

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова

Кафедра факультетской терапии

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ**

Пособие для студентов IV, V, VI курсов, интернов,
клинических ординаторов и врачей

Санкт-Петербург
2004

Автор: д.м.н., профессор С.И.Моисеев

Рецензент: д.м.н., профессор Зарицкий А.Ю.

Утверждено на заседании ЦМК по терапии СПбГМУ имени академика
И.П.Павлова. Протокол № 53 от «18» октября 2004 г.

Острые лейкозы. Основные понятия и термины.

Острые лейкозы – гетерогенная группа клональных опухолевых заболеваний кроветворной ткани, характеризующаяся, прежде всего, неконтролируемой пролиферацией, нарушением дифференцировки и 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.

Представления об остром лейкозе как нозологической форме складывались в течение более 100 лет. Впервые термин лейкемии был предложен Р. Вирховым в 1856 для обозначения патологии, характеризующейся гепатоспленомегалией и изменением цвета и консистенции крови. Термин острая лейкемия предложен В. Эбштейном в 1889 году. В 1900 году впервые охарактеризован миелобласт, что послужило морфологической основой диагностики заболевания и последующей верификации основных его форм. С этого же времени начинается морфологическая детализация различных форм острого лейкоза, которая продолжалась семь десятилетий. В 1976 году на основе морфологической и цитохимической характеристики клеток костного мозга Франко-Американо-Британской рабочей группой была разработана FAB классификация острого лейкоза. В 1981, 1985, 1987 годах вносились дополнения в классификацию. Были уточнены критерии классифицирования острых лимфобластных лейкозов, диагностики острого мегакариобластного лейкоза и острого миелобластного лейкоза без созревания.

По мере совершенствования иммунологических и цитогенетических методов исследования, накопления клинических данных была разработана иммунологическая классификация острого лейкоза и МІС- классификации острых лейкозов, основанная на морфологических, иммунологических и цитогенетических критериях. Была выделена подгруппа бифенотипичных острых лейкозов.

В 1997 году рабочей группой специалистов ВОЗ была разработана новая классификация, которая выделила формы острых лейкозов, отличающиеся

определенным прогнозом, но и она, до сих пор, не вмещает в себя все многообразие форм заболевания.

Если четверть века назад большинство больных острыми лейкозами погибало в течение первых месяцев заболевания без достижения ремиссии, то в настоящее время от 10% до 80% больных (в зависимости от возраста, формы заболевания, группы риска) могут рассчитывать на длительную выживаемость и выздоровление. В связи с этим, важное клиническое значение имеет определение стадии заболевания и формулировка основных понятий, используемых для оценки эффективности лечения и выбора тактики терапии.

Первично-активная стадия острого лейкоза – промежуток времени между первыми клиническими проявлениями заболевания, установлением диагноза и достижением первой полной ремиссии. Эта стадия характеризуется увеличением числа бластных клеток в крови или костном мозге $\geq 20\%$, клиническими проявлениями болезни, связанными с замещением патологическим клоном нормальных ростков кроветворения, инфильтрацией опухолевыми клетками внутренних органов, опухолевой интоксикацией.

К полной клинико-гематологической ремиссии относят состояния, когда 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 $\geq 100 \text{ г/л}$. Как правило, в начале полной клинико-гематологической ремиссии в организме больного остается большое количество резидуальных (остаточных) лейкозных клеток (10^8 - 10^{10}), которые не выявляются обычными морфологическими методами исследования, но могут быть идентифицированы с помощью молекулярно-генетических и иммунологических методов. В связи с этим в настоящее время можно выделить стадию минимальной остаточной (резидуальной) болезни острого лейкоза. Постремиссионная терапия острых лейкозов, по сути дела направлена на полную элиминацию остаточных лейкозных клеток, то есть на лечение минимальной резидуальной болезни. Определение количества резидуальных клеток после этапов индукции и консолидации ремиссии используется в настоящее время в качестве прогностических критериев. При невозможности выявления лейкозных клеток с помощью цитогенетических и молекулярно-генетических методов исследования говорят о полной цитогенетической

или молекулярно-генетической ремиссии заболевания. При сохранении полной молекулярно-генетической ремиссии в течение 5 лет можно условно говорить о гематологической выздоровлении от острого лейкоза, так как через 5-7 лет после достижения ремиссии рецидивы заболевания бывают крайне редкими. Если в результате проведения стандартных курсов химиотерапии индукции ремиссии полная клинико-гематологическая ремиссия не достигается, то говорят о сохраняющейся первично-активной стадии заболевания и первичной химиорезистентности лейкозных клеток. При увеличении у больного острым лейкозом с ремиссией заболевания в костном мозге по данным миелограммы количества бластных клеток более 5%, можно думать о начинающемся рецидиве. С уверенностью говорить о рецидиве заболевания можно в тех случаях, когда количество бластных клеток в костном мозге более 20%, имеет место неоднократное обнаружение бластов в периферической крови, выявление внекостномозговых лейкемических очагов (поражение кожи, лимфоузлов, центральной нервной системы). Таким образом, рецидив заболевания может быть костномозговым и внекостномозговым. Если рецидив заболевания возникает после первой ремиссии, говорят о первом рецидиве заболевания, если после второй ремиссии, то говорят о втором рецидиве и так далее. При неэффективности многочисленных курсов химиотерапии, схем второй и третьей линии терапии, при развитии полиорганной недостаточности и неуклонной прогрессии опухолевого роста иногда можно выделить терминальную стадию острого лейкоза, подразумевая невозможность достижения ремиссии с помощью существующего на сегодняшний день арсенала методов лечения.

Для оценки эффективности того или иного метода лечения острого лейкоза на этапе индукции ремиссии используется определение частоты достижения полной ремиссии, резистентности, ранней смерти. На последующих этапах лечения определяют методом Kaplan-Meier общую выживаемость, бессобытийную и безрецидивную выживаемость, частоту и вероятность развития рецидива заболевания за определенный отрезок времени (например, за 3, 5, 10, 30 лет). При расчете общей выживаемости оценивается общее число больных, которым начато лечение и фактом выбытия считается смерть больного. При расчете бессобытийной выживаемости учитываются больные, которым полностью проведен курс индукции ремиссии и достигнута ремиссия заболевания, а фактом выбытия считается рецидив или смерть больного от любой причины. При расчете безрецидивной выживаемости учитываются больные, достигшие ремиссии, а фактом выбытия считается только рецидив. Таким образом, общая выживаемость отражает эффективность лечения на всех этапах

терапии, без учета достижения ремиссии, безрецидивная выживаемость – в большей степени на постремиссионном этапе. Учитывая тот факт, что не все больные острым лейкозом достигают ремиссии, а часть пациентов даже без достижения полной ремиссии при адекватной терапии поддержки может рассчитывать на довольно длительную выживаемость, оценка эффективности лечения должна проводиться комплексно, с использованием всех перечисленных выше критериев.

Эпидемиология. Острый лейкоз – довольно редкое заболевание и составляет лишь 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 немиелобластных и лимфобластных 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.

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 процесса транскрипции и продукции ряда ключевых белков-регуляторов. Хотя патогенез острых лейкозов во многом расшифрован, этиология заболевания окончательно не установлена. В качестве основных этиологических факторов в настоящее время рассматриваются несколько факторов:

1. Генетическая предрасположенность и хромосомная нестабильность. Имеется ряд сообщений о множественных случаях возникновения острых нелимфобластных и острых лимфобластных лейкозов в одной семье. Вероятность возникновения острого лейкоза у ближайших родственников выше, чем в общей популяции. Установлено, что 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.

2. Вирусы. Роль вирусов в развитии лейкозов доказана в отношении птиц и некоторых животных: в частности, приматов, коров. При этом в качестве этиологических факторов

рассматриваются РНК-ретровирусы и ДНК-вирусы. Прямое доказательство происхождения острого лейкоза у взрослых доказано лишь для Т-клеточного лейкоза или лимфомы, встречающегося у населения Японии и жителей Карибского бассейна, вызываемых HTLV-1 (human T-leukemia virus-1). Из ДНК-вирусов лишь вирус Эпштейн-Барра участвует в онкогенезе лимфомы Беркита и В-клеточного ОЛЛ и В-клеточных лимфом, ассоциированных с приобретенным иммунодефицитом. Доказанная возможность вмешательства в геном человека с помощью ретровирусов, аденовирусов и аденоассоциированных вирусов, продемонстрированная с помощью методов генотерапии, также указывает на возможность непосредственного участия вирусов в онко- и лейкозогенезе.

3. Ионизирующая радиация. Доказана связь между частотой встречаемости острого лейкоза и интенсивностью радиационного облучения. В настоящее время установлено, что высокодозная лучевая терапия онкологических больных в 5-10% случаев вызывает вторичные опухолевые заболевания, в том числе острые лейкозы.

4. Химиотерапия. В качестве серьезного этиологического фактора лейкозов в настоящее время рассматривается высокодозная химиотерапия, обладающая, как известно, мутагенным эффектом. К препаратам, относящимся к сильным мутагенам, относятся прокарбазин, хлорбутин, циклофосфамид, ломустин, тенипозид, этопозид. Частота развития вторичных лейкозов у взрослых через 2-10 лет после достижения ремиссии достигает от 5 до 15%.

5. Химические вещества. Бензол при длительном воздействии на организм может оказывать лейкемогенный эффект.

Перечисленные факторы в конечном итоге приводят к таким изменениям генома клетки, которые сопровождаются нарушением функции протоонкогенов, генов-супрессоров, образованием онкогенов, что приводит к злокачественной трансформации и преимущественной пролиферации определенного клона гемопоэтических клеток. На более поздних стадиях лейкозогенеза формируются вторичные опухолевые клоны.

Нарушение регуляции клеточного деления и созревания, связанное с изменением функции протоонкогенов при лейкозах, может происходить на нескольких уровнях: 1) межклеточное взаимодействие; 2) взаимодействие клеточных рецепторов с лигандами (сигнальными молекулами); 3) передача сигнала от клеточных рецепторов к эффекторным ферментным системам и циклинам; 4) регуляция транскрипции; 5)

регуляция клеточного цикла и супрессия опухолевого роста; б) регуляция запрограммированной смерти клетки, то есть апоптоза.

Хромосомные нарушения выявляются у 70-80% больных острыми лейкозами. У 20% больных выявляются точечные изменения генома, приводящие к изменению процессов транскрипции.

Некоторые генетические аномалии, приводящие к нарушению регуляции деления и дифференцировки клетки при острых лейкозах представлены в таблице 1.

Таблица 1

Уровень регуляции	Аберрация	Аберрантный ген	Ген-партнер	Тип лейкоза
Межклеточное взаимодействие	t(5;14)(q31;q32)	IL-3	нет	В-ОЛЛ
Передача сигнала от клеточных рецепторов к эффекторным ферментным системам	t(9;22)(q34;q11)	c-ABL	BCR	В-ОЛЛ, ОНЛЛ
Нарушение регуляции транскрипции	t(1;7)(p34;q34)	LCK	TCR β	Т-ОЛЛ
	t(4;11)(q21;q23)	MLL	AF4	про-В-ОЛЛ
	t(9;11)(p22;q23)		AF9	ОНЛЛ-М5
	t(8;21)(q22;q22)	CBFA2	ETO	ОНЛЛ-М2
	t(12;21)(p13;q22)		ETV6	ОЛЛ у детей
	inv(16)(p13;q22), t(16;16)	CBFB	MYH11	ОНЛЛ-М4Эо
	t(11;14)(p13;q11)	LMO2	TCR α/δ	Т-ОЛЛ
	t(11;14)(p15;q11)	LM01		
	t(15;17)(q22;q11)	PML	RAR α	ОНЛЛ-М3
	t(12;21)(p13;q22)	ETV6	CBFA2	ОЛЛ у детей
	t(1;19)(q23;p13)	E2A	PBX1	пре-В-ОЛЛ
	del(1p32)	TAL-1	SIL	Т-ОЛЛ
	t(8;14)(q24;q11)	c-MYC		Т-ОЛЛ
Регуляция клеточного цикла и супрессия опухолевого роста	точечные мутации/ делеции 17p11	p53		ОЛЛ, ОНЛЛ
	точечные мутации/ делеции 9p21	CDKN2		ОЛЛ

Повреждения генома лейкозных клеток в основном представляют собой реаранжировку (перестройку) протоонкогенов, а также делеции или точечные мутации протоонкогенов и генов-супрессоров. Возможна также амплификация, то есть множественное копирование протоонкогенов, что чаще имеет место при солидных опухолях. Выделяют два основных механизма нарушения функции протоонкогенов в

лейкозных клетках: 1) Генетические перестройки, сопровождающиеся структурными изменениями протоонкогена с формированием гибридных (химерных) генов. В результате таких aberrаций происходят качественные изменения белков, приобретающих онкогенную активность. 2) Генетические перестройки, сопровождающиеся переносом протоонкогена в область генов иммуноглобулина (Ig) или В-клеточных рецепторов (BCR) и генов рецепторов Т-лимфоцитов (TCR). Данные aberrации, характерные для зрелых В- и Т-клеточных ОЛЛ, ведут к состыковке кодирующих последовательностей протоонкогена и сильных промоторов генов TCR или Ig, что приводит к количественным изменениям в экспрессии протоонкогенов.

Диагностика острых лейкозов.

Учитывая неспецифичность клинических проявлений острого лейкоза диагностика заболевания основана на поэтапном применении комплекса лабораторно-инструментальных исследований. Первый этап диагностики - установление самого факта наличия у больного острого лейкоза с помощью цитологического исследования мазков крови и костного мозга. При обнаружении в мазках крови или костного мозга $\geq 20\%$ бластных клеток можно предположить наличие у больного острого лейкоза. Дифференциальный диагноз проводится с заболеваниями и состояниями, сопровождающимися увеличением бластных клеток в крови и/или костном мозге. Для подтверждения диагноза острого лейкоза исключаются бластный криз хронического миелолейкоза, лимфобластная лимфома, миелодиспластический синдром лейкоидные реакции.

Второй этап диагностики – разделение острых лейкозов на две группы: острые нелимфобластные лейкозы и острые лимфобластные лейкозы. С этой целью кроме цитологического осуществляется цитохимическое и иммунологическое исследование образцов костного мозга.

Третий этап диагностики – подразделение острых лейкозов на формы, характеризующиеся определенным прогнозом и особенностями терапии. Для этого наряду с вышперечисленными методами исследования используются также цитогенетические, молекулярно-генетические, иммуногистохимические и некоторые другие методики. Комплекс методов, используемых в процессе диагностики острых лейкозов, представлен в таблице 2.

