

УДК 616.155.392-08-031.81

ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕЗуховицкая Е. В. (nazuch59@gmail.com), Фиясь А. Т. (gematology.lz@gmail.com)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Приведены основные современные протоколы терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) с учетом возраста, соматического статуса пациентов, варианта ОЛЛ и цитогенетических групп риска. Учтены показания для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в зависимости от наличия ремиссии и типа донора.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иматиниб, лечение пожилых пациентов.

Целью индукционной терапии при ОЛЛ является эрадикация бластных клеток у возможно большего числа пациентов, как можно раньше и при наименьших токсических неблагоприятных эффектах для достижения полной ремиссии (CR). Этот процесс включает предфазу, I индукцию, II индукцию; такая схема терапии разработана на основании педиатрических протоколов группы Берлин-Франкфурт-Мюнстер, адаптированной для взрослых пациентов Hoelzer и соавторами [20].

В течение предфазы собираются все значимые диагностические и прогностические данные для выделения пациентов, хорошо отвечающих на лечение преднизолоном. Индукция I является наиболее критической фазой лечения, имея наибольшую выраженную токсичность и требуя высокого качества поддерживающего лечения. В большинстве программ применяются комбинации винкристина, преднизолона и антрациклинов с включением на этом этапе аспарагиназы и циклофосфамида или без них [2]. Преднизолон иногда заменяется на дексаметазон; такая комбинация более мощная и способна проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Аспарагиназа, которая является основой педиатрических протоколов ОЛЛ в последние несколько десятилетий, также используется в большинстве "взрослых" индукционных режимов. Важность сокращения введений аспарагиназы подчеркивается в исследовании CALGB: медиана выживаемости для пациентов с уменьшением количества введений аспарагиназы составила 31 месяц в сравнении с 13 месяцами без сокращения количества введений. Режим Нурег-CVAD без включения аспарагиназы в индукции ремиссии, по результатам схож с другими режимами. Пегилированная форма аспарагиназы (PEG) E.coli повышает эффективность терапии, имеет более длительный период полураспада и более низкий риск образования антител.

Индукция II включает циклофосфамид, меркаптопурин и цитарабин, независимо от статуса CR; у пациентов резистентных к I индукции, может применяться более интенсивный режим.

Постремиссионная консолидация. В течение трех десятилетий большинству взрослых пациентов с ОЛЛ проводилось лечение, основанное на педиатрических режимах [1]; варианты терапии с алло-ТГСК откладывались; при этом общая выживаемость (ОВ) у взрослых пациентов с ОЛЛ сохранялась на уровне 30-40%. Программы, разработанные за последние 25 лет, дали среднюю частоту излечения 35%. Большинство настоящих программ включают шесть – восемь курсов, два из которых содержат высокие дозы метотрексата, цитарабина и аспарагиназу, и один-два реиндукционных блока [15]. Цитарабин обычно назначается в 4-12 дозах 1-3 г/м²; метотрексат в дозах

1-1,5 г/м² и до 3 г/м² Постремиссионная консолидация часто дополняется поддерживающей терапией: ежедневно меркаптопурин и еженедельно метотрексат в течение 2 лет и более, при периодических усилениях режима винкристином, преднизолоном, другими препаратами. Неэффективность поддерживающего лечения встречается чаще при В-ОЛЛ, реже при Т-ОЛЛ и крайне редко при зрелом В-клеточном ОЛЛ [11].

Режимы педиатрического типа. Режимы педиатрического типа применяются у взрослых пациентов с ОЛЛ с 1970 г. [1]. Такие режимы дают возможность повышения интенсивности терапии на некоторых этапах лечения при строгой приверженности к лечению в случае снижения роли ТГСК. В ретроспективном анализе были показаны лучшие результаты для подростков и молодых взрослых людей (18-30 лет), чем для взрослых. 5-летняя ОВ составила 67%-78% в сравнении с 34%-41%, соответственно. В 2009 г. сообщалось о 3-летней ОВ в 64% у пациентов с Ph-ОЛЛ в возрасте 45 лет и моложе. Хотя эффект данных программ у пациентов старше 50 лет при длительном наблюдении полностью не изучен, они перспективны при современном лечении ОЛЛ у взрослых [19].

