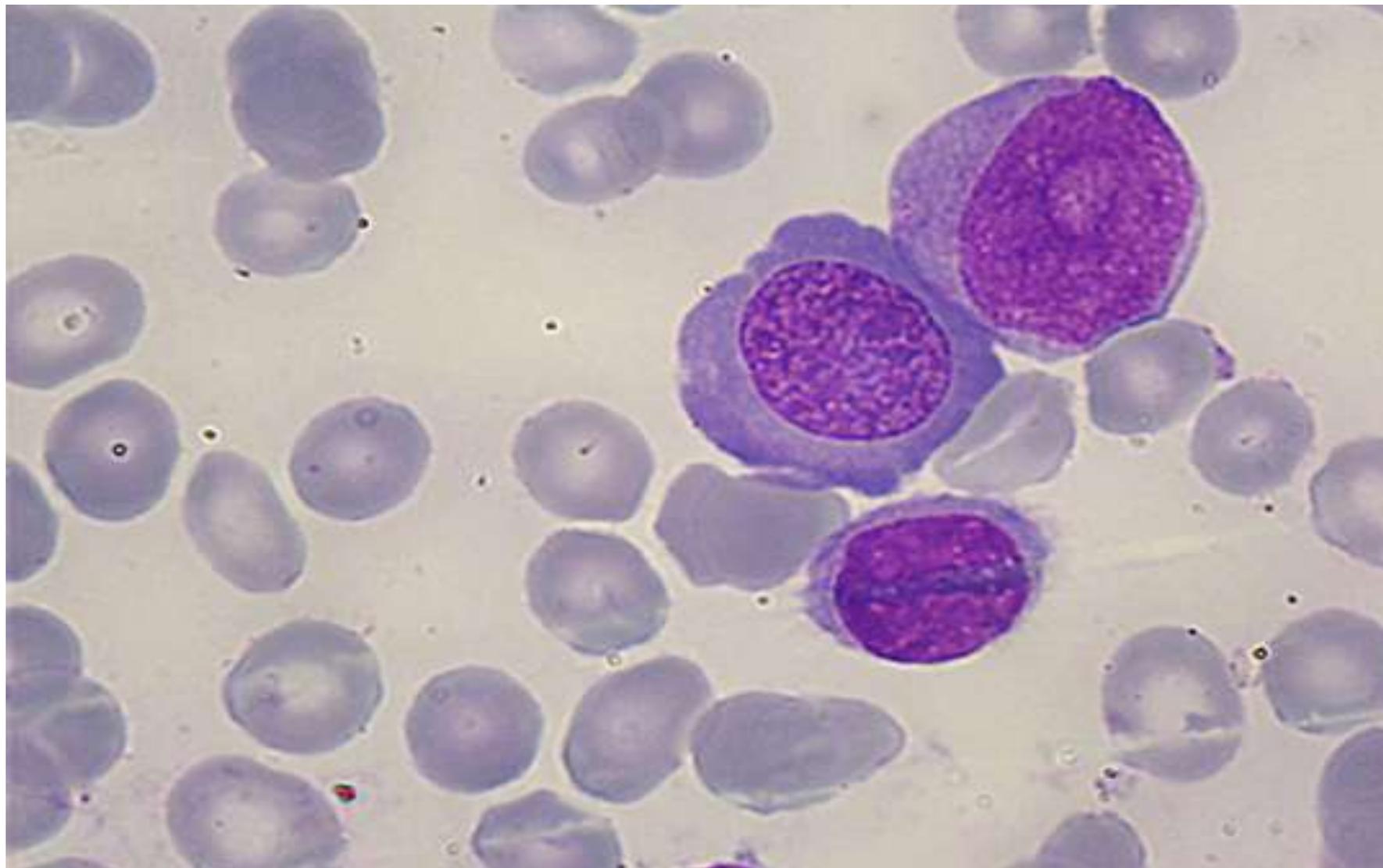
- ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ К-ВО НЕСПЕЦИФИЧ. ЭСТЕРАЗЫ, ПОДАВЛЯЕМОЙ ФТОРИДОМ НАТРИЯ. НЕБОЛЬШОЕ КОЛИЧЕСТВО ЛИПИДОВ И МПО.
- ЭКСПРЕССИРУЮТ ЛИЗОЦИМ, CD33+, CD13+, CD14+, CD15+.
- ЧАСТО 11q23.
- ОКОЛО 14% ОНЛЛ.