Таблица 2
Методы исследований при острых лейкозах

Методы исследования	
Морфологические	1. световая микроскопия мазков крови и костного мозга 2. гистологическое исследование костного мозга
Цитохимические	1. световая микроскопия 2. ультраструктурная цитохимия
Иммунологические (изучение клеточных маркеров)	1. проточная цитометрия 2. флюоресцентная микроскопия 3. иммуноцитохимия с фиксацией клеток на стекле 4. иммуногистохимическое исследование костного мозга
Цитогенетические	метод бандирования хромосом
Молекулярно-генетические	1. флюоресцентная <i>in situ</i> гибридизация (FISH) 2. полимеразная цепная реакция (ПЦР) 3. секвенирование (определение последовательности реаранжировки генов иммуноглобулина и рецептора Т-лимфоцитов, исследование точечных мутаций и микроделеций в генах)
Дополнительные	1. определение лактатдегидрогеназы в сыворотке крови 2. определение Р-гликопротеина, экспрессии гена множественной лекарственной резистентности MDR1, мутации FLT3
Инструментальные	1. рентгенологические 2. ультразвуковые 3. ядерномагнитнорезонансная томография

Световая микроскопия мазков крови и костного мозга, отпечатков гистологических препаратов костного мозга остается основным методом диагностики острого лейкоза. Обнаружение в мазках крови и/или костного мозга $\geq 20\%$ бластных клеток является основанием для установления диагноза.

Цитохимические исследования мазков костного мозга позволяют идентифицировать острый лимфобластный лейкоз и М1-М6 варианты острых нелимфобластных лейкозов. Для ОЛЛ характерна положительная PAS- реакция в виде крупных гранул и блоков. Для ОНЛЛ - положительная реакция на миелопероксидазу и Судан В. Цитохимическая характеристика и морфологические критерии диагностики различных вариантов ОНЛЛ представлены в таблице 3.

Картина периферической крови у больных острым лейкозом вариабельна. В дебюте заболевания в периферической крови может наблюдаться снижение уровня гемоглобина и числа эритроцитов, тромбоцитопения (редко тромбоцитоз), лейкопения или гиперлейкоцитоз, нейтропения, сдвиг лейкоцитарной формулы до промиелоцитов

или бластов. Часто в лейкоцитарной формуле имеет место провал между молодыми (бластными клетками) и зрелыми гранулоцитарными клетками.

Гистологические методы исследования имеют принципиальное значение при так называемом “сухом” костном мозге, когда получить пунктат и оценить морфологию костного мозга не удастся. Такая ситуация встречается в 10% случаев. В этом случае проводится цитологическое исследование отпечатка трепаната костного мозга, а гистологический и иммуногистохимический анализ позволяет с определенной точностью установить диагноз острого лейкоза. Следует отметить, что в ряде случаев гистологическая картина может быть смазана, что требует проведения дифференциального диагноза с бластным кризом хронического миелолейкоза, лимфобластной лимфомой и миелодиспластическим синдромом. Гистологический метод позволяет также установить или подтвердить предположение о мегакариобластном лейкозе, характеризующимся миелофиброзом, увеличением ретикулиновых волокон, увеличением бластных клеток на фоне повышенного числа зрелых или атипичных мегакариоцитов. Особенно точен для диагностики М7 варианта ОНЛЛ метод иммуногистохимии.

Ультраструктурная цитохимия позволяет определять на ранних стадиях дифференцировки бластных клеток миелопероксидазу в миелобластах и мегакариобластах и диагностировать М0 и М7 варианты ОНЛЛ. Использование этого метода доказало, что в 80% случаев при острых недифференцированных лейкозах бластные клетки содержат гранулы миелопероксидазы, что позволяет относить их миелоидным формам.

Имунофенотипирование бластных клеток, особенно при использовании проточного цитометра, позволяет осуществить подразделение клеток на лимфобласты и миелобласты, идентифицировать М0, М6, М7 варианты ОНЛЛ, верифицировать формы ОЛЛ, диагностировать бифенотипичный острый лейкоз. Одновременное использование 3-х или 4-х красящих меток позволяет выявлять экспрессию на бластной клетке определенной комбинации кластеров дифференцировки (CD), что в последующем позволяет отслеживать эти клетки для диагностики резидуальной болезни. Иммунологическая классификация острых лимфобластных лейкозов представлена в таблице 5. Иммунофенотипические характеристики различных форм острых нелимфобластных лейкозов представлены в таблице 6.

Цитогенетические методы исследования являются необходимыми для подтверждения диагностики некоторых форм острых лейкозов (например,

гипогранулярной формы острого промиелоцитарного лейкоза) и определения прогноза и полноты ремиссии. Хромосомные нарушения диагностируются у 80% больных ОЛ. Основные цитогенетические изменения, встречающиеся при острых лейкозах, представлены в таблице 10.

Молекулярно-биологические методы в клинической практике используются для выявления некоторых типов транслокаций, не выявляемых методом бандирования хромосом, идентификации ключевых генов, вовлеченных в патогенез острого лейкоза, а также рассматриваются как основные методы верификации полного выздоровления и контроля за течением резидуальной болезни.

Определение лактатдегидрогеназы, Р-гликопротеина, гена множественной лекарственной резистентности (MDR1 гена), FLT3 мутации у больных острыми лейкозами в настоящее время проводится для выделения группы высокого риска.

Классификация острых лейкозов.

FAB (French-American-British) классификация, основанная на цитологической характеристике миелограммы, остается наиболее используемой для верификации основных форм острых нелимфобластных лейкозов (ОНЛЛ) (таблица 3).

Таблица 3

Морфологическая (FAB) классификация ОНЛЛ

Вариант ОНЛЛ	Морфологические критерии (по данным миелограммы)	Цитохимические характеристики	
		МПО, Суд.В	НЭ
М0 Острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой	≥ 30% миелобластов без гранул Палочки Ауэра (-).	-	-
М1 Острый миелобластный лейкоз без созревания	≥ 30% миелобластов с отсутствием или скудными гранулами, <10% созревающих гранулоцитарных клеток. Палочки Ауэра (±)	+	-
М2 Острый миелобластный лейкоз с созреванием	≥30% миелобластов с гранулами, ≥10% промиелоцитов или созревающих гранулоцитарных клеток. < 20% моноцитов. Палочки Ауэра (+)	++	-
М3 Острый промиелоцитарный лейкоз	≥30% миелобластов и промиелоцитов, <10% созревающих гранулоцитарных клеток. Палочки Ауэра (++)	+++	-

М4 Острый миеломоноцитарный 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 монобластный лейкоз с дифференцировкой	> 80% моноцитарных клеток с преобладанием промоноцитов и моноцитов. Палочки Ауэра (±)	±	+++
М6 Острая эритролейкемия	Миелобласты > 30% от незритроидных клеток. Эритроидные предшественники с мегалобластами > 50%. Палочки Ауэра (+) в эритроидных предшественниках	-	-
М7 Острый мегакариобластный лейкоз	Бласты с «лимфоидной» морфологией и отшнуровкой цитоплазмы, мегакариобласты > 30%, диспластические мегакариоциты. Палочки Ауэра (-)	-	-

МПО- миелопероксидаза, Суд.В.- судан черный, НЭ – неспецифическая эстераза.

* - М0-М7 варианты ОНЛЛ по FAB-классификации полностью вошли в группу не категоризованных ОНЛЛ классификации ВОЗ 1997 года. При этом диагностически значимым рассматривается уровень бластных клеток не 30%, а 20%.

При остром миелобластном лейкозе с минимальной дифференцировкой (М0) – миелобласты не содержат гранул, палочек Ауэра и не имеют отчетливых морфологических и цитохимических характеристик, позволяющих их идентифицировать. Миелопероксидаза выявляется только методами ультрацитохимии или с помощью моноклональных антител. Критерием для диагностики данной формы является обнаружение в менее чем 3% бластов МПО, Суд.В. или в более чем 20% клеток обнаружение экспрессии миелоидных маркеров (CD13+,CD14+,CD33+) без экспрессии лимфоидных маркеров. В настоящее время установлено, что небольшое число бластов может нести лимфоидные маркеры (TdT+). Миелобласты часто экспрессируют CD34 +. Специфические для этой формы ОНЛЛ цитогенетические изменения отсутствуют, но часто имеют место комплексные поломки, изменения 5 или 7 хромосомы, трисомия 8 или 13 хромосомы. ОНЛЛ-М0 чаще встречается у пожилых

(медиана возраста – 60 лет) и при вторичных формах ОНЛЛ. М0 вариант встречается в 3% случаев.

Острый миелобластный лейкоз без созревания (М1) характеризуется резким снижением созревающих форм клеток гранулоцитарного ряда (< 10% промиелоцитов и более зрелых гранулоцитов) и значительным увеличением миелобластов (> 90%). ОНЛЛ-М1 встречается в 10-20% случаев ОНЛЛ, чаще у взрослых, чем у детей (медиана возраста – 45-50 лет). Данную форму ОНЛЛ необходимо прежде всего отдифференцировать от ОЛЛ-L2, М5а, М7, острого базофильного лейкоза. Не менее 3% бластов должны быть МПО+ и Суд.В.+ и в более чем 20% клеток экспрессия миелоидных маркеров (CD13+, CD14+, CD33+).

Острый миелобластный лейкоз с созреванием (М2) составляет 25-30% от всех ОНЛЛ. Бласты морфологически и цитохимически типично миелоидные. Часто имеет место эозинофилия. В 35-40% случаев встречается типичная транслокация t(8;21)(q22;q22), характеризующаяся благоприятным прогнозом, как у взрослых, так и у детей. При иммунофенотипировании наряду с миелоидными маркерами часто имеет место экспрессия CD56+ и реже CD19+. При наличии экспрессии CD34+ как правило имеет место коэкспрессия CD56+ и CD19+.

Острый промиелоцитарный лейкоз (М3) составляет 5-10% от всех ОНЛЛ и встречается чаще у молодых. Медиана возраста больных М3 вариантом ОНЛЛ составляет 30-38 лет, хотя иногда заболевание встречается в возрасте моложе 10 лет и старше 50 лет. Гипергранулярная форма острого промиелоцитарного лейкоза диагностируется уже при световой микроскопии мазков костного мозга. Диагноз подтверждается цитохимическим исследованием. При ОНЛЛ-М3 в 95% случаев встречается характерная транслокация t(15;17). В случае обнаружения данной транслокации диагноз острого промиелоцитарного лейкоза не должен вызывать сомнений. Цитогенетическое исследование помогает диагностировать заболевание при микро- или гипогранулярной форме ОНЛЛ-М3v. При гипогранулярной форме промиелоцитарного лейкоза, встречающейся в 20% случаев, отсутствуют гипергранулярные промиелоциты и бластные клетки могут быть без гранул, диагноз обязательно должен подтверждаться цитогенетическими и молекулярно-генетическими методами исследования. При гипогранулярной форме острого промиелоцитарного лейкоза наряду с миелоидными маркерами лейкозные клетки часто экспрессируют CD2+ и никогда не экспрессируют HLA-DR.

Острый миеломоноцитарный лейкоз (М4) составляет 5-30% от всех ОНЛЛ. Медиана возраста больных – 40-45 лет. Морфологические и цитохимические критерии как правило позволяют верифицировать данную форму острого лейкоза. При иммунофенотипировании наряду с миелоидными маркерами часто встречается экспрессия CD2+ и HLA-DR+. Характерных цитогенетических форм нет. Только при М4 с эозинофилией (М4э) характерны инверсии и транслокации с вовлечением 16 хромосомы. При М4э выраженность цитохимической реакции на НЭ + или ±.

Острые монобластные лейкозы (М5а и М5в) составляют 2-10% от всех ОНЛЛ. Больные острым монобластным лейкозом без дифференцировки (М5а) чаще молодого возраста. 75% всех больных с ОНЛЛ- М5а моложе 25 лет. Острый монобластный лейкоз с дифференцировкой (М5в) встречается с одинаковой частотой в любом возрасте. При М5 вариантах ОНЛЛ диагностическое значение имеет полное подавление неспецифической эстеразы фторидом натрия. Монобласты могут быть идентифицированы иммунофенотипически: антителами к лизоциму и КР-1 (CD68+).

Острая эритролейкемия (М6) встречается менее чем в 5% случаев ОНЛЛ. Встречается чаще у лиц старше 50 лет. Для диагноза обычно достаточно морфологических критериев. При М6 (реже М7) варианте ОНЛЛ бывает положительной PAS реакция, что в ряде случаев позволяет видеть палочки Ауэра в эритроидных предшественниках. При иммунофенотипировании М6 варианта ОНЛЛ используют моноклональные антитела к гликофору А.

Острый мегакариобластный лейкоз (М7) составляет 3-10% от всех ОНЛЛ. Морфологически бластные клетки выглядят как ОНЛЛ-М1 или ОЛЛ-L2. При М6 и М7 вариантах ОНЛЛ иногда может быть слабо выраженная положительная (±) реакция на НЭ, что не имеет диагностической ценности. При М7 варианте может быть ± реакция на ХАЭ, что также не имеет диагностической ценности. М7 вариант ОНЛЛ диагностируется методом иммунофенотипирования, позволяющий выявлять тромбоцитарные кластеры дифференцировки (CD41, CD42в, CD61) на бластных клетках.

FAB классификация ОЛЛ (таблица 4) в настоящее время практически не используется в клинической практике в связи с отсутствием ее прогностической значимости. Прогностическую значимость имеет линейность и степень дифференцировки лимфобластов, то есть их иммунофенотипическая особенность (таблица 5).

Таблица 4

Морфологическая (FAB) классификация ОЛЛ

Признаки	L1 вариант	L2 вариант	L3 вариант
Размер клетки	Маленький	клетки крупные, гетерогенные	клетки крупные, гомогенные
Количество цитоплазмы	Скудное	среднее или выраженное	среднее или выраженное
Нуклеолы	Незаметные	заметные, бросающиеся в глаза	имеются, могут быть хорошо заметными
Цитоплазматические вакуоли	Вариабельные	вариабельные	заметные, бросающиеся в глаза

Таблица 5

Имунофенотипическая классификация острых лимфобластных лейкозов

Вариант ОЛЛ	Характерные маркеры
Ранний пре-В	CD10-, CD19+, cIg-, sIg-, cCD79a, cCD22
Пре-В	CD10+, CD19+, cIg+, sIg-
В	CD10+, CD19+, cIg-, sIg+
Пре-Т	CD7+, cCD3+
Т	CD1+, CD3+, CD4+, CD7+, CD8+

c- цитоплазматический, s- поверхностный, мембранный

Для диагностики В-линейного ОЛЛ необходимо выявить на бластной клетке по крайней мере 2 В-антигена: CD79a, CD19, CD22; для диагностики Т-линейного ОЛЛ – CD3, TdT. TdT антиген экспрессирован на всех лимфобластах за исключением В-ОЛЛ. Ранний пре-В вариант ОЛЛ в литературе иногда называют про-В, пре-пре-В, “null” вариант ОЛЛ. Некоторые авторы дополнительно выделяют Common вариант В-линейного ОЛЛ со следующими иммунофенотипическими характеристиками: CD10+, CD19+, cIg-, sIg-. В группе Т-линейных ОЛЛ некоторые авторы (EGIL group – Европейская группа по изучению лейкозов) выделяют 4 подгруппы: про-Т или Т I (CD7+, cCD3+), пре-Т или Т II (CD2+ или CD5+ или CD8+), кортикальные Т-ОЛЛ или Т III (CD1a+), зрелые Т-ОЛЛ или Т IV (sCD3+) с разделением на 2 варианта : TCR α/β или γ/δ. Наиболее информативным для диагностики миелоидных острых лейкозов является обнаружение цитоплазматической миелопероксидазы (сМРО) и CD117+(c-kit).