Ph+ ОЛЛ. Транслокация t(9;22) и соответствующий гибридный ген BCR-ABL до недавнего времени обозначали наиболее неблагоприятную подгруппу ОЛЛ у взрослых (Ph+ ОЛЛ). Хотя частота CR составила 75%, ОВ при применении химиотерапии (ХТ) была 10-19%, при алло-ТГСК в первую CR она улучшилась приблизительно до 30%. Ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ) позволили значительно изменить исход Ph+ ОЛЛ [3].

Существуют три различных варианта применения ТКИ при Ph+ ОЛЛ: ТКИ и многокомпонентная ХТ; монотерапия ТКИ; негенотоксичная терапия – применение ТКИ с отдельными цитостатиками с целью предотвращения мутаций BCR-ABL.

ТКИ и многокомпонентная химиотерапия

Первым подходом стало применение иматиниба и индукционной ХТ. Это позволило повысить частоту CR до 90% и молекулярную ремиссию с менее 5% при применении ХТ до 50% и более; ОВ повысилась до более 60% за 1-4 года; улучшение DFS после первого года до 58% против 11% в группе контроля. Комбинация иматиниба и многокомпонентной ХТ не повышала токсичность, не оказывала неблагоприятного влияния на ТГСК [13].

В рандомизированном исследовании GMALL пожилые пациенты, получающие ХТ с иматинибом, сравнивались с группой пациентов с ХТ без иматиниба, частота ремиссии была 98% и 50% соответственно. После индукции пациенты получали консолидационную ХТ параллельно с иматинибом в течение не

менее 1 года. При значительно более высоких показателях достижения CR с иматинибом в индукции, после 1-го года ОБ в обеих ветвях не различалась; в обеих ветвях частота рецидивов была высокой.

ТГСК считается вариантом излечения взрослых с Ph+ ОЛЛ. Результаты алло-ТГСК могут улучшиться после применения иматиниба как поддерживающего лечения. В исследовании GMALL было показано, что пациенты, остающиеся VCR-ABL+, после ТГСК достигают молекулярной ремиссии при применении иматиниба и имеют продолжительную выживаемость. Применение иматиниба после ТГСК либо в первой линии лечения, независимо от МОБ, может способствовать снижению частоты рецидива. Иматиниб не следует применять ранее 6-8 недель после ТГСК во избежание общей токсичности. Продолжительность применения ТК1 для поддерживающего лечения разная: или 2 года, как при В-ОЛЛ, или прекращение лечения при отрицательном МОБ [6].

Монотерапия иматинибом. Была применена у пожилых пациентов с чрезвычайно плохим прогнозом. Иматиниб с кортикостероидами или без таковых давал частоту CR в 90%-100% (54% при ХТ). Высокая частота CR связана с отсутствием токсической летальности при индукции (20%-30% при ранней ХТ). В исследовании GIMEMA использовался иматиниб в дозе 800 мг в сутки в комбинации со стероидами в течение 30 дней, продолжалась монотерапия иматинибом после достижения CR. Частота CR – 100% и ОБ в течение одного года – 74% [9].

Рецидив развивался у большинства пациентов со средней продолжительностью ремиссии 8 месяцев. Одной из причин, вероятно, являлось развитие резистентности, вызываемой мутациями тирозинкиназного домена. Дазатиниб, ТК1 второго поколения, был применен для комбинированного лечения и монотерапии в этом исследовании, в котором все пациенты независимо от возраста получали короткий курс лечения кортикостероидами плюс дазатиниб на протяжении 84 дней, давая 100% частоту CR. В одной из групп пожилых пациентов с Ph+ ОЛЛ индукция состояла из винкристина, дексаметазона и дазатиниба в дозе 140 мг/день с продолжением приема дазатиниба в консолидации. Частота CR составила 90%, медиана ремиссии – 22 месяца и ОБ – 27 месяцев. Однако у 13 из 16 пациентов с рецидивом выявлена мутация в тирозинкинажном домене и в большинстве случаев это была мутация T315I. Дазатиниб лучше проникает через ГЭБ, чем иматиниб, и он лучше для лечения нейрорлейкемии [4]. Продолжение лечения пациентов в CR остаётся открытым вопросом. Применение только ТК1 может быть вариантом лечения молекулярно-отрицательных пациентов, но для VCR-ABL+ пациентов необходим более интенсивный подход, включающий ТГСК [16]. То, что ТГСК в первую CR может и не являться необходимой, было показано в педиатрическом исследовании, в котором дети, получающие интенсивную многокомпонентную ХТ с иматинибом, имели выживаемость выше 80% по сравнению с 35% в группе исторического контроля, что было даже выше, чем при родственной или неродственной алло-ТГСК(>60%).