M6 – ЭРИТРОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ -

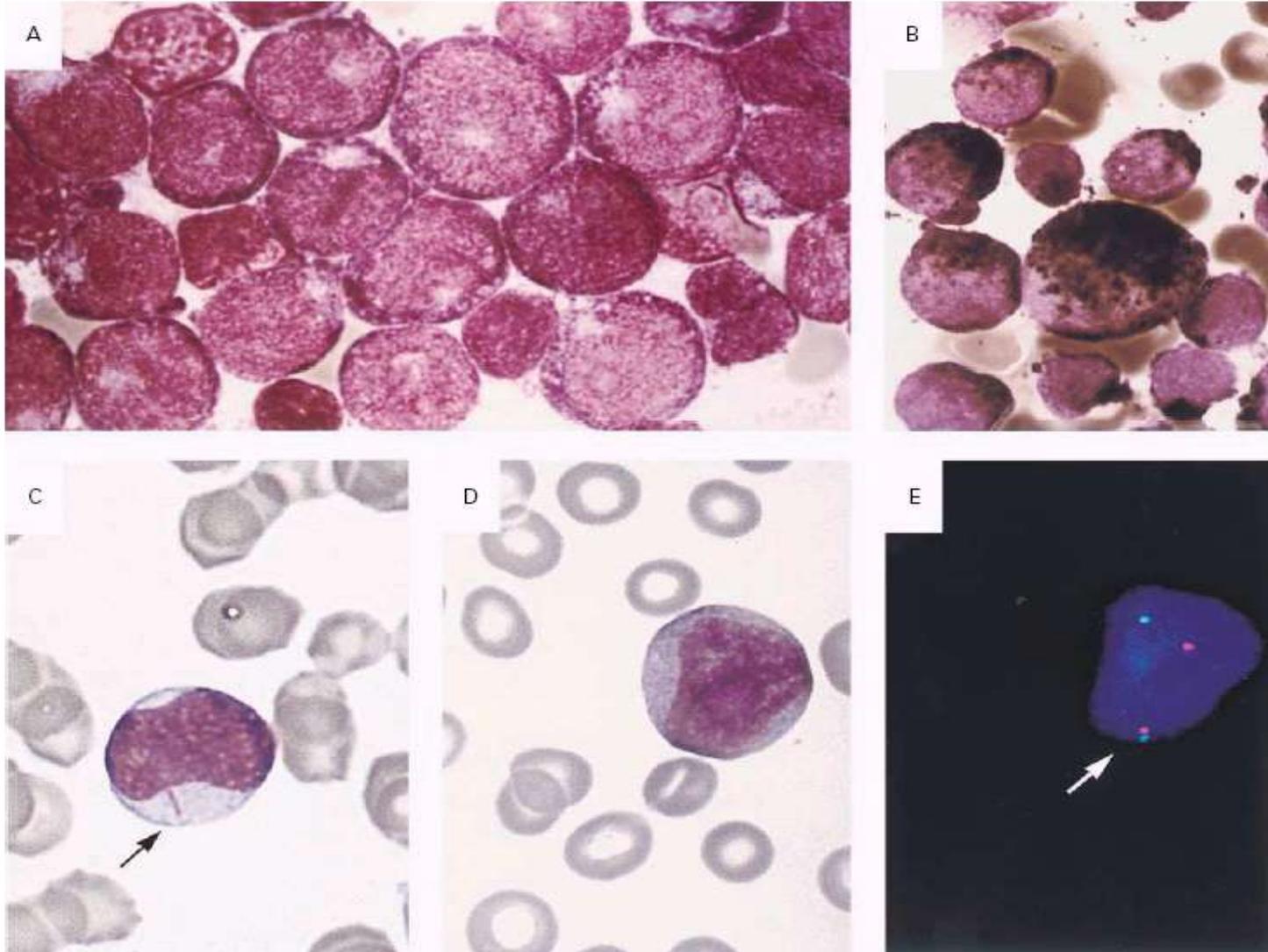
- В КОСТНОМ МОЗГЕ БЛАСТЫ М1 ИЛИ БЕЗ СПЕЦИФИЧЕСКИХ МОРФОЦИТОХИМИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ.
- РАСШИРЕНИЕ КРАСНОГО РЯДА С СМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ И ЦИТОХИМИЧЕСКОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ.
- БЛАСТЫ ЭКСПРЕССИРУЮТ ГЛИКОФОРИН А.
- ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИ – МНОЖЕСТВЕННЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ.