Таблица 6

Иммунофенотипические характеристики бластных клеток при различных формах острых нелимфобластных лейкозов по FAB классификации

CD	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
CD13	+	+	+	+	+	±	±	±
CD33	+	+	+	+	+	±	±	±
HLA-DR	+	+	+	-	+	+	±	±
CD64	±	±	±	±	+	+	-	-
CD14	-	-	-	-	±	±	-	-
CD36	±	±	±	-	+	+	+	+
CD71	±	±	±	±	±	±	+	±
CD41	-	-	-	-	-	-	-	+
CD61	-	-	-	-	-	-	-	+
Глико-форинА	-	-	-	-	-	-	+	-
МРО	+	+	+	+	+	+	±	±

МРО- миелопероксидаза. При M0 и M1 возможна экспрессия некоторых лимфоидных маркеров, CD7±, TdT±. При M2 и M2 с базофилией может быть экспрессия CD19. При M3 и M4 с эозинофилией может быть экспрессия CD2. При M4 и M5 возможна экспрессия CD4.

В ряде случаев бластные клетки несут маркеры как миелоидных так и лимфоидных клеток. В этом случае можно говорить о бифенотипичном остром лейкозе. Критерии диагностики бифенотипичных лейкозов представлены в таблице 7.

Таблица 7

Иммунофенотипические критерии диагностики бифенотипичных острых лейкозов

Коэффициент	В-линейные маркеры	Т-линейные маркеры	Миелоидные маркеры
2	CD79a+, cIg+, cCD22+	CD3(c/s), TCRα/β+, TCRγ/δ+	МРО+
1	CD19+, CD10+, CD20+	CD2+, CD5+, CD8+, CD4+	CD117(c-kit)+, CD13+, CD33+, sCD65+

0,5	TdT+, CD24+	TdT+, CD7+, CD1a+	CD14+, CD15+, CD64+
-----	-------------	----------------------	---------------------

Бифенотипичный острый лейкоз диагностируется при экспрессии более чем на 2 балла миелоидных и лимфоидных маркеров

С 1997 года получила распространение ВОЗ классификация острых лейкозов, которая построена на выделении подгрупп заболевания на основе их клонального происхождения и прогностической значимости (таблицы 8 и 9). Данная классификация предусматривает постановку диагноза острого лейкоза при обнаружении не менее 20% бластов в крови или костном мозге. Подгруппа острых миелоидных лейкозов с характерными цитогенетическими нарушениями составляет около 30% всех ОМЛ. Как правило, эти острые лейкозы не являются вторичными и ассоциированы с характерной морфологией костного мозга и хорошим прогнозом. Транслокации с вовлечением 11q23, как правило, встречаются при М4 и М5 вариантах ОНЛЛ и прогноз заболевания, как правило, неблагоприятный. Острые миелоидные лейкозы с мультилинейной дисплазией могут быть *de novo* и вторичными, связанными с предшествующим миелодиспластическим синдромом или проводимым ранее лечением цитостатическими препаратами или лучевой нагрузкой. Эта группа ОМЛ характеризуется плохим прогнозом даже при наличии прогностически благоприятных цитогенетических вариантах. В подгруппе никак не категоризованных ОМЛ первые 8 вариантов соответствуют М0-М7 вариантам ОНЛЛ по FAB классификации. Кроме этого, в эту подгруппу ОМЛ включены острый базофильный лейкоз, острый панмиелоз с миелофиброзом и миелоидная саркома. Острый базофильный лейкоз соответствует по FAB классификации М1, М2, М4 вариантам и характеризуется базофильными включениями в цитоплазму миелобластов, определенными цитогенетическими нарушениями и плохим прогнозом. Острый панмиелоз с миелофиброзом составляет 1-2% всех ОНЛЛ и объединяет в одну группу острый миелофиброз, злокачественный миелосклероз, миелодисплазию с миелофиброзом. Саркоматозная пролиферация миелобластов, которая может носить локальный характер в виде мягкотканного очага, охарактеризована как миелоидная саркома. Прогноз при этой форме также плохой. Ряд авторов предлагают включить в эту подгруппу миелоидных лейкозов бифенотипичные лейкозы.

Таблица 8

Классификация ВОЗ острых нелимфобластных (миелоидных) лейкозов

<p>ОМЛ с характерными цитогенетическими транслокациями</p> <ul style="list-style-type: none"> - ОМЛ с t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO) - Острый промиелоцитарный лейкоз (ОМЛ с t(15;17)(q22;q12), (PML/RARα) и вариантный - ОМЛ с патологической костномозговой эозинофилией (inv(16)(p13q22) или t(16;16)(p13;q22), CBFβ/MYX11X) - ОМЛ с 11q23 (MLL) дефектами
<p>ОМЛ с мультилинейной дисплазией</p> <p>с предшествующим миелодиспластическим синдромом или миелодисплазий с миелопрлиферацией</p> <p>без предшествующего миелодиспластического синдрома, но с диспластическими изменениями $\geq 50\%$ клеток в 2-х и более миелоидных линиях</p> <p>Вторичные ОМЛ и миелодиспластический синдром, связанные с проводимым ранее лечением:</p> <p>алкилирующими препаратами или облучением</p> <p>ингибиторами топоизомеразы II (могут быть лимфоидными)</p> <p>другими препаратами</p>
<p>ОМЛ, никак более не категоризованные</p> <ul style="list-style-type: none"> ОМЛ с минимальной дифференцировкой ОМЛ без созревания ОМЛ с созреванием Острый миеломоноцитарный лейкоз Острый монобластный/моноцитарный лейкоз Острый эритроидный лейкоз (эритроидно/миелоидный и чистая эритролейкемия) Острый мегакариобластный лейкоз Острый базофильный лейкоз Острый панмиелоз с миелофиброзом Миелоидная саркома

* - вариант ОМЛ «чистая эритролейкемия» в качестве критерия диагноза предусматривает обнаружение в костном мозге $\geq 80\%$ эритроидных предшественников по отношению ко всем костномозговым клеткам в независимости от количества миелобластов.

Таблица 9

Классификация ВОЗ острых лимфобластных лейкозов

<p>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/CBFα</p>
<p>Острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток</p>
<p>Острый лейкоз Бёркита</p>
<p>дополнение: В-лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественников В-клеток (острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток) Лимфома Бёркита/лейкоз Бёркита Т-лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественников Т-клеток (Острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток)</p>

ВОЗ классификация острых лимфобластных лейкозов предусматривает выделение 3-х основных групп: острый лейкоз/лимфома Беркита, острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток и острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток. Первый вариант ОЛЛ требует проведения специфического лечения, чем и определяется прогноз заболевания. Выделение подгрупп ОЛЛ в зависимости от степени зрелости и иммунофенотипических характеристик лимфобластов данная классификация не предусматривает. В группе В-линейных ОЛЛ выделяются 4 формы с характерными цитогенетическими изменениями. При невозможности разграничения лимфобластной лимфомы и острого лимфобластного лейкоза допускается использовать для формулировки диагноза термины острый лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественников В-клеток или острый лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественников Т-клеток.

Безусловно, представленные выше классификации острых лейкозов не отражают все многообразие патогенетических форм острых лейкозов. Если в качестве основы классифицирования острых лейкозов использовать их клональное происхождение, то

количество форм заболевания будет огромным. Наиболее частые хромосомные нарушения, лежащие в основе острого лейкоза и соответствующие определенным его формам представлены в таблице 10.

Таблица 10

Хромосомные нарушения при острых лейкозах

Наиболее часто встречающиеся хромосомные нарушения	Вовлечение генов	Соответствие форме острого лейкоза
-5, -7, del(5q), del (7q),+11,+13 t(9;22)(q34;q11) t(1;11)(p32;q23)	ABL; BCR AF1p;MLL	ОНЛЛ М0
-5, -7, del(5q),del (7q),+8, +11 t(9;22)(q34;q11) t(12;22)(p13;q11) t(1;7)(p10;q10)	MLL ABL; BCR TEL, MNI	ОНЛЛ М1
t(8;21)(q22;q22) del7(q), t(9;22)(q34;q11) +11 t(11;17)(q23;q25) t(7;11)(p15;p15) t(7;11)(p13;q13) t(1;7)(p10;q10) t(16;21)(p11;22) +4	AML1/ ETO ABL; BCR MLL MLL, AF17 HOXA9,NUP98	ОНЛЛ М2
t(6;9)(p23;q34)	DEK; CAN	ОНЛЛ М2 с базофилией
t(15;17)(q24;q21), t(15;17)(q22;q12) t(11;17)(q23;q21-q25) t(5;17)(q35;q12)	PML ; RARA PLZF; RARA NPM;RARA	ОНЛЛ М3, М3v
11q23, +8, +21, t(6;9)(p23;q34) t(1;11)(q21;p23) t(11;16)(q23;p13) t(11;17)(q23;q25) t(11;19)(q23;p13) t(12;22)(p13;q11) t(6;11)(q27;q23) t(1;3)(p36;q31)	MLL DEK CAN AF1q MLL MLL CBP MLL, AF17 MLL, ENL, ELL TEL, MNI AF6, MLL	ОНЛЛ М4
inv(16)(p13;q22), t(16;16)(p13;q22), +22	MYH11 CBFB	ОНЛЛ М4 с эозинофилией
t(6;9)(p23;q34)	DEC;CAN	ОНЛЛ М4 с базофилией
t/del(11)(q23), +8 t(1;11)(q21;p23) t(10;11)(p11-15;q13-23) t(11;16)(q23;p13)	MLL AF1q MLL AF10,MLL MLL CBP	ОНЛЛ М5

t(11;17)(q23;q25) t(11;19)(q23;p13) t(8;16)(p11;p13) t(6;11)(q27;q23)	MLL, AF17 MLL, ENL, ELL AF6,MLL	
t(9;11)(p22;q23), t(8;16)(p11;p13)	AF9; MLL MOZ; CBP	ОНЛЛ М5а ОНЛЛ М5 с фагоцитозом эритроцитов
-7,del7,-5,del5,+9,del(20)(q11), t(3;3)/inv(3)(q21;q26) t(3;5)(q25;q34)	EV11;ribophorin MLF1;NPM	ОНЛЛ М6
трисомия 21 t(12;22)(p13;q11) t(1;22)(p13;q13)	TEL, MNI	ОНЛЛ М7
t(16;22)(p11;q22) t(3;21)(q26;q22)	FUS, ERG EV11,MDS1 или EAP;AML1	ОНЛЛ М0-М7
t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p12;q24) t(8;22)(q24;q11) t(9;22)(q34;q11)	MYC; IGH IGK; MYC IGL; MYC ABL; BCR	В-ОЛЛ
t(1;19)(q23;p13) t(17;19)(q22;p13) t(4;11)(q21;q23) t(9;22)(q34;q11) t/dic(9;12)(q34;p13)	PBX1; E2A HLF; E2A MLL; AF4 ABL; BCR ETV6;ABL	пре-В-ОЛЛ
t(4;11)(q21;q23) гипердиплоидия, 11q23	MLL; AF4 MLL	пре-пре-В-ОЛЛ
der(19), t(1;19)(q23;p13) 6q-, 9p-, t(9;22)(q34;q11), гипердиплоидия t/dic(9;12)(q34;p13)	PBX1; E2A MYB ABL; BCR ETV6;ABL	common-ОЛЛ
t(12;21)(p13;q22) t(11;19)(q23;q22) t(5;14)(q31;q32)	TEL AML1 MLL ENL или MLL ELL IL3 IgH	В-линейные ОЛЛ
t(1;14)(p32-34;q11) t(8;14)(q24;q11), t(10;14)(q24;q11) t(11;14)(p13;q11) 6q-,9p-	TAL1;TCRD MYC;TCRD HOX11;TCRD RBTN1;TCR MYB	Т-ОЛЛ
14q11,14q23	TCR-CAIG-VH	пре-Т-ОЛЛ
t(7;19)(q32-6;p13) t(7;11)(p13;q32-6) t(7;10)(q32-6;q24) del(1p32) t(1;7)(p32;q32-6) t(1;7)(q34;q32-6)	TCR LYLI TTG TCRB TCRB HOX11 TAL1 TAL1 TCRB LCK TCRB	Т-линейные ОЛЛ

t(7;9)(q32-6;q32)	TCRB TAL2	
t(7;9)(q32-6;q34)	TCRB TAN1	
t(11;19)(q23;p13) t/del(11q23)	MLL, ENL, ELL MLL	бифенотипичные острые лейкозы

ОНЛЛ – острые нелимфобластные лейкозы, M0-M7 – варианты острых нелимфобластных лейкозов по FAB-классификации, ОЛЛ – острые лимфобластные лейкозы

Клинические симптомы и синдромы при острых лейкозах.

Клиническая симптоматика острого лейкоза обычно неспецифична, вариабельна и связана с уменьшением продукции нормальных гемопоэтических клеток и поражением лейкозными клетками других органов. В связи с этим основными синдромами при острых лейкозах являются: синдром интоксикации, анемический, геморрагический синдромы, инфекции, синдромы, связанные с поражением и нарушением функции каких-либо внутренних органов.

Слабость, потливость, субфебрилитет, познабливание больные обычно объясняют вирусными респираторными инфекциями. Боли в костях или суставах могут иметь место у 25-79% больных. Повышение температуры без явных признаков инфекции имеют 50-70% больных. Снижение массы тела имеет место у 20-66% пациентов.

Геморрагические высыпания в виде петехий и экхимозов на коже и повышенная кровоточивость встречаются у половины пациентов и имеют место, как правило, на фоне снижения числа тромбоцитов в крови меньше $50 \times 10^9/\text{л}$. Наиболее опасны и выражены геморрагические осложнения у больных острым промиелоцитарным лейкозом, что обусловлено высокой частотой развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Инфекции диагностируются только у 10-20% больных и могут быть бактериальными, грибковыми, вирусными, системными и локализованными. Сочетание инфекционных осложнений с выраженным гиперлейкоцитозом (встречается у половины больных), лейкопенией (встречается примерно у 30% больных с острым промиелоцитарным лейкозом), нейтропенией, тромбоцитопенией, анемией может навести на мысль о гематологическом заболевании. Нормохромная анемия встречается в 50-80% случаев и проявляется бледностью кожных покровов, утомляемостью. При выраженной анемии могут появиться сердечно-сосудистые расстройства, особенно у пожилых больных. Гепатоспленомегалия встречается в 50% случаев при остром

нелимфобластном лейкозе и 75% случаев при острых лимфобластных лейкозах. Увеличение периферических лимфоузлов встречается в 75% случаев при острых лимфобластных лейкозах и значительно реже при острых нелимфобластных лейкозах. В ряде случаев при отсутствии увеличенных периферических лимфоузлов с помощью инструментальных методов исследования (УЗИ, рентгенография легких, компьютерная томография) может быть обнаружено изолированное увеличение внутрибрюшных и внутригрудных лимфоузлов.