Негенотоксическая терапия. Появление мутаций приводит к исключению из индукционной терапии антрациклинов или алкилирующих препаратов, способных вызвать мутационную устойчивость, и предпочтение отдается промежуточным дозам метотрексата, цитарабина и аспарагиназы у пожилых пациентов с

Ph+ ОЛЛ. Возможными перспективами в лечении Ph+ ОЛЛ являются монотерапия и негенотоксическая терапия, ТГСК только у МОБ-положительных пациентов, поддерживающее лечение после ТГСК иматинибом и оценка второго поколения ТК1 дазатиниба или nilотиниба, или препаратов третьего поколения ТК1, способных преодолеть мутации, обуславливающие резистентность [15]. Для дальнейшей терапии может быть добавлена терапия антителами типа ритуксимаба, поскольку Ph+ ОЛЛ может быть CD 20+ (в 40%).

Зрелый В-клеточный лейкоз. Лечение зрелого В-клеточного лейкоза проводится по протоколам, главным образом основанным на исследованиях у детей. Улучшение результатов достигнуто при применении высоких доз фракционированного циклофосфида, метотрексата (0,5-8 г/м²) и цитарабина в комплексе со стандартными препаратами, применяемыми для индукции ремиссии, назначаемыми короткими циклами с частыми интервалами в течение 6 месяцев. Эти протоколы в оригинальной или изменённой форме дают частоту CR около 75% (62%-83%) и DFS 55% (20%-71%). Поскольку более 80% клеток зрелого В-клеточного лейкоза экспрессируют CD20, то добавление ритуксимаба к 6-8 циклам ХТ повысило ОБ на 20-30%, примерно до 80% [14]. Оценка МОБ помогает отобрать прогностически неблагоприятных пациентов для ТГСК в первой CR. Поддерживающая терапия не назначается, поскольку большинство пациентов излечиваются приблизительно через 1,5 года. При зрелом В-клеточном ОЛЛ наблюдается большая частота вовлечения ЦНС при установлении диагноза и рецидиве. Профилактические мероприятия являются важной составляющей лечения. Однако использование режима Нурег-CVAD у пациентов старше 60 лет с добавлением ритуксимаба не улучшило результатов. Исход у пожилых пациентов может осложняться высокой летальностью, связанной с инфекциями, требующими длительного интенсивного поддерживающего лечения.

Т-клеточный ОЛЛ. В целом исход Т-ОЛЛ у взрослых более благоприятный, чем В-ОЛЛ. Установлена связь между степенью зрелости заболевания и исходом. Наиболее высокая частота CR (92%) была получена при тимусном фенотипе по сравнению с 84% при раннем Т-клеточном лейкозе и 77% при зрелом Т-клеточном лейкозе. Неэффективность индукции составила 13-17% при раннем и зрелом Т-клеточном лейкозе по сравнению с 5% при тимусной форме. Кортикальный/тимусный Т-ОЛЛ имел наилучший исход при ОБ 60-70% по сравнению с 33% и 22% при раннем и зрелом Т-ОЛЛ, соответственно. Эти пациенты с плохим прогнозом являются кандидатами на ТГСК в первой CR, приводя к частоте ОБ 44% и 59%, соответственно. Дополнительная оценка МОБ является наиболее важной для принятия решения о ТГСК в первой CR [23].

Новые препараты в терапии ОЛЛ

При Ph- В-ОЛЛ добавление к режиму Нурег-CVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, адриамицин, дексаметазон, метотрексат, высокие дозы цитарабина) анти-CD20 моноклонального антитела ритуксимаба позволило улучшить выживаемость пациентов с CD20+ ОЛЛ моложе 60 лет [10]. III фаза исследования индукционной терапии с ритуксимабом или без него была проведена группой по исследованию ОЛЛ у взрослых, тогда как MRC-ECOG оценивает ритуксимаб (CD20), эспратумаб (CD22) и эспратумаб плюс ритуксимаб в сравне-

нии с контрольной группой [12]. Блинотумоаб (Blinatumomab) является биспецифичным анти-CD3 и анти-CD19 моноклональным антителом, высокоэффективным в молекулярном рецидиве; применение данного препарата следует оценить в первой линии терапии [22]. Ряд пожилых пациентов, получавших блинотумоаб, остаются в ремиссии более 1 года. Сообщалось о CR в 68% случаев среди пациентов с рецидивирующим ОЛЛ. Всеми пациентами с CR была достигнута молекулярная полная ремиссия [5]. Конъюгированное антитело к CD22 инотузумаб давало CR в 39% при рецидивирующем CD22+ ОЛЛ. Токсичность была контролируемой и летальность была 4% за 4 недели. Применение неларабина показало обнадеживающие результаты и приемлемую токсичность при рецидивирующем Т-ОЛЛ и в индукции у пожилых пациентов [17]. В последние несколько лет применяется новый препарат клофарабин при рецидиве В-ОЛЛ и для использования в качестве дополнительной терапии в индукции [18].