M7 – ОСТРЫЙ МЕГАКАРИОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

ОСТРЫЙ ЭРИТРОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ (М6 ВАРИАНТ ОМЛ)



Острые миелобластные лейкозы



ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ, M2-ВАРИАНТ. ТРАНСЛОКАЦИЯ $t(8;21)(q22;q22)$, ОПРЕДЕЛЯЕМАЯ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ГИБРИЗАЦИЕЙ (FISH)

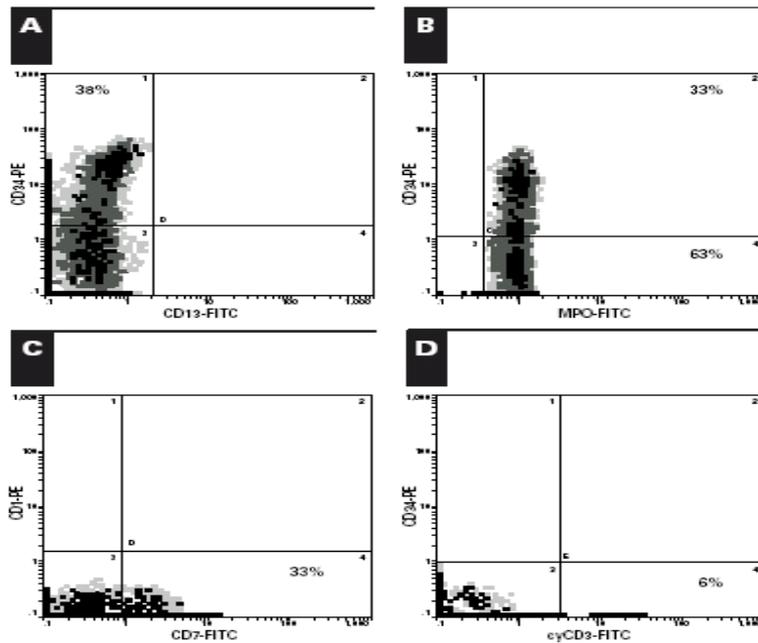


Figure 1 Case 26 showed no expression of CD13 on CD34 positive cells (**A**), but cells expressed myeloperoxidase (MPO) (**B**). A large proportion of blasts also expressed CD7 (**C**), but no cyCD3+ cells were identified (**D**). cy, cytoplasmic; FITC, fluorescein isothiocyanate; PE, phycoerythrin.

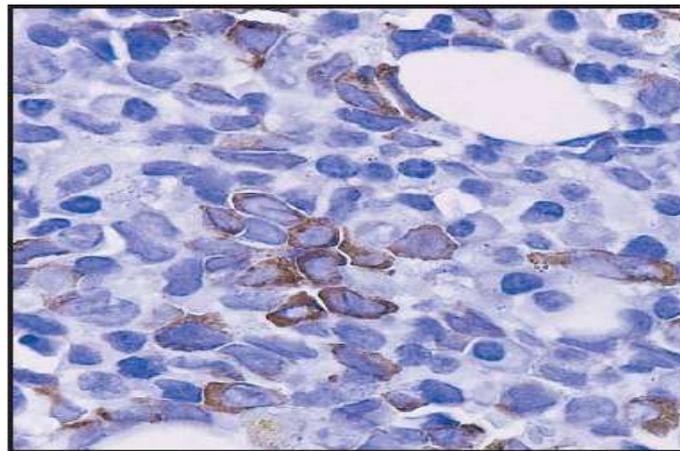


Image 1 Case 10 showing expression of myeloperoxidase in approximately 10% to 15% of blasts (original magnification, $\times 1,000$).