Специфическое поражение кожи, проявляющееся в виде уплотнений, узелков, пятнистой сыпи встречается в 10% случаев и характерны для миеломоно- или монобластных лейкозов, хотя могут встречаться и при других формах заболевания. Гингивиты, гиперплазия слизистой рта и желудочно-кишечного тракта за счет специфической инфильтрации часто встречаются при острых монобластных лейкозах.

Специфическое поражение центральной нервной системы (нейролейкоз) при остром нелимфобластном лейкозе встречаются в 5% случаев, преимущественно при монобластном лейкозе (3-22%), в 15-20% случаев при остром лимфобластном лейкозе, в 25% случаев при миеломонобластном лейкозе с повышенным количеством эозинофилов и инверсией 16 хромосомы. Нейролейкоз у половины больных клинически не проявляется и выявляется только при морфологическом исследовании осадка ликвора, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии. У половины больных могут быть симптомы, обусловленные повышенным внутричерепным давлением: головная боль, тошнота, рвота, сонливость, а также поражением 2, 3, 4, 6, 7 пары черепных нервов.

Метаболические и электролитные нарушения характерны для острого лейкоза. Гиперурикемия и гиперуринемия встречаются у большинства больных, что создает риск поражения почек с отложением в них уратных кристаллов. При УЗИ почек у 10% больных отмечается увеличение их размеров, что связывают со специфической инфильтрацией их паренхимы. Гиперкалиемия может иметь место на фоне повышенного клеточного распада. Чаще при острых лейкозах, особенно при миеломоно- и монобластных лейкозах, имеет место гипокалиемия, что связывают с специфическим поражением клеток почечных канальцев лизоцимом и мурамидазой. Довольно часто имеет место гиперкальциемия, причина которой неизвестна. У большинства больных ОЛЛ с гиперлейкоцитозом и у части больных с ОНЛЛ-М7 отмечается увеличение лактатдегидрогеназы.

При остром лимфобластном лейкозе у мальчиков в 10-25% случаев наблюдается специфическое поражение яичек, проявляющееся их увеличением, отеком, болезненностью.

Респираторные расстройства у больных острым лейкозом могут быть обусловлены лейкостазом в легочных капиллярах на фоне гиперлейкоцитоза, кровоизлияниями в паренхиму легких, микротромбоэмболиями, инфекционными осложнениями. Немотивированная одышка, гипоксемия, гиперкапния могут быть первыми проявлениями заболевания.

Прогностические факторы при острых лейкозах. Группы стандартного и высокого риска.

Эффективность лечения больных острыми лейкозами определяется совокупностью многих факторов. Основными факторами риска при острых лимфобластных лейкозах являются:

- возраст старше 35 лет, особенно, старше 50 лет,
- гиперлейкоцитоз (количество лейкоцитов > 30000 в 1мкл при В-линейных ОЛЛ, и > 100000 - при Т-линейных ОЛЛ)
- достижение полной ремиссии в течение более чем 2-х, и, особенно, более чем 4-х недель терапии индукции ремиссии (отсутствие ремиссии на 28-й, 33-й или 35-й день в зависимости от протокола лечения).
- ранние и зрелые Т-ОЛЛ и ранние В- формы ОЛЛ
- наличие хромосомных нарушений: t(9;22), t(4;11), abn 11q23,-7,+8, гиподиплоидия

Больные имеющие эти факторы риска относят к группе высокого риска, не имеющие – к группе стандартного риска. Дополнительно к факторам риска традиционно относят наличие нейролейкоза, гепато- и спленомегалии, больших опухолевых масс в средостении. Последние годы к прогностическим факторам относят количественное определение резидуальных лейкозных клеток после курсов индукции и консолидации ремиссии. Так прогностически неблагоприятным является количество резидуальных лейкозных клеток после курса индукции ремиссии $> 10^{-3}$ - 10^{-4} , а после курса консолидации $> 10^{-4}$.

Для детей и подростков в качестве важного прогностического фактора выделяют также чувствительность к глюкокортикоидам. Сохранение в крови на 8-й день лечения ≥ 1000 бластных клеток в 1 мкл считается прогностически неблагоприятным.

Основные факторы риска при острых нелимфобластных лейкозах:

- пожилой возраст (более 50 и, особенно, более 60 лет)

- плохой соматический статус
- гиперлейкоцитоз (>50000 лейкоцитов в 1 мкл, и особенно > 100000 лейкоцитов в 1 мкл для большинства вариантов острого нелимфобластного лейкоза, > 10000 в 1 мкл для М3 варианта)
- вторичный ОНЛЛ или ОНЛЛ с миелодисплазией,
- экспрессия Р-гликопротеина, экспрессия гена множественной лекарственной резистентности,
- FAB- вариант заболевания (M5-M7)
- скорость изменения количества бластных клеток в крови на фоне химиотерапии
- цитогенетические нарушения (-5/del5, -7/del7, 3q-, t(9;22),11q23,(t10;11), t(6;9), del(9q), вовлечение 20q, 21q,17p, 3 и > комплексных нарушений).

Кроме того, прогностически неблагоприятным является отсутствие полной ремиссии после первого курса химиотерапии. Некоторые авторы к прогностически неблагоприятным относят M0 вариант по FAB классификации.

В группу стандартного риска относят M2, M3, M4э формы ОНЛЛ, с благоприятными цитогенетическими нарушениями: транслокации t(8;21), t(15;17), inv16. Следует отметить, что ОНЛЛ с t(8;21) может считаться благоприятным при условии включения в программы химиотерапии больших доз цитозара, а ОНЛЛ-M3 с t(15;17) при условии применения препаратов трансретиноевой кислоты.

Минимальная резидуальная болезнь.

Минимальной резидуальной (остаточной) болезнью принято называть популяцию лейкозных клеток, которая на фоне установленной полной клинико-гематологической ремиссии (количество бластных клеток в миелограмме менее 5%) может быть выявлена только с помощью специальных методов исследования. Отслеживание резидуальной болезни возможно только при идентификации лейкозного клона, то есть выявлении особых фенотипических и генотипических характеристик лейкозных клеток, которые позволяют отличить их от нормальных гемопоэтических клеток-предшественниц. Основные методы, позволяющие идентифицировать лейкозные клетки представлены в таблице 11.

Таблица 11

Методы диагностики резидуальной болезни при острых лейкозах

Формы острых	Методы диагностики	Возможность Выявления	Чувствительность метода
--------------	--------------------	-----------------------	-------------------------

лейкозов		Резидуальных клеток	
В- линейные ОЛЛ	Цитогенетическое исследование (метод бандирования)	40-60%	10^{-2}
	FISH (флюоресцентная in situ гибридизация)	25-35%	$10^{-2} - 10^{-3}$
	Определение ploидности хромосом	5-25%	10^{-2}
	Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление транслокаций	10-30%	$10^{-4} - 10^{-6}$
	Выявление экспрессии генов иммуноглобулинов (Ig) и Т-клеточных рецепторов (TCR) с помощью иммуноблотинга (Southern blotting)	> 90%	10^{-2}
	ПЦР на выявление генов TCR γ и TCR δ	40-60%	$10^{-3} - 10^{-6}$
	ПЦР на выявление генов IgH	> 90%	$10^{-3} - 10^{-6}$
Т- линейные ОЛЛ	Имунофенотипирование методом проточной цитометрии	35%	10^{-4}
	Цитогенетическое исследование (метод бандирования)	30-50%	10^{-2}
	FISH (флюоресцентная in situ гибридизация)	10-20%	$10^{-2} - 10^{-3}$
	Определение ploидности хромосом	<5%	10^{-2}
	Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление транслокаций и TAL1 делеций	25-35%	$10^{-4} - 10^{-6}$
	Выявление экспрессии генов иммуноглобулинов (Ig) и Т-клеточных рецепторов (TCR) с помощью иммуноблотинга (Southern blotting)	90-95%	10^{-2}
	ПЦР на выявление генов TCR γ и TCR δ	40-60%	$10^{-3} - 10^{-8}$
ОНЛЛ	ПЦР на выявление генов IgH	> 90%	$10^{-3} - 10^{-6}$
	Имунофенотипирование методом проточной цитометрии	90-95%	10^{-4}
	Цитогенетическое исследование (метод бандирования)	50-60%	10^{-2}
	FISH (флюоресцентная in situ гибридизация)	40-60%	$10^{-2} - 10^{-3}$
	Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление транслокаций	20-30%	$10^{-4} - 10^{-6}$
	Имунофенотипирование методом проточной цитометрии	35%	10^{-4}

Выявление остаточных лейкозных клеток на различных этапах постремиссионного лечения является принципиальным для определения риска рецидива заболевания и корректировки лечебной тактики. Наиболее быстрый и простой способ выявления резидуальной болезни – метод проточной цитометрии. В основе метода лежит выявление клеток с комбинацией клеточных маркеров, которые были экспрессированы на лейкозных клетках. В ряде случаев – это необычная комбинация и выраженность экспрессии антигенов, в других случаях – выявление aberrантной экспрессии антигенов, не характерных для клеточной линии дифференцировки. Наибольшую ценность метод проточной цитометрии имеет при Т-линейных ОЛЛ, так как возможность его применения составляет 90%. Для диагностики минимальной резидуальной болезни наиболее информативны следующие иммунофенотипические комбинации клеточных маркеров. Для Т-линейных ОЛЛ – TdT/ цитоплазматический CD3. Для В-линейных ОЛЛ – следующие комбинации: TdT-CD10 (или CD19-CD34)/ CD13, TdT-CD10 (или CD19-CD34)/ CD33, TdT-CD10 (или CD19-CD34)/ CDw65, TdT-CD10 (или CD19-CD34)/ CD21, TdT-CD10 (или CD19-CD34)/CD56, TdT/цитоплазматический μ / CD34. Для ОНЛЛ – следующие комбинации: CD34 / CD56, CDw65/ CD34/TdT. Наиболее чувствительным методом диагностики резидуальной болезни при острых лейкозах является метод полимеразной цепной реакции. Количественное определение остаточных лейкозных клеток после проведения терапии индукции ремиссии, консолидации ремиссии и ранней интенсификации – основа выработки стратегии и тактики лечения больного острым лейкозом. Невозможность выявления с помощью молекулярно-биологических методов исследования лейкозных клеток является основным критерием прекращения лечения и установления факта выздоровления больного от лейкоза.

Современные подходы к терапии острых лейкозов.

Успехи химиотерапии (ХТ) больных острым лейкозом (ОЛ), достигнутые в последние годы, позволяют добиваться полной ремиссии (ПР) у 50-85% больных острыми нелимфобластными лейкозами (ОНЛЛ) и 70-93% больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ). Однако у 60-80% больных, достигших ПР, развивается рецидив заболевания, что обусловлено сохранением резистентного к проводимой ХТ лейкозного клона и развитием вторичной резистентности бластных клеток к цитостатическому воздействию. Отсутствие ПР после проведения стандартной терапии индукции ремиссии у 30-50% больных ОНЛЛ и 7-32% больных ОЛЛ

обусловлено у 4-30% пациентов ранней смертью (РС), то есть токсическими осложнениями ХТ и осложнениями, связанными с лейкозным процессом, у 4-18% больных резистентностью бластных клеток к химиопрепаратам. Поэтому совершенствование терапии ОЛ в последнее время связывают с интенсификацией ХТ на этапе индукции ремиссии и постремиссионного лечения, направленной на преодоление первичной резистентности бластных клеток и профилактику развития вторичной резистентности, а также с улучшением терапии поддержки, обеспечивающей снижение показателя ранней смерти. В настоящее время установлена прямая зависимость между количеством резидуальных лейкозных клеток в костном мозге после достижения гематологической ремиссии и последующим развитием рецидива. При применении высокодозной химиотерапии, трансплантации стволовых клеток (ТСК), количество резидуальных бластных клеток в организме может снижаться до уровня $<10^4$, что обеспечивает возможность последующего иммунного контроля над лейкозным процессом. В связи с этим, в последнее время активно изучаются возможности применения иммунотерапии на этапе лечения резидуальной болезни.

Интенсификация ХТ лимитирована риском развития необратимой миелотоксичности. В связи с этим, в лечении острых лейкозов активно используется трансплантация аутологичных или аллогенных гемопоэтических клеток костного мозга и периферической крови, которые позволяют использовать летальные и сублетальные дозы химио-, лучевой терапии без развития необратимой аплазии. При выполнении аллогенной трансплантации стволовых клеток имеет место также реакция трансплантат против лейкоза, оказывающая дополнительное иммунологическое воздействие на лейкозные клетки. Применение в процессе проведения высокодозной химиотерапии ростовых факторов (нейпоген, граноцит, лейкомакс) позволяет сократить период постцитостатического агранулоцитоза и за счет этого уменьшить частоту инфекционных осложнений. Принципиальное значение для эффективного лечения ОЛ имеет программное лечение, то есть проведение поэтапной полихимиотерапии с соблюдением доз и интервалов введения химиопрепаратов. Причем лечение ОЛ должно включать следующие этапы: индукция ремиссии, консолидация ремиссии, терапии в ремиссии, включающая раннюю и позднюю интенсификацию лечения.

Лечение больных острыми нелимфобластными лейкозами.

Основой лечения ОНЛЛ на этапе индукции и консолидации ремиссии является комбинация цитозин-арабинозида (цитозара) и антрациклиновых антибиотиков. В

настоящее эмпирическим путем на основе крупных рандомизированных клинических исследований установлены оптимальные дозы и режимы введения этих препаратов.

Эффективность различных схем химиотерапии (ХТ) больных ОНЛЛ представлена в таблице 12. Применение стандартной программы «7+3» с использованием рубомицина (даунорубицина) позволяет достигать ПР по данным разных авторов в 58-72% случаев. Добавление к стандартной программе "7+3" этопозида (вепезида), замена рубомицина или доксорубицина препаратами второй линии: митоксантроном или идарубицином, не увеличивает значимо процент больных, достигших ремиссии. Некоторая закономерность в увеличении эффективности лечения отмечается при наращивании разовых и курсовых доз цитозара и антрациклиновых антибиотиков, что имеет место при применении программ ТАД-9, "10+3", ЦРОМ. Это подтверждают данные и о меньшей эффективности ХТ больных ОНЛЛ при уменьшении рекомендуемых в программах доз цитостатических препаратов. Редукция доз химиопрепаратов на 30% снижает возможность достижения полной ремиссии на 30-50%. То есть щадящий режим химиотерапии, обусловленный чаще всего желанием врача снизить токсичность лечения и частоту осложнений на фоне тяжелого соматического статуса больного, приводит к снижению эффективности терапии и становится щадящим, прежде всего для лейкозного процесса. В то же время чрезмерная интенсификация лечения на этапе индукции ремиссии не сопровождается увеличением частоты ПР, но увеличивает токсичность лечения. Так применение больших доз цитарабина (HidAC) в комбинации с антрациклиновыми антибиотиками приводило к достижению ПР только 55% больных ОНЛЛ (Weick J.H. и соавт., 1996).