Показана активность и переносимость при рецидиве ОЛЛ с поражением ЦНС липосомального цитарабина для интратекального применения, хотя в комбинации с системными нейротоксическими режимами может наблюдаться выраженная токсичность. Его применение при профилактике рецидива ЦНС позволяет добиться снижения числа интратекальных инъекций и может индуцировать меньшую системную токсичность по сравнению со стандартной интратекальной терапией. Другим препаратом является липосомальная форма винкристина, особенно у пожилых пациентов. Однако неизвестно, способна ли липосомальная инкапсуляция обеспечить более высокую интенсивность дозы при снижении риска нейротоксичности. Интерес представляет бендомустин, поскольку он показал ограниченную токсичность и благоприятные результаты у пожилых пациентов с В-клеточной лимфомой. Возможное использование препаратов с различными механизмами действия в комбинации с ХТ, таких как ингибиторы протеасом, ингибиторы гистондеацетилазы, гипометилирующие препараты или целевые препараты, такие как ингибиторы Flt3 или Jak2, в определенных подгруппах пациентов с ОЛЛ. В настоящее время их применение рассматривается у отдельных пациентов с плохим ответом на стандартную ХТ, включая пациентов с молекулярным рецидивом.

Терапия ОЛЛ у пожилых пациентов

Доля В-клеточного ОЛЛ выше у пациентов старше 60 лет (75%-89%) по сравнению с пациентами моложе 60 лет (59-66%). Заболеваемость Т-ОЛЛ ниже у пожилых пациентов (8-12%) по сравнению с молодыми пациентами (29%). Доля пациентов с Ph+ [t(9;22)] ОЛЛ, t(8;14), t(14;18) или сложными абберациями возрастает с возрастом; Ph+ ОЛЛ выявлен у 24-36% пожилых пациентов по сравнению с 15%-19% среди молодых пациентов. Поэтому полная диагностическая характеристика необходима всем пациентам с ОЛЛ независимо от возраста [15]. Протоколы, разработанные для пожилых пациентов, должны обеспечить излечение при ограничении токсичности, ранней летальности и продолжительности госпитализации при поддержании максимально высокого качества жизни.

Проведено рандомизированное сравнительное исследование новых индукционных режимов, включающих непрерывную инфузию доксорубицина и винкристина, и пегилированный доксорубицин с винкристином в стандартной дозе в комплексе с декса-

метазоном и циклофосфамидом, с последующей консолидацией и поддерживающей терапией. Несмотря на более низкую частоту гематологической токсичности, инфекций и явлений со стороны сердечно-сосудистой системы при применении пегилированного доксорубицина, при лечении стандартным доксорубицином отмечалась тенденция к повышению частоты CR (72% против 90%) и снижению частоты рецидивов (32% против 52%). Нет данных об улучшении результатов при применении липосомальных антрациклинов у пожилых пациентов с ОЛЛ [12].

Аспарагиназа является необходимым средством в лечении ОЛЛ. У взрослых пациентов осложнения, связанные с аспарагиназой, более часто встречаются в индукции по сравнению с более поздними циклами лечения. При применении у пожилых пациентов интенсивного индукционного режима, основанного на винкристине, даунорубине, преднизоне, циклофосфамиде и аспарагиназе, летальность, главным образом связанная с инфекцией, была скорее высокой (36%). Поэтому циклофосфамид и аспарагиназа были исключены из индукционного лечения, что позволило добиться выраженного снижения частоты ранней летальности с 70% до 22% и улучшить ОВ. Педиатрические протоколы лечения у пожилых пациентов включали аспарагиназу при индукции и консолидации. Частота CR составила 71% при индукционной летальности 29%. Применение аспарагиназы при индукционной терапии может быть связано с повышением рисков; поэтому не рекомендуется применять аспарагиназу при индукции у пожилых пациентов, но ее следует включить в консолидационную терапию. На основании данного допущения Европейской рабочей группой по вопросам ОЛЛ у взрослых (EWALL) был принят протокол лечения пожилых пациентов с ОЛЛ. 4-недельная индукция включала дексаметазон, винкристин и идарубицин в I фазу и циклофосфамид и цитарабин во II фазу. Консолидация включала 6 альтернирующих циклов со средними дозами метотрексата, в комбинации с аспарагиназой и высокими дозами цитарабина с последующей поддерживающей терапией. Медиана возраста составила 66 лет (диапазон 56-73 года) при 22% пациентов старше 70 лет. За 1 год CR, ОВ и продолжающаяся CR составила 85%, 61% и 49%, соответственно. Индукция и консолидация средней интенсивности хорошо переносились. Хотя улучшение с применением аспарагиназы при индукции приводило к выраженной токсичности и летальности, возможна дальнейшая интенсификация терапии консолидации.