Table 1. WHO classification of acute myeloid leukemia

Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities

Acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22), (*AML1/ETO*)

Acute myeloid leukemia with abnormal bone marrow eosinophils and

inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22), (*CBFB/MYH11*)

Acute promyelocytic leukemia with t(15;17)(q22;q12), (*PML/RAR α*) and variants

Acute myeloid leukemia with 11q23 (*MLL*) abnormalities

Acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia

Following MDS or MDS/MPD

Without antecedent MDS or MDS/MPD, but with dysplasia in at least 50% of cells in 2 or more myeloid lineages

Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes, therapy related

Alkylating agent/radiation–related type

Topoisomerase II inhibitor–related type (some may be lymphoid)

Others

Acute myeloid leukemia, not otherwise categorized

Classify as:

Acute myeloid leukemia, minimally differentiated

Acute myeloid leukemia without maturation

Acute myeloid leukemia with maturation

Acute myelomonocytic leukemia

Acute monoblastic/acute monocytic leukemia

Acute erythroid leukemia (erythroid/myeloid and pure erythroleukemia)

Acute megakaryoblastic leukemia

Acute basophilic leukemia

Acute panmyelosis with myelofibrosis

Myeloid sarcoma

**ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЕ ОСТРЫХ
ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ: ЧАСТОТА, ПРОГНОЗ И
АССОЦИИРОВАННЫЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ**

ВАРИАНТ ОЛЛ	ХАРАКТЕРНЫЕ АНОМАЛИИ	ЧАСТОТА,%	ПРОГНОЗ	ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АББЕРАЦИИ, УХУДШАЮЩИЕ ПРОГНОЗ
РАННИЙ ПРЕ-В	CD34+, <u>CD10-</u> ,CD19+, cIg-, SIg-	5-10	ПЛОХОЙ, НО ПРИ ВЫСОКОДОЗНОЙ КОНСЛОЛИДАЦИИ ХОРОШИЙ	ТРАНСЛОКАЦИЯ (4;11)
COMMON- ОЛЛ	<u>CD10+</u>,CD19+, cIg-, SIg-	40-45	СРЕДНИЙ	ТРАНСЛОКАЦИЯ (9;22)
ПРЕ- В – ОЛЛ	CD10+,CD19+, <u>cIg+</u>, SIg-	20	СРЕДНИЙ	ТРАНСЛОКАЦИЯ (9;22) (4;11) (1;19)
В - ОЛЛ	CD10+,CD19+, cIg+, <u>SIg+</u>	4-5	БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПО «БЕРКИТТ»- ПРОГРАММАМ	ТРАНСЛОКАЦИЯ (8;14) (8;22) (2;8)
ПРЕ-Т- ОЛЛ	CD7, <u>cCD3</u>	5-6	ПЛОХОЙ	ДЕЛЕЦИЯ 14q11
Т-ОЛЛ	<u>CD1</u>, CD3, <u>CD4</u>, CD7, <u>CD8</u>	20	ХОРОШИЙ	ДЕЛЕЦИЯ 7q34