Таблица 12

Эффективность различных схем ХТ на этапе индукции ремиссии ОНЛЛ

Программа ХТ	ПР %	ЧР %	Резистент- ность к химио- терапии %	РС %
7+3 цитозар 100 мг/м ² х 2 раза в/в день 1-7 рубомицин 45 мг/м ² в/в день 1-3	62%	10%	16%	12%
7+3+7 цитозар 100 мг/м ² х 2 раза в/в день 1-7 доксорубицин 60 мг/м ² в/в день 1-3 этопозид 70 мг/м ² в/в день 1-7	64%	8%	12%	16%

DAT цитозар 100 мг/м ² x 2 раза в/в день 1-7 даунорубицин 45 мг/м ² в/в день 1-3 6-тиогуанин 100 мг x 2 раза день 1-7	83%			
ADE цитозар 100 мг/м ² x 2 раза в/в день 1-10 даунорубицин 50 мг/м ² в/в день 1-3 этопозид 70 мг/м ² в/в день 1-5	85%			
7+3 с идарубицином цитозар 200 мг/м ² в/в день 1-7 идарубицин 12 мг/м ² в/в день 1-3	71%	-	15%	14%
7+3 с митоксантроном цитозар 200 мг/м ² в/в день 1-7 митоксантрон 12 мг/м ² в/в день 1-3	78%	-	10%	12%
8+5+5 цитозар 100 мг/м ² в/в день 1-8 митоксантрон 10 мг/м ² в/в день 4-8 этопозид 100мг/м ² в/в день 4-8	58%		24%	18%
ТАД-9 6-тиогуанин 100 мг/м ² x 2 раза день 3-9 цитозар 100 мг/м ² в/в круглосуточно день 1-2 цитозар 100 мг/м ² x 2 раза в/в день 3-9 даунорубицин 60 мг/м ² в/в день 3-5	74%		16%	10%
10+3 цитозар 200 мг/м ² в/в день 1-10 доксорубомицин 60 мг/м ² в/в день 1-3	80%		8%	12%
ЦРОМ цитозар 170 мг/м ² в/в день 1-14 рубомидин 30 мг/м ² в/в день 1,2, 5,6, 9,10, 13,14. винкристин 0,5 мг в/в день 1-4 6-меркптопурин 75 мг/м ² день 1-14	81%		9%	10%
HidAC цитозар 2000 мг/м ² x 2 раза в/в день 1-6 даунорубицин 45 мг/м ² в/в день 7-9	55%			16%
HidAC цитозар 3000 мг/м ² x 2 раза в/в день 1,3,5,7 даунорубицин 45 мг/м ² в/в день 1-3 Этопозид 45 мг/м ² в/в день 1-7	71%			

Большой разброс данных об эффективности различных программ химиотерапии связан с неоднородностью ОНЛЛ и недостаточной представительностью

сформированных групп. В связи с этим особый интерес представляют данные наиболее крупных рандомизированных исследований, представленные в таблице 13.

Таблица 13

Эффективность лечения больных ОНЛЛ (Рандомизированные исследования)

Группа исследователей (источник)	Годы	Количество больных	Частота полных ремиссий (%)	Выживаемость без лейкоза (LFS) более 4 лет в зависимости от постремиссионного лечения (ХТ±АутоТСК/АллоТСК) %
EORTC/GIMEMA AML8 (Zittoun R.A. и соавт., 1995)	1986-1991	941	66%	33 / 46
EORTC/GIMEMA AML10 (Suciu S. и соавт., 2001)	1993-1999	2038	71%	41 / 51
GOELAM (Harousseau и соавт., 1997)	1993-1997	517	71%	38 / 44
MRC AML10 (Burnett A.K., и соавт., 2002)	1988-1996	1966	83%	42* / 50
Кооперированная группа (SWOG, CALGB, ECOG) (Cassileth P.A. и соавт., 1999)	1990-1995	740	70%	35 / 43
MRC AML12 (Wheatley K. и соавт., 2002)	1995-2002	3459	85%	-

Использование современных программ ХТ позволяет достигнуть ПР в среднем у 66-85% больных ОНЛЛ.

Исследования EORTC/GIMEMA AML8 и EORTC/GIMEMA AML10 показали, что добавление на этапе индукции ремиссии к комбинации цитарабина с антрациклиновыми антибиотиками этопозида несколько увеличивает частоту достижения ремиссии (соответственно 66% и 71%), не влияет на показатели безрецидивной выживаемости в случае применения на постремиссионном этапе высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток (ТСК), но сопровождается тенденцией к увеличению безрецидивной выживаемости в случае выполнения аллогенной ТСК (соответственно 46 и 51,4%). Исследование EORTC/GIMEMA AML8 впервые убедительно показало, что использование трансплантации стволовых клеток (ТСК), как аллогенной, так и аутологичной

достоверной увеличивает показатели общей и безрецидивной выживаемости у больных ОНЛЛ по сравнению с группой больных, получивших интенсификацию большими дозами цитарабина (16 г/м^2) в комбинации с амсакрином. Так 4-х летняя общая выживаемость больных ОНЛЛ получивших ХТ, аутологичную ТСК и аллогенную ТСК составила соответственно 46%, 56% и 59%, а безрецидивная выживаемость - 30%, 48%, 46%. Дальнейшие исследования этой группы (EORTC/GIMEMA AML10) убедительно показали преимущество аллогенной ТСК по сравнению с аутологичной ТСК. Безрецидивная выживаемость больных ОНЛЛ в исследованных группах была соответственно 51,4% и 41,2%. Особенно значимо аллогенная ТСК влияла на выживаемость группы больных ОНЛЛ с плохим прогнозом. Безрецидивная выживаемость больных после аутологичной ТСК и аллогенной ТСК была соответственно 19% и 43,2%.

Кооперированная группа (SWOG, CALGB, ECOG) показала, что замена даунорубицина на идарубицин в программе индукции ремиссии не приводит к увеличению частоты ПР. Даже в группе относительно молодых пациентов (16-55 лет) частота ПР составила 70%. Данное исследование продемонстрировало недостаточную эффективность использования средних доз цитарабина на этапе консолидации ремиссии и больших доз цитарабина ($36 \text{ г/м}^2/\text{курс}$) на этапе ранней интенсификации для профилактики рецидивов заболевания. Рецидив заболевания развился у 61% больных после указанной химиотерапии, у 48% больных после аутологичной ТСК и 29% больных после аллогенной ТСК. Вместе с тем авторами отмечено, что смерть, связанная с проведением аллогенной ТСК (25%) была достоверно выше, чем смерть, связанная с проведением аутологичной ТСК (14%) или высокодозной ХТ (3%). Исследование продемонстрировало принципиальное преимущество ТСК перед химиотерапией в плане лечения резидуальной болезни при ОНЛЛ. Вместе с тем было показано, что в настоящее время на высоком уровне находится сопроводительная терапия при проведении высокодозной ХТ и недостаточно разработана сопроводительная терапия при проведении аллогенной или аутологичной ТСК.

Таким образом, очевидно, что итог терапии ОЛ зависит не только от противоопухолевого эффекта цитостатических препаратов, но и в значительной степени от успешной профилактики и лечения осложнений, вызванных лейкозным процессом и противоопухолевой терапией. Существенную роль в комплексе терапии поддержки играет инфузионная терапия (ИТ). Проведение ХТ на фоне сбалансированной ИТ, которая включает проведение умеренно форсированного

диуреза глюкозо-солевыми растворами из расчета 2,5 л/м²/сутки под контролем электролитов и КЩС крови, адекватную своевременную гемоконпонентную терапию, полное парентеральное питание в период постцитостатического агранулоцитоза с одновременной стерилизацией кишечника неадсорбируемыми антибиотиками, профилактика вирусных, бактериальных и грибковых инфекций позволяет осуществить полную программу ХТ без редукции доз и развития тяжелых/летальных осложнений у 91% больных ОНЛЛ. При отсутствии адекватной терапии поддержки полноценную ХТ удастся провести только у 70% больных ОНЛЛ. Это сопровождается снижением частоты достижения ПР, показателей общей и безрецидивной выживаемости и увеличением показателя РС с 3-12% до 16-25%. Следовательно, сопроводительная терапия (терапия поддержки) является обязательным компонентом лечения больных ОНЛЛ.

В процессе проведения терапии индукции и на последующих этапах лечения больным с М4э вариантом ОНЛЛ (острым миеломонобластным лейкозом с патологической эозинофилией) и больным с монобластным лейкозом проводится профилактика нейролейкоза. При проведении каждого курса ХТ обязательно эндолюмбальное введение метотрексата 15 мг, цитозара 20 мг/м², дексаметазона 4 мг.

При достижении ПР после курсов индукции ремиссии проводятся курсы консолидации ремиссии. До сих пор отсутствует единое мнение о том, какой интенсивности должно быть лечение на этом этапе. Ряд исследователей считают необходимым объединять этапы консолидации и ранней интенсификации и сразу после достижения ПР проводить высокодозную терапию с использованием средних и больших доз цитарабина. Проведение после одного/двух индукционных курсов "7+3" двух курсов консолидации ремиссии "5+2" не обеспечивает достаточной элиминации лейкозного клона. При этом у 70-90% больных развивается рецидив заболевания. Использование в качестве консолидирующих курсов программ ХТ, обеспечивших достижение ПР (например, "7+3") или высокодозной ХТ, включающей большие дозы цитозара в комбинации с митоксантроном (например, программа "НАМ") более эффективно, но сопровождается высокой токсичностью лечения, прежде всего, миелотоксичностью, и риском развития летальных осложнений. Попытки использовать индукционную программу «7+3» на этапе консолидации и дальнейшего постремиссионного лечения не сопровождаются достоверным увеличением показателей общей и безрецидивной выживаемости. Большинство исследователей в настоящее время склоняются к тому, что на этапе консолидации необходимо либо

увеличивать по сравнению с индукционным курсом дозы цитозин-арабинозида, либо вводить в программу новые цитостатические препараты. Основные программы, используемые на этапе консолидации ремиссии представлены в таблице 14.

Таблица 14

Программы ХТ больных ОНЛЛ на этапе консолидации ремиссии

Программа лечения Препарат	Способ введения	Доза	Дни введения
НАМ			
Цитозин-арабинозид	в/в	3000 мг/м ² x 2 раза	1-3
Митоксантрон	в/в	10 мг/м ²	3-5
5+2+5			
Цитозин-арабинозид	в/в	100 мг/м ² x 2 раза	1-5
Рубомицин	в/в	45 мг/м ²	1-2
Этопозит	в/в	75 мг/м ²	1-5
HidAC			
Цитозин-арабинозид	в/в	3000 мг/м ² x 2 раза	1, 3, 5, 7
МАСЕ			
Амсакрин	в/в	100 мг/м ²	1-5
Цитозин-арабинозид	в/в	200 мг/м ²	1-5
Этопозит	в/в	100 мг/м ²	3-9
5+3			
Цитозин-арабинозид	в/в	1000 мг/м ² x 2 раза	1-5
Даунорубицин	в/в	45 мг/м ²	1-3
MidAC			
Митоксантрон	в/в	10 мг/м ²	1-5
Цитозин-арабинозид	в/в	1000 мг/м ² x 2 раза	1-3
HidAC + идарубицин			
Цитозин-арабинозид	в/в	2000 мг/м ² x 2 раза	1, 3, 5, 7
идарубицин	в/в	8 мг/м ²	2, 4
DAT			
Цитозин-арабинозид	в/в	100 мг/м ² x 2 раза	1-7
Даунорубицин	в/в	45 мг/м ²	1-3
6-тиогуанин	р.о.	100 мг/м ²	1-7

Если планировать в дальнейшем этап ранней интенсификации лечения, то оптимальным является использование на этапе консолидации ремиссии 2-х программ "5+2+5". Программа хорошо переносится больными (показатель РС равен 0), но в 100%

случаев вызывает отсроченный постцитостатический агранулоцитоз и тромбоцитопению.

После достижения клинико-гематологической ремиссии заболевания и проведения курсов консолидации ремиссии наступает второй этап - этап лечения резидуальной болезни ОНЛЛ. При этом используются 2 компонента лечения: проведение ежемесячных курсов поддержания ремиссии по ротирующей схеме и курсов ранней и поздней интенсификации лечения. При планировании проведения аллогенной родственной HLA-совместимой ТСК курсы интенсификации лечения допускается не проводить и вместо них выполнять трансплантацию.

При планировании аутологичной ТСК обязательным компонентом лечения является проведение курсов консолидации и ранней интенсификации лечения для максимальной очистки трансплантата *in vivo*. При проведении терапии ОНЛЛ без этапа ТСК желательно выполнение всех этапов лечения: индукция и консолидация ремиссии, ранняя и поздняя интенсификация, длительная терапия поддержания ремиссии. Хотя последний компонент лечения многими авторами в настоящее время не используется, и предлагаются программы лечения, предусматривающие прекращение терапии ОНЛЛ после проведения 4-8 курсов химиотерапии.

Проведение ранней интенсификация лечения (в первые 3-6 месяцев ПР) большими дозами цитозара с последующей терапией поддержания ремиссии в течение 1-2 лет увеличивает эффективность лечения и обеспечивает пятилетнюю безрецидивную выживаемость больных ОНЛЛ на уровне 30-40%. Рецидив заболевания при этом развивается в среднем у 60% больных. Для проведения ранней интенсификации лечения могут быть использованы следующие программы ХТ:

1. Цитозар 1 г/м^2 в/в через 12 часов 1-5-й дни

Митоксантрон 12 мг/м^2 в/в 1-3-й дни.

2. Цитозар $0,5 \text{ г/м}^2$ в/в в виде непрерывной инфузии день 1-4-й

Вепезид 100 мг/м^2 в/в день 1-4-й

3. Цитозар 1 г/м^2 через 12 часов 1-5-й дни

Митоксантрон 12 мг/м^2 в/в 1-3-й дни

Вепезид 200 мг/м^2 в/в день 6-8-й

4. Цитозар 1 г/м^2 в/в каждые 12 часов 1-4 дни

Рубомицин 60 мг/м^2 в/в 4-й или 5-й день

5. Цитозар 1 г/м^2 в/в каждые 12 часов 1-5 дни

Идарубицин 12 мг/м^2 в/в 1-3-й дни.

Кроме того, могут быть использованы программы химиотерапии, применяемые на этапе консолидации ремиссии с использованием больших доз цитозара ($2\text{-}3 \text{ г/м}^2$).

Проведение поздней интенсификации лечения ОНЛЛ (через 6-12 месяцев после достижения ПР) с помощью больших доз цитозара увеличивает эффективность лечения и позволяет обеспечить 5-летнюю безрецидивную выживаемость на уровне 40-50%. При этом рецидив заболевания развивается только у 40% больных. Проведение этапа поздней интенсификации лечения позволяет ограничиться длительностью проведения терапии поддержания ремиссии в один год. Для проведения поздней интенсификации лечения может использоваться одна из приведенных схем, включающих большие и средние дозы цитозара. В группе больных ОНЛЛ старше 50 лет рекомендуется не использовать разовые дозы цитозара выше 1 г/м^2 , в то же время у лиц моложе 40 лет разовые дозы цитарабина могут быть увеличены до $2\text{-}3 \text{ г/м}^2$.