К настоящему времени GMALL провела проспективное исследование режима, разработанного для пожилых пациентов. Оно включало применение индукционной терапии сниженными дозами (BFM-протокол) идарубицина, дексаметазона, винкристина, циклофосфамида и цитарабина с последующими альтернирующими циклами консолидации в течение года и поддерживающее лечение, аналогичное таковому при режиме EWALL. Пациенты с CD20+ ОЛЛ получали ритуксимаб в комбинации с ХТ. У 268 пациентов частота CR составила 76%, ранняя летальность 14%, летальность в CR 6%, продолжающаяся ремиссия 32% и 5-летняя ОВ 23%. Пациенты моложе 75 лет при статусе по ECOG ниже 2 имели CR в 86%, 10% раннюю летальность и 36% трёхлетнюю выживаемость. В терапии индукции применялся липосомальный цитарабин для интратекальной профилактики взамен тройной комбинации. Такое изменение привело

к снижению ранней летальности, поскольку тройная интратекальная терапия, в отличие от липосомальной цитарабина, может быть связанной с системной токсичностью в индукции. Возможно, для пожилых пациентов наиболее важной модификацией индукционной терапии является исключение аспарагиназы и применение сниженных доз антрациклинов [10].

Лечение пожилых пациентов с Ph/BCR-ABL+ (Ph+) ОЛЛ

Применение иматиниба в комбинации с ХТ после стандартной индукции может улучшить исход у пожилых пациентов с Ph+ ОЛЛ. По данным французского исследования, ОВ и безрецидивная выживаемость значительно улучшились по сравнению с исторической группой контроля без иматиниба (66% против 43% и 58% против 11% за 1 год, соответственно). Раннее применение ТКІ является более перспективным [8]. GМALL провела рандомизированное исследование эффективности индукции только иматинибом по сравнению с ХТ. Пожилые пациенты с Ph+ ОЛЛ получали иматиниб 4 недели в сравнении с ХТ. Частота ремиссии составила 96% и 50%, соответственно. После индукции все пациенты получали консолидационный курс ХТ параллельно иматинибу на протяжении 1 года. Несмотря на значительно более высокую частоту CR при применении индукции иматинибом, не было установлено каких-либо различий в отношении выживаемости при высокой частоте рецидивов. Только 11% пациентов достигли молекулярной ремиссии [7].

В исследовании GIMEMA применялся иматиниб (800 мг/день) с преднизолоном для индукции с последующей монотерапией иматинибом; частота ремиссии, выживаемости и выживаемости без признаков заболевания составила 100%, 74% и 48% за 1 год. В дальнейшее исследование дазатиниба (140 мг/день) и преднизолона с последующей монотерапией дазатинибом включались пациенты со средним возрастом 54 года (диапазон 24–76 лет). За 20 месяцев частота CR составила 92% и ОВ 69%. У 14 из 19 пациентов, получающих только ТКІ, отмечался рецидив при высокой частоте мутаций T3151. На риск рецидива сильно влиял молекулярный ответ. Другое исследование было основано на ротации режимов: 6 недель лечения нилотинибом сменялись иматинибом. У 39 пациентов CR составила 94%, ОВ за 1 год составила 79%. Почти все пациенты с рецидивом в исследовании экспрессировали мутации, связанные с устойчивостью к ТКІ [6].