Table 1. Results of Selected Clinical Trials in Patients with ALL.*

Patients and Study Group	Years of Study	No. of Patients	Age Range	5-Yr Event-free Survival	Reference
			yr	%	
Children					
ALL-BFM 90	1990–1995	2178	0–18	78±1.0	Schrapppe et al. ¹
CCG-1800	1989–1995	5121	0–21	75±1.0	Gaynon et al. ²
COALL-92	1992–1997	538	1–18	76.9±1.9	Harms and Janka-Schaub ³
DFC protocol 91-01	1991–1995	377	0–18	83±2	Silverman et al. ⁴
NOPHO ALL-92	1992–1998	1143	0–15	77.6±1.4	Gustafsson et al. ⁵
SJCRH XIII	1991–1998	412	0–18	79.4±2.3	Pui et al. ⁶
Adults					
GMALL 02/84	1983–1987	562	15–65	39 (at 7 yr)†	Gökbuget and Hoelzer ⁷
MDACC	1992–1998	204	16–79	38†	Kantarjian et al. ⁸
UCSF 8707	1987–1998	84	16–59	48±13	Linker et al. ⁹

* Plus–minus values are means ±SE. BFM denotes Berlin–Frankfurt–Münster, CCG Children’s Cancer Group, COALL Cooperative Study Group of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, DFC Dana–Farber Consortium, NOPHO Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology, SJCRH St. Jude Children’s Research Hospital, GMALL German Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group, MDACC M.D. Anderson Cancer Center, and UCSF University of California, San Francisco.

† The rate of continuous complete remission is shown; patients in whom induction therapy failed and those who died were excluded from the analysis.