Таким образом, проведение каждого последующего этапа интенсификации приводит к снижению риска рецидива заболевания. Это позволяет рекомендовать проведение и раннего, и позднего этапов интенсификации лечения ОНЛЛ в ремиссии.

При проведении терапии поддержания ремиссии с помощью 5-дневных курсов ХТ, основанных на комбинации цитозара с одним из цитостатических препаратов, по ротирующей схеме без этапов интенсификации лечения показатель общей 5-летней безрецидивной выживаемости больных ОНЛЛ не превышает 10%. То есть у 90% больных указанная терапия поддержания ремиссии не предотвращает развитие рецидива заболевания, что связано с резистентностью резидуальных лейкозных клеток к стандартным дозам цитостатических препаратов. В дополнение к этапам интенсификации лечения, особенно в группе пожилых пациентов (старше 50 лет), у которых программы химиотерапии не предусматривали применение больших доз цитозара, может быть показано проведение иммунотерапии интерлейкином 2, а также выполнение родственной аллогенной трансплантации с использованием немиелоаблативных режимов кондиционирования.

Примерная схема стандартной терапии поддержания ремиссии ОНЛЛ состоит в последовательном применении 5-дневных программ ХТ каждые 4 недели:

- 1) цитозар 100 мг/м^2 в/в каждые 12 часов 1-5-й дни,
рубомицин 40 мг/м^2 в/в 1-2-й дни.
- 2) цитозар 100 мг/м^2 в/в каждые 12 часов 1-5-й дни,

- 6-меркаптопурин 100 мг/м^2 1-5-й дни.
- 3) цитозар 100 мг/м^2 в/в каждые 12 часов 1-5-й дни,
6-тиогуанин 100 мг/м^2 1-5-й дни.
- 4) цитозар 100 мг/м^2 в/в каждые 12 часов 1-5-й дни,
циклофосфан 1000 мг/м^2 в/в 1-й день.
- 5) цитозар 100 мг/м^2 в/в каждые 12 часов 1-5-й дни
белустин 75 мг/м^2 1-й день
- 6) цитозар 100 мг/м^2 в/в каждые 12 часов 1-5-й дни,
винкристин 2 мг в/в 1-й день.

Таким образом, совершенствование лечения больных ОНЛЛ в настоящее время возможно за счет усиления стандартной комбинации цитозин-арабинозид + антрациклиновые антибиотики дополнительными химиопрепаратами на этапе индукции ремиссии, интенсификация постремиссионной химиотерапии у лиц моложе 50 лет за счет раннего применения больших и средних доз цитозин-арабинозида и активное использование трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Основные протоколы лечения ОНЛЛ выглядят следующим образом:

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/НАМ (Германия)

Индукция ремиссии : TAD (1 курс)
НАМ (1 курс) начало на 21-й день после TAD
Консолидация ремиссии: TAD (1 курс)
SHAM* (1 курс)

Терапия поддержания ремиссии: $5+2$, $5 +$ циклофосфамид, $5+6$ -МП (3 года)
*- в случае проведения курсов поддержания ремиссии может быть исключен

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)

1-й вариант

Индукция ремиссии : 7+3+7 (1-2 курса)

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

Терапия поддержания ремиссии: 5+6-тиогуанин (в течение 2-х лет)

2-й вариант

Индукция ремиссии : HidAC 3+7 (1-2 курса)

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

Терапия поддержания ремиссии: 5+6-тиогуанин (в течение 2-х лет)

Протокол ГНЦ РАМН (01/01) (Россия)

Индукция ремиссии : 7+3+5* (2 курса)

Консолидация ремиссии: 7+3+5* (2 курса)

Терапия поддержания ремиссии: 7+3 с 6-тиогуанином в течение года ПР

*- введение этопозиды в дозе 120 мг/м² на 17-21 –й день от начала программы

Протокол РосНИИГиТ МЗРФ (Россия)1-й вариант

Индукция ремиссии : ЦРОМ (1 курс)

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

Ранняя интенсификация: 5+3 (средние дозы цитозара + митоксантрон/идарубицин)

Терапия поддержания ремиссии: по ротирующей схеме в течение года ПР*

Поздняя интенсификация: 5+3 (средние дозы цитозара + идарубицин/митоксантрон)

*- при наличии HLA-совместимого родственного донора после этапа ранней интенсификации выполняется аллогенная трансплантация стволовых клеток. При отсутствии донора и отсутствии противопоказаний через 6 месяцев терапии в ремиссии выполняется аутологичная трансплантация стволовых клеток. В этом случае дальнейшее лечение не проводится.

2-й вариант

Индукция ремиссии : 7+3 с идарубицином (1-2 курса)

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

Ранняя интенсификация: 5+3 (средние/большие дозы цитозара + митоксантрон/идарубицин)

Терапия поддержания ремиссии: по ротирующей схеме в течение года ПР*

Поздняя интенсификация: 5+3 (средние/большие дозы цитозара + идарубицин/митоксантрон)

*- при наличии HLA-совместимого родственного донора после этапа ранней интенсификации выполняется аллогенная трансплантация стволовых клеток. При отсутствии донора и отсутствии противопоказаний через 6 месяцев терапии в ремиссии выполняется аутологичная трансплантация стволовых клеток. В этом случае дальнейшее лечение не проводится.

Отдельного рассмотрения требует терапия больных острым промиелоцитарным лейкозом (М3 варианта по FAB-классификации). До недавнего времени 30-40% больных острым промиелоцитарным лейкозом погибало в процессе проведения индукционной химиотерапии, причем, преимущественно, от геморрагических осложнений. Внедрение в программу лечения гепаринотерапии, активной заместительной терапии свежезамороженной плазмой позволило несколько уменьшить летальность, но частота достижения ремиссии при использовании программы «7+3» оставалась на уровне 44-70%. Оптимальной разовой дозой рубомицина при проведении индукционной терапии считалась доза 60 мг/м². Программа лечения выглядела следующим образом: индукция ремиссии проводилась с помощью 1-3 программ «7+3» с применением рубомицина в дозе 60 мг/м², консолидация ремиссии проводилась 2 курсами программы «7+3» с использованием рубомицина в дозе 45 мг/м². В дальнейшем терапия поддержания ремиссии проводилась по ротирующей схеме, но без использования антрациклиновых антибиотиков, так как суммарная доза рубомицина после индукции и консолидации превышала 600 мг/м². В случае достижения ПР безрецидивная 5-летняя выживаемость больных острым промиелоцитарным лейкозом не превышала в среднем 30%.

Внедрение в терапию данной категории больных производных ретиноевой кислоты в корне изменило ситуацию. Проведение индукционного курса «7+3» в комбинации с АТРА в дозе 45 мг/м² позволило достигать ПР у 85-95% больных острым промиелоцитарным лейкозом и добиться 3-5 летней безрецидивной выживаемости на уровне 63-80%. В России используется препарат АТРА Весаноид. Методика применения АТРА зависит от исходного лейкоцитоза у больного. Если на момент начала терапии количество лейкоцитов менее 5 x 10⁹/л, то терапию сначала проводят только препаратом АТРА, а затем присоединяют химиотерапию. В случае исходного количества лейкоцитов > 5,0 x 10⁹/л параллельно с АТРА проводят программу «7+3». После достижения ремиссии проводят 2 курса консолидации ремиссии, а затем в течение 2-х лет проводится терапия 6-меркаптопурин + метотрексат (как при острых

лимфобластных лейкозах) с курсами АТРА (45 мг/м²/сутки), которые проводятся в течение 15 дней каждые 3 месяца. При резистентности к препаратам АТРА или невозможности их использования из-за побочных эффектов эффективным может быть применение препаратов мышьяка, которые обеспечивают достижение полной ремиссии у 85% больных острым промиелоцитарным лейкозом и длительную безрецидивную выживаемость у 50% пациентов.

Одним из способов лечения резидуальной болезни при ОНЛЛ является проведение иммунотерапии препаратами интерлейкина 2 (пролейкин, ронколейкин). Проведение иммунотерапии показано больным ОНЛЛ при наличии относительной резистентности резидуального лейкозного клона к химиотерапии (больным достигшим гематологической ремиссии, но не достигшим цитогенетической ремиссии), больным после аутологичной ТСК без очистки костного мозга, больным с факторами риска рецидива заболевания.

При наличии резистентности к проводимой терапии индукции ремиссии или развитии рецидива заболевания наиболее эффективны программы ХТ, основанные на применении больших доз цитозара и таких препаратов как митоксантрон, идарубицин, флударабин. Применение этих программ ХТ позволяет достигать ПР у 30-40% больных с резистентными формами ОНЛЛ. Учитывая высокий риск раннего рецидива заболевания у этой категории больных наиболее перспективным является выполнение аллогенной ТСК. Особенно перспективным методом лечения можно считать использование аллогенных стволовых клеток после немиелоаблативных (иммуносупрессивных) режимов кондиционирования с последующей терапией донорскими лимфоцитами.

Лечение больных острыми лимфобластными лейкозами.

Химиотерапия больных ОЛЛ основана на поэтапном проведении курсов индукции, консолидации ремиссии, терапии поддержания ремиссии, интенсификации лечения. При наличии факторов риска рецидива больным может быть показана трансплантация стволовых гемопоэтических клеток.

Интенсивная полихимиотерапия на этапе индукции ремиссии позволяет в настоящее время достигать полные ремиссии у 75-91% взрослых и у 85-100% детей. В таблице 15 представлены результаты наиболее крупных рандомизированных исследований по оценке эффективности лечения больных ОЛЛ взрослого возраста.

Таблица 15

Рандомизированные исследования эффективности лечения больных ОЛЛ

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)

Анализ эффективности лечения больных ОЛЛ показал, что в течение последних 10 лет частота достижения ПР у больных ОЛЛ существенно не увеличилась и составляет в среднем 82%. Причем от 28% до 39% больных в настоящее время могут рассчитывать на длительную безрецидивную выживаемость.

Основой химиотерапии (ХТ) на этапе индукции ремиссии больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) остается комбинация винкристина, преднизолона, антрациклиновых антибиотиков, L-аспарагиназы, циклофосфида, в виде различных схем- "пролонг" или "блоков". Некоторые протоколы лечения включают цитозин-арабинозид, 6-меркаптопурин, этопозид и его аналоги, метотрексат. Оптимальная комбинация перечисленных цитостатических препаратов и их доз до сих пор не определена, в результате чего для лечения ОЛЛ используется большое количество схем и программ лечения. Большинство авторов индукцию ремиссии проводят без учета иммунофенотипа бластных клеток, используя унифицированные протоколы терапии, группа германских исследователей BFM пытается проводить лечение с учетом иммунофенотипа лимфобластов и групп риска. В целом результаты лечения при этих двух принципиальных подходах к терапии ОЛЛ схожи. Так по результатам рандомизированного итальянского исследования GIMEMA ALL 0288 частота достижения полных ремиссий (ПР) при использовании унифицированного протокола при В-линейных и Т-линейных ОЛЛ составила соответственно 83% и 85% (L. Amino и соавт., 2002), что соответствует результатам BFM -группы.

Ключевую роль в терапии ОЛЛ на этапе индукции ремиссии имеет не сверхинтенсивное химиотерапевтическое воздействие, а проведение

продолженного лечения, то есть длительное воздействие на лейкозный клон комбинацией преднизолона, даунорубицина, винкристина, что убедительно продемонстрировали Hoelzer D. и соавторы еще в 1978 году. Минимальная длительность индукционного курса при ОЛЛ должна быть не меньше 35 дней. В последнем протоколе лечения группы BFM (BFM 2002) длительность индукционной терапии составляет 64 дня.

Одним из самых важных прогностических факторов у больных ОЛЛ является наличие чувствительности лейкозного клона к глюкокортикоидам. Причем прогностическая значимость чувствительности к глюкокортикоидам сказывается как при оценке ответа на их применение на этапе префазы, так и при оценке скорости снижения бластных клеток в крови и костном мозге на 5-й, 7-й и 14-й день лечения. В связи с этим все используемые в настоящее время схемы индукционного лечения включают глюкокортикоиды. Стандартными считаются дозы преднизолона 40-60 мг/м²/сутки. Однако наиболее оптимальной дозой является 60 мг/м²/сутки. Ряд авторов предлагают для усиления системного противолейкозного эффекта, а также для большей санации центральной нервной системы, заменять в схемах лечения преднизолон на дексаметазон, что позволяет достичь полной ремиссии у 67-91% больных ОЛЛ (Савченко В.Г. и соавт.2001; Н.М. Kantarjan и соавт.,2000). Однако включение в протокол лечения больших доз дексаметазона, даже если он используется в прерывистом режиме, как в схеме «3х3», предложенной ГНЦ РАМ, сопровождается увеличением частоты тяжелых инфекционных осложнений до 95%.

Антрациклиновые антибиотики являются необходимым компонентом терапии ОЛЛ на этапе индукции ремиссии и существенным фактором, влияющим на частоту ПР. Если ранее антрациклины в программах «VRP» использовали в дозе 25-35 мг/м² раз в неделю с курсовой дозой 75-120 мг/м², то в последние годы имеется тенденция к увеличению разовых и курсовых доз препаратов этой группы до 40-60 и даже 80-90 мг/м²/сутки и 180-270 мг/м² на курс с возможностью достижения ремиссии у 93% больных ОЛЛ (Todeshini G. и соавт.,1998).

Роль включения в протоколы лечения ОЛЛ на этапе индукции ремиссии циклофосфида до сих пор не установлена окончательно. Традиционно считается, что при Т-линейных ОЛЛ включение в схемы лечения циклофосфида и цитозин-арабинозида увеличивает частоту ремиссий (Hoelzer D. и соавт.,1990). Однако последнее рандомизированное исследование, проведенное GIMEMA ALL 0288,

показало отсутствие влияния добавления в протокол индукционной терапии циклофосфида на частоту достижения ремиссии и показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Значение включения L-аспарагиназы в терапию индукции ремиссии ОЛЛ обсуждается уже около 20 лет. При незначительном влиянии на частоту достижения ремиссии данный препарат достоверно увеличивает продолжительность ремиссии. Эффективность применения L-аспарагиназы определяется фармакокинетикой препарата. Использование L-аспарагиназы, полученной из *E. Coli*, с периодом полувыведения 1,2 дня позволяет обеспечить 6-летнюю безрецидивную выживаемость у больных ОЛЛ детского возраста на уровне 73,4 %, в то время как использование L-аспарагиназы *Egwinia* с периодом полувыведения 0,6 дней – на уровне 59,8% (M.Duval и соавт., 2002).

При возможности отслеживания количества резидуальных лейкозных клеток после курсов индукции и консолидации ремиссии необходимость проведения этапа ранней интенсификации лечения может решаться индивидуально, что позволит избежать избыточности химиотерапевтического воздействия на этапе постремиссионного лечения и снизить риск развития вторичных неоплазий у больных ОЛЛ. Группу высокого риска ОЛЛ, нуждающуюся в проведении высокодозной химиотерапии составляют пациенты, у которых время достижения гематологической ремиссии превышает 2-4 недели, число резидуальных клеток более 10^{-3} – 10^{-4} , а после курса консолидации более 10^{-4} .