В большом проспективном исследовании EWALL у пожилых пациентов с Ph+ ОЛЛ в индукции применялась ХТ винкристином, дексаметазоном и дазатинибом (140 мг/день). Консолидационное и поддерживающее лечение включало периодическое применение дазатиниба. Достигнута CR в 94% и ОВ после 3 лет наблюдения составила 45%. МОБ выше 0,1% после индукции и консолидации была ассоциирована с низкой продолжительностью ремиссии в 5 месяцев; в рецидиве наблюдалась высокая частота мутаций T3151.

Иматиниб не проникает через ГЭБ. Поэтому при Ph+ ОЛЛ необходима ЦНС профилактика. Число курсов интратекальной терапии и их состав не уточнены. У пожилых пациентов может быть повышен риск субдуральной гематомы. Остаётся открытым вопрос о применении менее интенсивной ЦНС профилактики при использовании дазатиниба, проникающего через ГЭБ.

Монотерапия ТКІ может применяться успешно при проведении индукционной терапии у пожилых пациентов с Ph+ ОЛЛ; преимуществом является низ-

кая ранняя летальность. Однако монотерапия при таком высокопролиферативном заболевании, как ОЛЛ, ассоциирована с высоким риском появления устойчивых клонов. Поэтому после монотерапии ТКІ большинство пациентов имеют рецидив, если они не являются кандидатами для ТГСК. С другой стороны, у слабых пожилых пациентов лечение ТКІ даёт шанс на удлинение выживаемости при хорошем качестве жизни. Для пожилых пациентов Ph+ ОЛЛ в хорошем состоянии предпочтительны ТКІ в комбинации с индукционной терапией в сниженных дозах с последующей оптимизированной консолидацией; ТКІ второго поколения, такие как дазатиниб и нилотиниб, могут обладать более высокой эффективностью. Необходимым является выявление молекулярно плохо отвечающих пациентов и изменение ТКІ по необходимости. К тому же пожилые пациенты с Ph+ ОЛЛ являются кандидатами на ТГСК с кондиционированием сниженной интенсивности. У МОБ– пожилых пациентов с Ph+ ОЛЛ следует рассмотреть выполнение ауто-ТГСК с последующей поддерживающей терапией ТКІ [21].

В большинстве исследований было показано преимущество более интенсивной терапии в отношении высокой частоты CR, более низкой частоты ранней летальности, продолжительности ремиссии и медианы выживаемости. В целом на прогноз у пожилых пациентов влияет токсичность, приводящая к более высокой летальности, частоте прерывания ХТ, снижению ее интенсивности. Более высокая встречаемость неблагоприятных прогностических факторов повышает риск рецидива [2].

Необходимо выделять пациентов, у которых ожидается неприемлемо высокая летальность при индукционной терапии. Выявление Ph+ ОЛЛ является решающим даже у очень старых и слабых пациентов, поскольку ТКІ индуцируют высокую частоту CR с умеренной продолжительностью. Для пожилых пациентов, как и для молодых лиц, рекомендованы педиатрические режимы лечения при Ph– ОЛЛ. Снижение дозы антрациклинов является необходимым, и аспарагиназу для индукционного лечения не следует рекомендовать вне клинических исследований. Дексаметазон повышает эффективность у молодых пациентов, но у пожилых следует избегать его пролонгированного применения. Для подходящих пациентов следует усилить консолидационную терапию. Консолидация в умеренных дозах, включающая метотрексат, цитарабин и реиндукционную терапию, является возможной, поддерживающее лечение является необходимым.

У неподходящих пациентов рекомендуется снижение доз в индукции для контроля и достижения пролонгированного низкого уровня заболевания. Следует рассматривать все варианты терапии ОЛЛ: винкристин, стероиды, интратекальную терапию и поддерживающее лечение меркаптопурином и метотрексатом.

По возможности к лечению пожилых пациентов необходимо добавить целевые препараты, (неларабин, моноклональные антитела с потенциально сниженной или альтернативной токсичностью); лечение предпочтительно проводить в рамках клинических исследований [17]. При Ph+ ОЛЛ всё ещё остаётся неясным, способно ли дальнейшее снижение индукционной ХТ оказать влияние на терапию ТКІ, и какой из ТКІ является более предпочтительным. Большинство исследователей склоняются к

пользу комбинированной терапии. Следует отдать предпочтение консолидации в умеренных дозах и поддерживающей терапии. Пациентов следует рассматривать как кандидатов на ТГСК с проведением кондиционирования сниженной интенсивности [21].

Выводы

1. Терапию ОЛЛ необходимо проводить с учетом группы риска (учитывая возраст, цитогенетические данные, соматический статус).