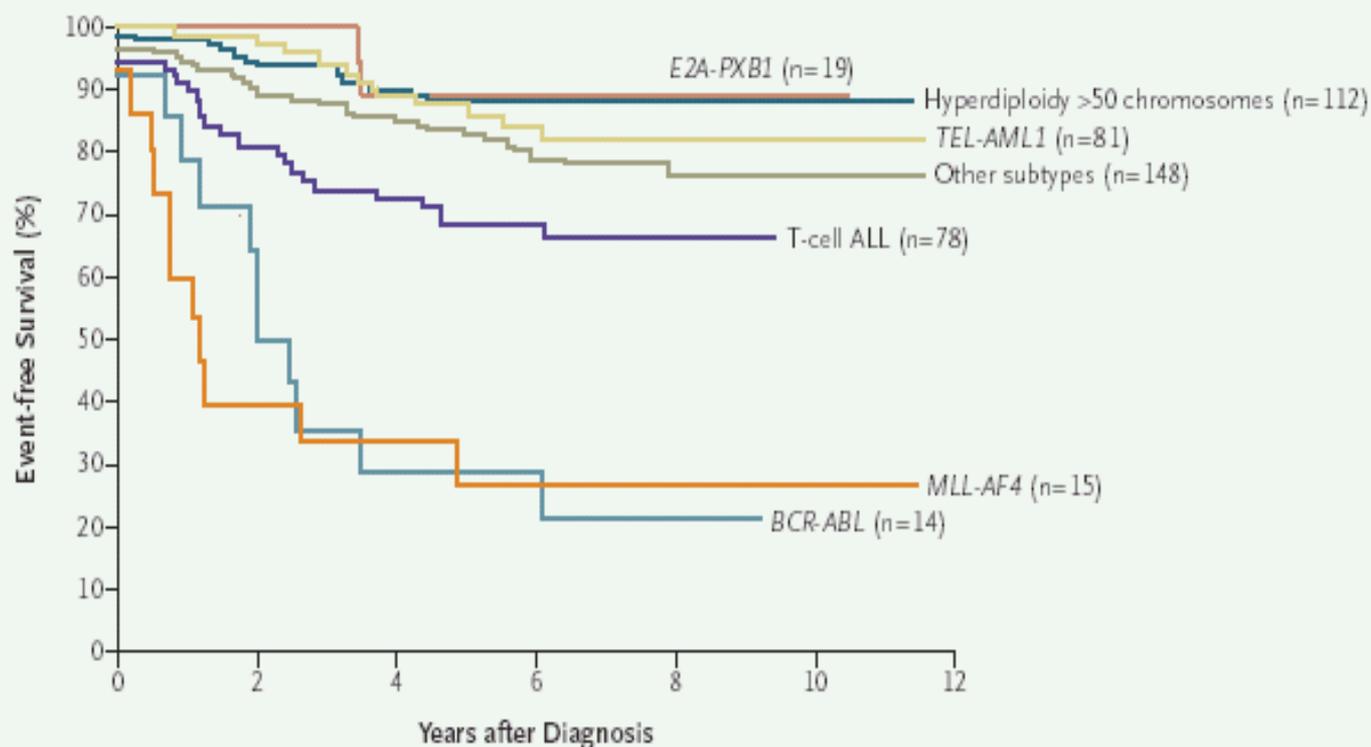


Figure 5. Kaplan–Meier Analysis of Event-free Survival According to the Subtype of Leukemia in 467 Children with ALL Who Were Enrolled in Three Consecutive Treatment Protocols at St. Jude Children’s Research Hospital from 1991 to 1999.

Patients with $t(1;19)$ leading to *E2A-PBX1* fusion, hyperdiploidy involving more than 50 chromosomes, or *TEL-AML1* fusion have a favorable treatment outcome, with mean (\pm SE) five-year event-free survival rates of 89.5 ± 7.3 percent, 88.3 ± 3.3 percent, and 87.5 ± 4.0 percent, respectively, whereas those with $t(4;11)$ leading to *MLL-AF4* fusion and $t(9;22)$ leading to *BCR-ABL* fusion have a dismal prognosis, with five-year event-free survival rates of 26.7 ± 11.4 percent and 28.6 ± 10.8 percent, respectively. The prognosis is intermediate for patients with other B-cell–lineage ALL (83.6 ± 3.3 percent) and T-cell ALL (68.6 ± 5.9 percent).

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ:

- **ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ – УНИЧТОЖЕНИЕ 95-99% ЛЕЙКЕМИЧЕСКИХ КЛЕТОК, ТО ЕСТЬ УМЕНЬШЕНИЕ ОПУХОЛИ НА 2-3 ПОРЯДКА;**
- **КОНСОЛИДАЦИЯ (1-2 КУРСА);**
- **ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ (ОТ 1 ДО 3 ЛЕТ) – ЛЕЧЕНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ;**
- **ПРОФИЛАКТИКА, ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ.**
- **КОНТРОЛЬ ЗА МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ ОПУХОЛЬЮ (ПРОТОЧНАЯ ЦИТОМЕТРИЯ, ЦИТОГЕНЕТИКА, FISH, ИММУНОБЛОТИНГ, ИММУНОЦИТОХИМИЯ, КУЛЬТУРАЛЬНЫЙ МЕТОД, ПЦР)**

ЦЕЛЬ: ДОСТИЖЕНИЕ И УДЕРЖАНИЕ ПОЛНОЙ РЕМИССИИ – БЛАСТОВ МЕНЕЕ 5% ПРИ НОРМАЛЬНОМ СООТНОШЕНИИ ДРУГИХ РОСТКОВ КРОВЕТВОРЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ:

1. **АДЕКВАТНОСТЬ ДОЗО-ИНТЕНСИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ**
2. **ПОЛНОЦЕННОСТЬ ТЕРАПИИ СОПРОВОЖДЕНИЯ В ПЕРИОД АПЛАЗИИ КОСТНОГО МОЗГА:**
 - **ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ – ТРОМБОЦИТАРНЫЙ КОНЦЕНТРАТ И СЗП (В РОССИИ 50% РАННЕЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ – ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, В МИРЕ – НЕ БОЛЕЕ 10%).**
 - **ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.**

Индукция ремиссии- I этап терапии



Химиотерапия проводится:

На фоне угнетенного нормального кроветворения
При развернутых инфекционных и геморрагических
осложнениях

Лечение острых лейкозов

- Консолидация ремиссии- II этап терапии
- Поддерживающая терапия- III этап терапии
- Лечение нейролейкемии

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

ОБЩИЕ ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ:

- **В ЦЕЛОМ ДЛЯ ОМЛ, ПРИ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ «7+3» И ЕЕ ВАРИАНТАХ (+ВЕПЕЗИД, +ТИОГУАНИН И ПР) –**