Эффективность стандартной поддерживающей ХТ может зависеть от вариантов и факторов риска ОЛЛ. Пациенты со стандартным риском рецидива, пре-B-формой ОЛЛ, Ph'/bcr-abl-негативные имеют улучшение результатов длительной безрецидивной выживаемости при поддерживающей терапии 6-меркаптопурином и метотрексатом. При T-форме ОЛЛ вопрос о ценности проведения поддерживающей терапии остается открытым. При других вариантах ОЛЛ эффективность данной поддерживающей терапии не высокая. Для лечения Ph+ ОЛЛ в качестве терапии поддержания ремиссии может использоваться комбинация α -интерферона (5 000000 ед/м²/сутки) и цитозара 10 мг/м²/сутки п/к. Терапия проводится в течение 2-х лет.

Остается открытым вопрос о длительности проведения терапии поддержания ремиссии, которая по данным различных авторов должна продолжаться от 3 месяцев до 5 лет. Возможно, вопрос о длительности терапии поддержания ремиссии должен решаться с точки зрения иммунологического варианта ОЛЛ. Например, по данным

GMALL (Германской группы по изучению ОЛЛ) при common-варианте и пре-В-варианте ОЛЛ возможность рецидива сохраняется в течение 5-7 лет после достижения полной клинико-гематологической ремиссии, причем, преимущественно развивается костномозговой рецидив. При В-ОЛЛ рецидив развивается в первые 2 года ПР1, причем возможен как костномозговой рецидив, так и нейролейкоз. При Т-линейных ОЛЛ (ранний-Т-ОЛЛ, пре-Т-ОЛЛ, зрелоклеточный Т-ОЛЛ) рецидивы возможны в течение 3-4 лет после достижения ПР1, причем возможны как костномозговые, так и экстрамедуллярные рецидивы. При пре-пре-В-ОЛЛ рецидивы заболевания могут развиваться в течение 5 лет.

О необходимости проведения иммунофенотипирования бластных клеток у больных ОЛЛ на этапе диагностики заболевания с целью установления группы риска свидетельствуют данные Holzer D. (2002) о длительности безрецидивной выживаемости в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток. Так при про-В-ОЛЛ длительной выживаемости без лейкоза удается добиться у 40-50% больных ОЛЛ, при common и пре-В-ОЛЛ – у 30-40%, при Ph позитивном ОЛЛ – у 10%, при В-ОЛЛ – у 40-50%, при раннем Т-ОЛЛ – у 20-30%, при пре-Т-ОЛЛ – у 50-60%, при зрелоклеточном Т-ОЛЛ – у 20-30%.

В настоящее время в мире проводится изучение десятков протоколов ХТ больных ОЛЛ, обеспечивающих преимущество терапии на этапах индукции ремиссии и постремиссионного лечения. Изучаются возможности дифференцированного подхода к лечению больных с различными иммунологическими формами ОЛЛ и различной степенью риска рецидива. Все исследователи в настоящее время сходятся в том, что зрелоклеточный В-ОЛЛ нуждается в проведении специализированного лечения с ранним применением больших доз метотрексата. Даже сторонники унифицированных протоколов лечения больных ОЛЛ исключают эту группу пациентов из исследований. Для практического использования могут быть предложены несколько протоколов лечения больных ОЛЛ, используемых в России и за рубежом. В качестве примеров унифицированных протоколов лечения могут быть приведены протоколы, разработанные американскими гематологами группы CALGB, Гематологическим научным центром РАМН, Российским НИИ гематологии и трансфузиологии МЗРФ. Золотым стандартом дифференцированных протоколов лечения являются протоколы, разработанные группой VFM и усовершенствованные группой GMALL.

Использование CALGB протокола (таблица 16), основанного на применении 5 основных препаратов, позволяет достигать ремиссии у больных ОЛЛ в возрасте 16-80 лет в среднем у 85% пациентов. Рефрактерны к терапии –7% больных, показатель ранней смерти равен 9%. У лиц моложе 30 лет частота достижения ПР1 достигла 94%. Протокол несколько более эффективен при Т-линейных ОЛЛ – частота ПР1 составила 97%, в то время как при В-линейных ОЛЛ – 80%. Длительность общей выживаемости зависела от возраста больных. В группе больных моложе 30 лет общая 3-х летняя выживаемость составила 69%, в возрасте 30-59 лет – 39%, в возрасте старше 60 лет – 10%. Таким образом, данный протокол лечения ОЛЛ наиболее эффективен у молодых пациентов с Т-линейной формой ОЛЛ.

Таблица 16

CALGB протокол лечения ОЛЛ

Этап лечения и основные препараты	Способ введения	Доза	Дни введения
Индукция ремиссии (1-й курс)			
Циклофосфамид	в/в	1200 мг/м ² (800 мг/м ² *)	1-й
Даунорубицин (рубомидин)	в/в	45 мг/м ² (30 мг/м ² *)	1,2,3
Винкристин	в/в	2 мг	1,8,15,22
Преднизолон	р.о./ в/в	60 мг/м ²	1-21 (1-7*)
L-аспарагиназа	п/к	6000 ед/м ²	5,8,11,15,18,22
Индукция ремиссии (2-й курс)			
Циклофосфамид	в/в	1000 мг/м ²	1-й
6-меркаптопурин	р.о.	60 мг/м ²	1-14
Цитозин-арабинозид	п/к	75 мг/м ²	1-4, 8-11
Винкристин	в/в	2 мг	15,22
L-аспарагиназа	п/к	6000 ед /м ²	15,18,22,25
Метотрексат	э/л	15 мг	1-й
Курс 3 (профилактика нейролейкоза и поддерживающая терапия)			
Облучение головы		24 Гр	1-12
Метотрексат	э/л	15 мг	1,8,15,22,29
6-меркаптопурин	р.о.	60 мг/м ²	1-70
Метотрексат	р.о.	20 мг/м ²	36,43,50,57,64
Курс 4-й (Поздняя интенсификация)			
Доксорубицин (адриамицин)	в/в	30 мг/м ²	1,8,15
Винкристин	в/в	2 мг	1,8,15
Дексаметазон	р.о.	10 мг/м ²	1-14

Циклофосфамид	в/в	1000 мг/м ²	29-й
6-тиогуанин	р.о.	60 мг/м ²	29-42
Цитозин-арабинозид	п/к	75 мг/м ²	29-32, 36-39
Терапия поддержания ремиссии (до 24 месяцев с момента диагноза и начала лечения)			
Винкристин	в/в	2 мг	1-й день каждые 4 недели
Преднизолон	р.о.	60 мг/м ²	1-5-й каждые 4 недели
Метотрексат	р.о.	20 мг/м ²	1,8,15,22
6-меркаптопурин	р.о.	60 мг/м ²	1-28

*- модификация дозы у лиц старше 60 лет, р.о. – per os, в/в – внутривенно, э/л – эндолюмбально, п/к - подкожно

Протокол, разработанный Гематологическим научным центром РАМН, основанный на применении больших доз дексаметазона, является унифицированным на этапе индукции ремиссии и дифференцированным в зависимости от группы риска на этапе постремиссионного лечения. Использование данного протокола позволяет получать ремиссии заболевания в среднем у 68,4% взрослых больных ОЛЛ. Резистентность к лечению имели 15,8% больных ОЛЛ, показатель ранней смерти – 15,8% (Савченко В.Г. и соавт., Терапевтический архив.-2001.-№7.-с.6-15).

Протокол лечения ОЛЛ, разработанный в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии МЗ РФ (Гематология и трансфузиология.-2001.-т.46.-№2.-с.9-14), на этапе индукции предусматривает применение 5 препаратов и, по сути, является стандартной программой «ВРП+L-аспарагиназа–пролонг», усиленной большими разовыми и курсовыми дозами антрациклиновых антибиотиков (таблица 18). Проведение данного унифицированного протокола больным ОЛЛ в возрасте 16-62 лет позволяет достигнуть ПР у 91% больных. При этом показатель ранней смерти составил 4,5%, резистентность к терапии – 4,5%. 10-летняя актуальная безрецидивная выживаемость больных ОЛЛ составляет 31%.

Таблица 17

Программа лечения ОЛЛ РосНИИ гематологии и трансфузиологии МЗ РФ

Этап лечения и основные препараты	Способ введения	Доза	Дни введения
Индукция ремиссии (1-я ступень)			
Рубомицин	в/в	60 мг/м ² для лиц моложе	1,2,3-й

		60 лет (45 мг/м ² для лиц старше 60 лет)	
		45 мг/м ²	15, 29, 30-й,
Винкристин	в/в	2 мг	1,8,15,22,29-й
Преднизолон	р.о.	60 мг/м ²	1-35-й
L-аспарагиназа	в/в	6000 ед/м ²	17-28-й
Циклофосфамид	в/в	1000 мг/м ²	29-й
Метотрексат	э/л	15мг	1,15, 29-й
Цитозар	э/л	20 мг/м ²	1,15, 29-й
Преднизолон*	э/л	30 мг/м ²	1,15, 29-й
Консолидация ремиссии (1-я ступень) через 2-3 недели			
Доксорубин	в/в	30 мг/м ²	1-2
Цитарабин	в/в	100 мг/м ² x 2 раза в день	1-5
Этопозид	в/в	70 мг/м ²	1-5
Метотрексат	э/л	15 мг	1-й
Цитозар	э/л	20 мг/м ²	1-й
Преднизолон	э/л	30 мг/м ²	1-й
2-я ступень** (через 3 недели)			
Винкристин	в/в	2 мг	1,8
Доксорубин	в/в	30 мг/м ²	1,8
L-аспарагиназа	в/в	6000 ед/м ²	1-5, 8-12
Преднизолон	р.о.	30 мг/м ²	1-5, 8-12
Метотрексат	э/л	15 мг	1-й
Цитозар	э/л	20 мг/м ²	1-й
Преднизолон	э/л	30 мг/м ²	1-й
(3-я ступень) через 3 недели			
Винкристин	в/в	2 мг	1,8,15
Циклофосфамид	в/в	1000 мг/м ²	1,8,15
6-меркаптопурин	р.о.	100 мг/м ²	1-15
Преднизолон	в/в	30 мг/м ²	1-4, 8-11
Метотрексат	э/л	15 мг	1,8,15

Цитозар	э/л	20 мг/м ²	1,8,15
Преднизолон	э/л	30 мг/м ²	1,8,15
Ранняя интенсификация (через 3 недели)			
Метотрексат	в/в	100 мг/м ² болюсом 900 мг/м ² в течение 24 часов	1-й, 10-й, 20-й день
Лейковорин	в/в	12 мг/м ² через 24 часа после окончания введения метотрексата 2 раза с интервалом 6 часов после 1-го введения метотрексата, 4 раза после 2-го введения метотрексата, 6 раз после 3-го введения метотрексата	3-й
Метотрексат	э/л	15 мг	1-й, 10-й, 20-й
Цитозар	э/л	20 мг/м ²	1-й, 10-й, 20-й
Преднизолон	э/л	30 мг/м ²	1-й, 10-й, 20-й
Терапия поддержания ремиссии *** (начинается через 3 недели после курса ранней интенсификации и проводится в группе стандартного риска в течение 1 года, в группе высокого риска - в течение 2-х лет)			
6-меркаптопурин или 6-тиогуанин (возможно их чередование после курсов реиндукции ремиссии, которые проводятся каждые 3 месяца)	р.о.	75 мг/м ²	2-7 дни каждой недели
Метотрексат	в/в, р.о.	15 мг/м ²	1-й день каждой недели
Курсы реиндукции ремиссии (программы СОАР, СНОР, РОМР каждые 3 месяца терапии поддержания ремиссии по ротирующей схеме)			

Профилактика нейтролейкемии в период терапии поддержания ремиссии (1-й день каждого курса реиндукции ремиссии)			
Метотрексат	э/л	15 мг	
Цитозар	э/л	20 мг/м ²	
Преднизолон	э/л	30 мг/м ²	
Поздняя интенсификация лечения (через 6 месяцев после достижения ПР вместо очередного курса реиндукции ремиссии)			
Курс для больных моложе 60 лет			
Преднизолон	р.о.	30 мг/м ²	1-5
Цитозар	в/в	1 г/м ²	1-5
Митоксантрон	в/в	12 мг/м ²	1-3
Этопозид	в/в	200 мг/м ²	6-8
Курс для больных старше 60 лет			
Цитозар	в/в	0,5 г/м ² /сутки в виде непрерывной инфузии	1-4
Этопозид	в/в	100 мг/м ²	1-4

* - при проведении профилактики нейтролейкемии эндолюмбальным введением триплета преднизолон может быть заменен дексаметазоном (4 мг) .

** - при развитии побочных токсических эффектов (3-4 ст) на введение L-аспарагиназы при проведении индукционного курса, вместо 2-го курса консолидации повторяют 1-й курс («5+2+5»).

*** - терапия поддержания ремиссии может быть начата уже на этапе проведения консолидации ремиссии и в последующем в промежутках между курсами химиотерапии в случае отсутствия выраженной лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении (количество лейкоцитов в крови $>2,5 \times 10^9$ /л, гранулоцитов $> 1,5 \times 10^9$ /л), тромбоцитов $> 100 \times 10^9$ /л).

Примером дифференцированных протоколов лечения больных ОЛЛ могут быть протоколы, разработанные германскими гематолагами группы GMALL (таблицы 18-

21). Раннее использование на этапе индукции ремиссии больших доз метотрексата в комбинации с ифосфамидом, тенипозидом, цитарабином и дексаметазоном вместо программы химиотерапии ОЛЛ ALL 01/81, основанной прежде всего на комбинации винкристина, преднизолона и антрациклиновых антибиотиков, позволило увеличить частоту достижения ПР при В-ОЛЛ с 44% до 74%, общую пятилетнюю выживаемость с 0% до 51%, безрецидивную выживаемость с 0% до 71%. Причем проведение 6 курсов химиотерапии в последующем не требует проведения длительной терапии поддержания ремиссии.

Таблица 18

Протокол лечения В-ОЛЛ (BFM90)

Этап лечения и основные препараты	Способ введения	Доза	Дни введения
Предфаза (1-я неделя)			
Циклофосфамид	в/в	200 мг/м ²	1-5
Преднизолон	в/в	60 мг/м ²	1-5
Индукция ремиссии			
Блок А (2, 8, 14 недели)			
Винкристин	в/в	2 мг	1-й
Метотрексат	в/в	3000 мг/м ² для лиц моложе 50 лет, 500 мг/м ² для лиц старше 50 лет	1-й
Ифосфамид	в/в	800 мг/м ²	1-5
Тенипозид	в/в	100 мг/м ²	4-5
Цитарабин	в/в	150 мг/м ²	4-5
Дексаметазон	в/в	10 мг/м ²	1-5
Метотрексат	э/л	15 мг	1,5
Цитарабин	э/л	40 мг	1,5
Дексаметазон	э/л	4 мг	1,5
Блок В (5, 11, 17-я недели)			
Винкристин	в/в	2 мг	1-й
Метотрексат	в/в	3000 мг/м ² для лиц моложе 50 лет, 500 мг/м ² для лиц старше 50 лет	1-й
Циклофосфамид	в/в	200 мг/м ²	1-5
Адриамицин (доксорубицин)	в/в	25 мг/м ²	4-5
Дексаметазон	в/в	10 мг/м ²	1-5
Метотрексат	э/л	15 мг	1,5
Цитарабин	э/л	40 мг	1,5

Дексаметазон	э/л	4 мг	1,5
--------------	-----	------	-----

Лечение больных Т-линейных ОЛЛ по специализированному протоколу GMAL 05/93 позволяет достигать ПР у 86% больных и обеспечить 5-летнюю безрецидивную выживаемость у 53%. Протокол индукции ремиссии основан на комбинации 8 химиопрепаратов (D.Hoelzer и соавт., 1998, 2002) и представлен в таблице 19.