Литература

1. Эффективность протокола ALL-MB-2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом / Ю. В. Румянцева [и др.] // Тер. архив. – 2010. – Т. 82. – № 7. – С. 11-19.
2. Bassan, R. Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia / R. Bassan, D. Hoelzer // J. of Clin. Oncology. – 2011. – Vol. 29, № 5. – P. 532-544.
3. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy leukemia group protocol 09.00 / Bassan R. [et al] // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28, № 3 – P. 644-3652.
4. Dasatinid as first line treatment of adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients: Final results of the GIMEMA LAL 1205 Study / R. Foa [et al] // Blood. – 2008. – Vol. 112, № 1 – P. 112-119.
5. End point to establish in the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia. / Appelbaum F. R. [et al] // Blood. – 2007. – no. 109. – P. 1810-1816.
6. Gokbuget, N. How I treat older patients with ALL / N. Gokbuget // Blood. – 2013. – № 122. – P. 1366-1375.
7. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group / M. Yanada [et al] // Journal of Clinical Oncology. – 2006. – Vol. 24, № 3. – P. 460-466.
8. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study / A. de Labarthe [et al] // Blood. – 2007. – Vol. 109, № 4. – P. 1408-1413.
9. Imatinib plus steroids induces complete remission and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: Results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto (GIMEMA) LAL 0201-B protocol / M. Vignetti [et al] // Blood. – 2007. – Vol. 109. – P. 3676-3678.
10. Immunochemotherapy with rituximab improves molecular CR rate and outcome in CD 20+ B-lineage standard and high risk patients: results of 263 CD 20+ patients studied prospectively in GMALL study 07/2003 / D. Hoelzer [et al] // Blood. – 2010. – Vol. 116. № 1. – P. 170.
11. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia / D. Hoelzer [et al] // Blood. – 1996. – № 87. – P. 495-508.
12. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is associated from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ ECOG E2993) / A.H. Goldstone [et al] // Blood. – 2008. – Vol.

2. При ОЛЛ необходимо применение комплексной терапии, включающей моноклональные антитела у пациентов пожилого возраста.

3. С учетом варианта ОЛЛ к терапии возможно подключение ингибиторов тирозинкиназ или целевых препаратов.

4. При достижении второй ремиссии необходимо в обязательном порядке решать вопрос о выполнении ТГСК.

Literatura

1. E'ffektivnost' protokola ALL-MB-2002 u detej s ostrym limfoblastny'm lejkozom / Yu. V. Rumyanceva [i dr.] // Ter. arxiv. – 2010. – Т. 82. – № 7. – С. 11-19.
2. Bassan, R. Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia / R. Bassan, D. Hoelzer // J. of Clin. Oncology. – 2011. – Vol. 29, № 5. – P. 532-544.
3. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy leukemia group protocol 09.00 / Bassan R. [et al] // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28, № 3 – P. 644-3652.
4. Dasatinid as first line treatment of adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients: Final results of the GIMEMA LAL 1205 Study / R. Foa [et al] // Blood. – 2008. – Vol. 112, № 1 – P. 112-119.
5. End point to establish in the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia. / Appelbaum F. R. [et al] // Blood. – 2007. – no. 109. – P. 1810-1816.
6. Gokbuget, N. How I treat older patients with ALL / N. Gokbuget // Blood. – 2013. – № 122. – P. 1366-1375.
7. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group / M. Yanada [et al] // Journal of Clinical Oncology. – 2006. – Vol. 24, № 3. – P. 460-466.
8. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study / A. de Labarthe [et al] // Blood. – 2007. – Vol. 109, № 4. – P. 1408-1413.
9. Imatinib plus steroids induces complete remission and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: Results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto (GIMEMA) LAL 0201-B protocol / M. Vignetti [et al] // Blood. – 2007. – Vol. 109. – P. 3676-3678.
10. Immunochemotherapy with rituximab improves molecular CR rate and outcome in CD 20+ B-lineage standard and high risk patients: results of 263 CD 20+ patients studied prospectively in GMALL study 07/2003 / D. Hoelzer [et al] // Blood. – 2010. – Vol. 116. № 1. – P. 170.
11. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia / D. Hoelzer [et al] // Blood. – 1996. – № 87. – P. 495-508.
12. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is associated from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ ECOG E2993) / A.H. Goldstone [et al] // Blood. – 2008. – Vol.

111, № 4. – P. 1827-1833.