ПОЛНАЯ РЕМИССИЯ – 60 -70%

СМЕРТЬ В ИНДУКЦИИ – 10 – 15%

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ – 15 – 20%

**ПЯТЬ ЛЕТ ПЕРЕЖИВАЮТ 25-35%, У КОТОРЫХ
ДОСТИГНУТА ПОЛНАЯ РЕМИССИЯ.**

ВВ! ДЛЯ ИНДУКЦИИ РЕМИССИИ КУРСОМ МАЛЫХ ДОЗ ЦИТОЗАРА ДОЛЖНЫ БЫТЬ СТРОГО ОПРЕДЕЛЕННЫЕ В КОНКРЕТНОМ СЛУЧАЕ ПОКАЗАНИЯ!

ЛУЧШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДОСТИГУТСЯ ПРИ ПРОМИЕЛОЦИТАРНОМ ЛЕЙКОЗЕ ЗА СЧЕТ ВНЕДРЕНИЯ ВЕССАНОИДА (АТРА), ДОБАВЛЕНИЯ ЕГО К «7+3» ИЛИ К МОНОТЕРАПИИ АНТРАЦИКЛИНАМИ (ИДАРУБИЦИНУ, НОВАНТРОНУ – РЕЖИМ А1ДА) -

**4-ЛЕТНЯЯ ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ – 71%
БЕЗРЕЦИДИВНАЯ - 72%**

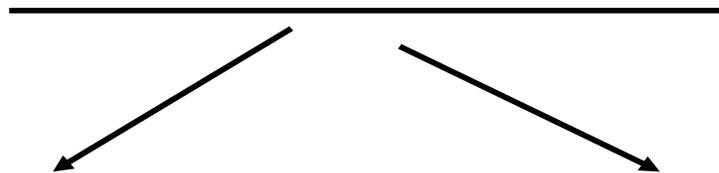
**ХУДШИЕ – ОМЛ ПОЖИЛОГО (СТАРШЕ 60 ЛЕТ) ВОЗРАСТА – 8-14 % 5-ЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ;
ОМЛ ИЗ МИЕЛОДИСПЛАЗИИ И ВТОРИЧНЫЕ (ИНДУЦИРОВАННЫЕ ОМЛ), М6 ВАРИАНТ.**

ВВ! ПОКАЗАНИЕ К АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА В ПЕРВОЙ РЕМИССИИ, ПРИ ВСЕХ ОМЛ, ИСКЛЮЧАЯ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ – ЭТО НАЛИЧИЕ НЛА – СОВМЕСТИМОГО ДОНОРА!

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ОЛЛ:

1. ВСЕГДА ПОЭТАПНАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ИСКЛЮЧЕНИЕ – ЗРЕЛЫЙ – В – ОЛЛ, Т.Е. ЛЕЙКОЗ БЕРКИТТА);
2. БАЗИСНЫЙ ПРЕПАРАТ ПРЕДНИЗОЛОН ИЛИ ДЕКСАМЕТАЗОН (ДОЗА ВСЕГДА РАСЧИТЫВАЕТСЯ НА ПОВЕРХНОСТЬ ТЕЛА);
3. ПРОГРАММА ЛЕЧЕНИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНАЯ, С ЧЕРЕДОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ ЦИТОСТАТИКОВ (ДО 8);
4. ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ ОБЯЗАТЕЛЬНА.