Таблица 19

Протокол лечения Т-линейных ОЛЛ GMAL 05/93

Этап лечения и основные препараты	Способ введения	Доза	Дни введения
Индукция ремиссии			
1-я фаза (1-4 недели лечения)			
Даунорубицин (рубомицин)	в/в	45 мг/м ²	1,8,15,22
Винкристин	в/в	2 мг	1,8,15,22
Преднизолон	р.о.	60 мг/м ²	1-28
L-аспарагиназа	в/в	5000 ед/м ²	15-28
Метотрексат	э/л	15 мг	1-й
2-я фаза (5-8 недели)			
Циклофосфамид	в/в	650 мг/м ²	29, 43, 57
Цитарабин	в/в	75 мг/м ²	31-34, 38-41, 45-48, 52-55
6-меркаптопурин	р.о.	60 мг/м ²	29-57
Метотрексат	э/л	15 мг	31,38,45,52
Облучение средостения		24 Гр	
Облучение головы		24 Гр	
Ранняя консолидация			
1-й курс (13 неделя)			
Цитарабин	в/в	1000 мг/м ² x 2 раза	1-4
Митоксантрон	в/в	10 мг/м ²	3-5
2-й курс (17-19 неделя)			
Метотрексат	в/в	1500 мг/м ²	1,15
L-аспарагиназа	в/в	10000 ед/ м ²	2,16
6-меркаптопурин	р.о.	25 мг/ м ²	1-5, 15-19
Реиндукция ремиссии (21-26 неделя)			
1-я фаза			
Преднизолон	р.о.	3 x 20 мг/м ²	1-28
Винкристин	в/в	2 мг	1,8,15,22
Доксорубицин	в/в	25 мг/м ²	1,8,15,22
Метотрексат	э/л	15 мг	1-й

Цитарабин	э/л	40 мг	1-й
Дексаметазон	э/л	4 мг	1-й
2-я фаза			
Циклофосфамид	в/в	1000 мг/м ²	29-й
Цитарабин	п/к	75 мг/м ²	31-34, 38-41
6-тиогуанин	р.о.	60 мг/м ²	29-42
Метотрексат	э/л	15 мг	29-й
Цитарабин	э/л	40 мг	29-й
Дексаметазон	э/л	4 мг	29-й
Поздняя консолидация ремиссии (1-я фаза) (33, 45 недели)			
Циклофосфамид	в/в	1000 мг/м ²	1-й
Цитарабин	в/в	500 мг/м ²	1-й
2-я фаза (39, 51 недели)			
Тенипозид	в/в	60 мг/м ²	1-5
Цитарабин	в/в	75 мг/м ²	1-5
Профилактика нейролейкоза в период поздней консолидации (33,39,45,51 недели)			
Метотрексат	э/л	15 мг	1-й
Цитарабин	э/л	40 мг	1-й
Дексаметазон	э/л	4 мг	1-й
Терапия поддержания ремиссии (до 31 месяца с момента установления диагноза)			
6-меркаптопурин	р.о.	60 мг/м ²	ежедневно
метотрексат	р.о.	20 мг/м ²	раз в неделю

Для группы больных ОЛЛ высокого риска используется специализированный протокол, разработанный GMALL (таблица 20). К группе высокого риска были отнесены больные с ранним пре-В-ОЛЛ, Ph позитивные ОЛЛ, BCR-ABL-позитивные ОЛЛ, а также common вариант ОЛЛ в случае гиперлейкоцитоза >30000 в 1 мкл и достижения ПР более чем за 4 недели. Использование данного протокола для лечения раннего пре- В-ОЛЛ позволяет достигать ПР у 73% больных и обеспечить 4-х летнюю безрецидивную выживаемость на уровне 52%.

Таблица 20

Протокол лечения больных ОЛЛ группы высокого риска GMAL 04/89

Этап лечения и основные препараты	Способ введения	Доза	Дни введения
Индукция ремиссии			

1-я фаза			
Преднизолон	р.о.	3 x 20 мг/м ²	1-28
Винкристин	в/в	2 мг	1,8,15,22
Даунорубицин (рубомидин)	в/в	45 мг/м ²	1,8,15,22
L-аспарагиназа	п/к	5000 ед/м ²	15-28
Метотрексат	э/л	15 мг	1-й
Индукция ремиссии			
2-я фаза			
Циклофосфамид	в/в	650 мг/м ²	29, 43, 57
Цитарабин	п/к	75 мг/м ²	31-34, 38-41, 45-48, 52-55
6-меркаптопурин	р.о.	60 мг/м ²	29-57
Метотрексат	э/л	15 мг	31,38,45,52
Облучение головы		24 Гр	
Консолидация ремиссии (1-я фаза)			
1-й вариант (13 неделя)			
Цитарабин	в/в	1000 мг/м ² x 2 раза	1-4
Митоксантрон	в/в	10 мг/м ²	2-5
2-й вариант (13, 15, 17 недели)			
Метотрексат	в/в	1500 мг/м ²	1-й
L-аспарагиназа	в/в	10000 ед/м ²	2-й
Реиндукция ремиссии (21-26 неделя)			
1-я фаза			
Преднизолон	р.о.	3 x 20 мг/м ²	1-28
Винкристин	в/в	2 мг	1,8,15,22
Доксорубицин	в/в	25 мг/м ²	1,8,15,22
Метотрексат	э/л	15 мг	1-й
Цитарабин	э/л	40 мг	1-й
Дексаметазон	э/л	4 мг	1-й
2-я фаза			
Циклофосфамид	в/в	650 мг/м ²	29-й
Цитарабин	п/к	75 мг/м ²	31-34, 38-41
6-тиогуанин	р.о.	60 мг/м ²	29-42
Метотрексат	э/л	15 мг	29-й
Цитарабин	э/л	40 мг	29-й
Дексаметазон	э/л	4 мг	29-й
Консолидация ремиссии (2-я фаза) (31, 35 недели)			
Тенипозид	в/в	60 мг/м ²	1-5

Цитарабин	в/в	75 мг/м ²	1-5
Терапия поддержания ремиссии (39-142 недели)			
6-меркаптопурин	р.о.	60 мг/м ²	ежедневно
метотрексат	р.о.	20 мг/м ²	раз в неделю

В группу стандартного риска для проведения специализированного лечения были отнесены больные ОЛЛ common-вариант, в возрасте 15-35 лет, с количеством лейкоцитов менее 30000 в 1 мкл, достижением ПР в течение 4 недель, без транслокации t(9;22). Протокол позволяет достигать ПР у 81% больных с common-вариантом ОЛЛ без факторов риска и обеспечить длительную безрецидивную выживаемость у 30% пациентов.

Таблица 21

Протокол лечения больных ОЛЛ группы стандартного риска GMAL 05/93

Этап лечения и основные препараты	Способ введения	Доза	Дни введения
Индукция ремиссии			
1-я фаза			
Преднизолон	р.о.	60 мг/м ²	1-28
Винкристин	в/в	2 мг	1,8,15,22
Даунорубицин (рубомицин)	в/в	45 мг/м ²	1,8,15,22
L-аспарагиназа	п/к	5000 ед/м ²	15-28
Метотрексат	э/л	15 мг	1-й
Индукция ремиссии			
2-я фаза			
Циклофосфамид	в/в	1000 мг/м ²	29, 43, 57
Цитарабин	п/к	75 мг/м ²	31-34, 38-41, 45-48, 52-55
6-меркаптопурин	р.о.	60 мг/м ²	29-57
Метотрексат	э/л	15 мг	31,38,45,52
Облучение головы		24 Гр	
Ранняя консолидация ремиссии (1-й курс) (13 неделя)			
Метотрексат	в/в	1500 мг/м ²	1-й
L-аспарагиназа	в/в	10000 ед/м ²	2-й
Метотрексат	э/л	15 мг	1-й
Цитарабин	э/л	40 мг	1-й
Дексаметазон	э/л	4 мг	1-й
(2-й курс) (15неделя)			
Метотрексат	в/в	1500 мг/м ²	1-й
L-аспарагиназа	в/в	10000 ед/м ²	2-й
(3-й курс)			

(17 неделя)			
Тенипозид	в/в	60 мг/м ²	1-5
Цитарабин	в/в	75 мг/м ²	1-5
Метотрексат	э/л	15 мг	1-й
Цитарабин	э/л	40 мг	1-й
Дексаметазон	э/л	4 мг	1-й
Реиндукция ремиссии (21-26 неделя)			
1-я фаза			
Преднизолон	р.о.	3 x 20 мг/м ²	1-28
Винкристин	в/в	2 мг	1,8,15,22
Доксорубин	в/в	25 мг/м ²	1,8,15,22
Метотрексат	э/л	15 мг	1-й
Цитарабин	э/л	40 мг	1-й
Дексаметазон	э/л	4 мг	1-й
2-я фаза			
Циклофосфамид	в/в	1000 мг/м ²	29-й
Цитарабин	п/к	75 мг/м ²	31-34, 38-41
6-тиогуанин	р.о.	60 мг/м ²	29-42
Метотрексат	э/л	15 мг	29-й
Цитарабин	э/л	40 мг	29-й
Дексаметазон	э/л	4 мг	29-й
Поздняя консолидация ремиссии (1-я фаза) (33, 35, 45, 47 недели)			
Метотрексат	в/в	1500 мг/м ²	1-й
L-аспарагиназа	в/в	10000 ед/м ²	2-й
2-я фаза (39, 51 недели)			
Тенипозид	в/в	60 мг/м ²	1-5
Цитарабин	в/в	75 мг/м ²	1-5
Профилактика нейрорлейкоза в период поздней консолидации (33,39,45,51 недели)			
Метотрексат	э/л	15 мг	1-й
Цитарабин	э/л	40 мг	1-й
Дексаметазон	э/л	4 мг	1-й
Терапия поддержания ремиссии (до 31 месяца с момента установления диагноза)			
6-меркаптопурин	р.о.	60 мг/м ²	ежедневно
метотрексат	р.о.	20 мг/м ²	раз в неделю

Таким образом, дифференцированная химиотерапия в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток и группы риска позволяет достигать ПР у 74-86%

пациентов и обеспечить длительную безрецидивную выживаемость у 30-71% больных ОЛЛ. Большая вариабельность в результатах лечения больных ОЛЛ даже с учетом дифференцированного подхода к терапии указывает на необходимость дальнейшего совершенствования критериев разделения больных на группы риска и оптимизации протоколов химиотерапии.

Отношение к использованию различных видов трансплантации стволовых клеток для лечения острых лимфобластных лейкозов в настоящее время неоднозначное. Можно считать оправданным применение родственной HLA-совместимой трансплантации стволовых клеток для лечения больных ОЛЛ группы высокого риска на этапе ранней интенсификации лечения.

Лечение нейролейкоза представляет собой сочетание интратекальных введений химиопрепаратов и краниоспинального облучения. Люмбальные пункции с введением трех препаратов (метотрексат, цитозар, дексаметазон) выполняют каждые 2-3 дня на фоне системной химиотерапии, начиная с дозировок, используемых в процессе профилактики нейролейкоза. При каждой очередной люмбальной пункции увеличивают дозу цитозара на 10 мг/м^2 (но не больше 100 мг) до момента достижения чистого (без примеси бластных клеток и при нормальном цитозе) ликвора. После достижения санации ликвора производят еще 3 введения триплета (метотрексата, цитозара, дексаметазона) в полных дозах с тем же интервалом введения, затем частота введения препаратов снижается до 1 раза в неделю, если позволяют показатели крови и отсутствуют тяжелые побочные реакции на интратекальную терапию. После этого, в случае отсутствия в прошлом облучения головы, в течение 2-3 недель краниоспинальное облучение в дозе 24 Гр. Облучение головы проводят только в случае подтверждения полной гематологической ремиссии. В ряде случаев нейролейкоз протекает без обнаружения в ликворе бластных клеток. Это бывает при солитарном варианте нейролейкоза, когда имеется очаговое поражение вещества головного мозга без вовлечения спинномозговых оболочек. В данной ситуации принципиальное значение имеет целенаправленное облучение очага. Но при этом имеет значение профилактическое эндолюмбальное введение триплета с частотой 1 раз в неделю. После проведения облучения головы профилактическое интратекальное введение триплета (в профилактических дозах) проводят раз в 2-3 месяца в течение всего периода лечения.

Иммунотерапия резидуальной болезни при ОЛЛ носит вспомогательный характер и основывается на использовании препаратов α -интерферона в комбинации со

стандартной терапией поддержания ремиссии 6-меркаптопурином и метотрексатом. Следует отметить высокую миелотоксичность препаратов α -интерферона у больных ОЛЛ. Поэтому дозы препарата подбирают индивидуально, чтобы поддерживать уровень лейкоцитов в крови более $2,5 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов более $100,0 \times 10^9/\text{л}$. Принципиальное значение для улучшения показателей безрецидивной выживаемости имеет длительность иммунотерапии – не менее 6 месяцев.

При лечении резистентных форм ОЛЛ используются программы химиотерапии, основанные на применении больших и средних доз цитарабина, новых комбинаций химиопрепаратов, обладающих взаимным потенцированием цитостатического эффекта. Как правило, подбор программы химиотерапии в данном случае производится эмпирическим путем с учетом предшествующей химиотерапии и соматического статуса пациента. Следует отметить, что продолжительность ремиссий у больных с резистентными формами заболевания не велика и не превышает, как правило, одного года. В связи с этим, данная группа пациентов должна рассматриваться в качестве кандидатов для неродственной HLA-совместимой или родственной частично совместимой по системе HLA аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Таким образом, современная химиотерапия позволяет не только получить полную гематологическую ремиссию при острых лейкозах, но и обеспечить адекватное лечение резидуальной болезни, что является необходимым условием для полного излечения от ранее фатального заболевания.

Содержание

Острые лейкозы. Основные понятия и термины	- 1
Эпидемиология	- 4
Этиопатогенез	- 4
Диагностика острых лейкозов	- 7
Классификация острых лейкозов	- 10
Клинические симптомы и синдромы при острых лейкозах	- 21
Прогностические факторы при острых лейкозах. Группы стандартного и высокого риска	- 23
Минимальная резидуальная болезнь	- 24
Современные подходы к терапии острых лейкозов	- 26
Лечение больных острыми нелимфобластными лейкозами	- 28
Лечение больных острыми лимфобластными лейкозами	- 39