13. Lee, K. H. Clinical effect of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia / K. H. Lee, J.H. Lee, S.J. Choi // *Leukemia*. – 2005. – № 19. – P.1509-1516.

14. Long-term outcome after Hyper-CVAD and rityximab chemoimmunotherapy for Burkitt (BL) or Burkitt-like (BLL) leukemia-lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) / D. A. Thomas [et al] // *Blood*. – 2007. – Vol. 110. – P. 831 – (abstr. 2825).

15. Marks, D. I. Treating the «Older» Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia / D. I. Marks // *Hematology (ASH Education Program)*. – 2010, №1. – P. 13-20

16. Myeloablative allogenic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison / J. J. Cornelissen [et al] // *Blood*. – 2009. – Vol. 113, № 6. – P. 1375-1382.

17. Neralabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study / D. J. DeAngelo [et al] // *Blood*. – 2007. – №103. – P. 5136-5142.

18. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): an MRC UKALL12/ECOG 2993 study / Fielding A. K.[et al]//*Blood*. –2007. – Vol.110(13). – P.944-950.

19. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: The GRAALL-2003 study / F. J. Huguet [et al] // *Clin. Oncol.* – 2009. – №27. – P. 911-918.

20. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults / Hoelzer D.[et al]// *Blood*. – 1988. – Vol.71. – P.123-131.

21. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogenic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from European Group for Blood and Marrow Transplantation / M. Mohty [et al] // *Blood*. – 2010. – Vol. 116, № 22. – P. 4439-4443.

22. Report of a phase II trial of single-agent BiTE(R) antibody blinatumomab in patients with minimal residual disease (MRD) positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) / M.S. Topp [et al] // *Blood*. – 2009. – Vol. 114. – P. 346 (abstr. 840).

23. Successful subtype oriented treatment strategies in adult T-ALL: Results of 774 patients treated in three consecutive GMALL studies / D. Hoelzer [et al] // *Blood*. – 2009. – Vol. 114, № 13. – P. 324-327.

111, № 4. – R. 1827-1833.

13. Lee, K. H. Clinical effect of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia /

K. H. Lee, J.H. Lee, S.J. Choi // *Leukemia*. – 2005. – № 19. – R.1509-1516.

14. Long-term outcome after Hyper-CVAD and rityximab chemoimmunotherapy for Burkitt (BL) or Burkitt-like (BLL) leukemia-lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) / D. A. Thomas [et al] // *Blood*. – 2007. – Vol. 110. – R. 831 – (abstr. 2825).

15. Marks, D. I. Treating the «Older» Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia / D. I. Marks // *Hematology (ASH Education Program)*. – 2010, №1. – R. 13-20

16. Myeloablative allogenic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison / J. J. Cornelissen [et al] // *Blood*. – 2009. – Vol. 113, № 6. – R. 1375-1382.

17. Neralabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study / D. J. DeAngelo [et al] // *Blood*. – 2007. – №103. – R. 5136-5142.

18. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): an MRC UKALL12/ECOG 2993 study / Fielding A. K.[et al]//*Blood*. –2007. – Vol.110(13). – P.944-950.

19. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: The GRAALL-2003 study / F. J. Huguet [et al] // *Clin. Oncol.* – 2009. – №27. – R. 911-918.

20. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults / Hoelzer D.[et al]// *Blood*. – 1988. – Vol.71. – P.123-131.

21. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogenic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from European Group for Blood and Marrow Transplantation / M. Mohty [et al] // *Blood*. – 2010. – Vol. 116, № 22. – R. 4439-4443.

22. Report of a phase II trial of single-agent BiTE(R) antibody blinatumomab in patients with minimal residual disease (MRD) positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) / M.S. Topp [et al] // *Blood*. – 2009. – Vol. 114. – R. 346 (abstr. 840).

23. Successful subtype oriented treatment strategies in adult T-ALL: Results of 774 patients treated in three consecutive GMALL studies / D. Hoelzer [et al] // *Blood*. – 2009. – Vol. 114, № 13. – R. 324-327.

ТHERAPY IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Zukhovitskaya E. V., Fiyas A. T.

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

The review presents the main current treatment protocols for acute lymphoblastic leukemia (ALL), taking into account age, physical status of patients, ALL variant and cytogenetic risk groups. Indications for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) depending on the presence of remission and type of the donor are considered.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, hematopoietic stem cell transplantation, imatinib, treatment of elderly patients.

Поступила: 05.02.2015

Отрецензирована: 13.05.2015