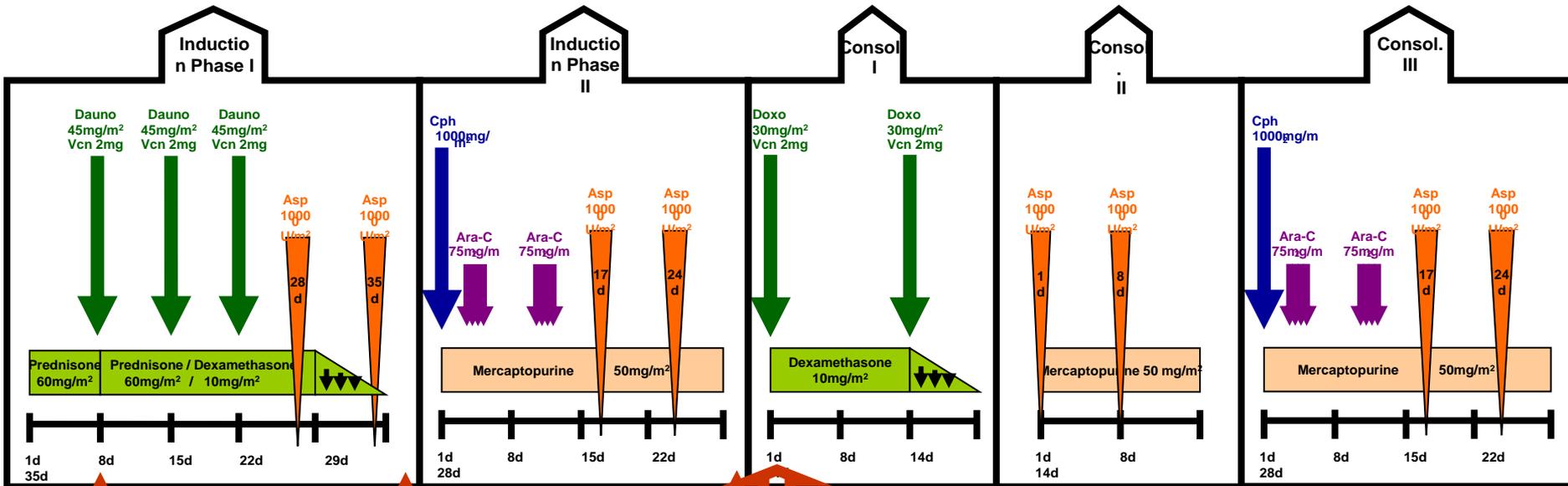
*Дифференцированный подход
Унифицированный
терапии, с учетом иммунофенотипа
учета
и факторов риска.*

* Общегерманская группа по
изучению
изучению ОЛЛ (Д. Хельцер);

CRC

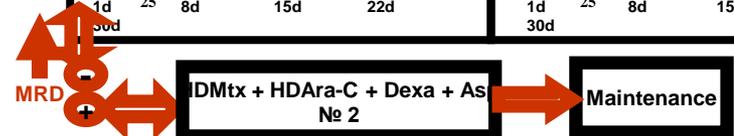
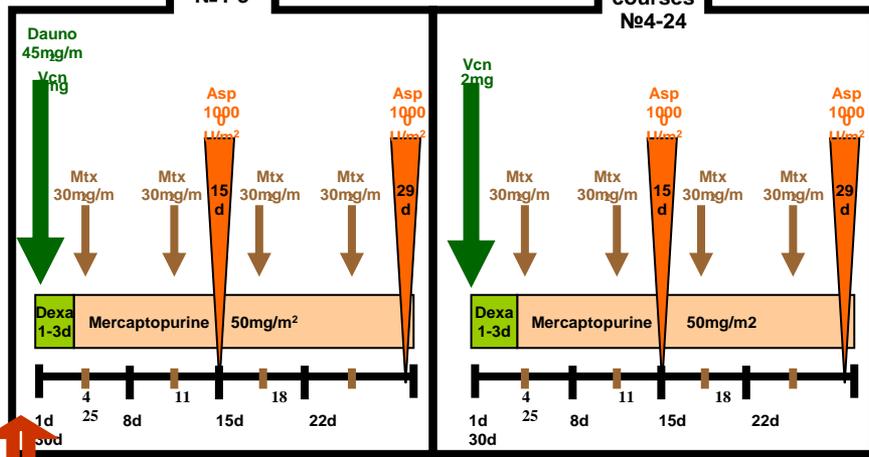
*подход, без
фенотипа и
факторов риска*

* Группа В
рака (CALGB);
* M.D. Andersen



Maintenance during 2 years

3 courses №1-3 21 courses №4-24



Спасибо за внимание