

УДК 616.155.392-036.11-039.35-08-037

¹Климкович Н.Н., ²Суворов Д.И.¹Белорусская медицинская академия
последипломного образования²РНПЦ радиационной медицины
и экологии человека**Ключевые слова:** острый лейкоз,
рецидив, лечение, прогноз

ПЕРВЫЕ РЕЦИДИВЫ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ВЗРОСЛЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОГНОЗ

Резюме. В статье дана характеристика эффективности схем терапии при острых лейкозах у взрослых и стратегия лечения пациентов с рецидивами острых лейкозов. Систематизированы результаты исследования прогностической роли отдельных признаков, позволяющих определить вероятность достижения ремиссии, ее продолжительность и исход заболевания, оценены их преимущества и ограничения. Определена перспектива использования маркеров апоптотической активности лейкозных клеток для прогноза и индивидуализации терапии.

В настоящее время острые лейкозы (ОЛ) остаются одними из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных болезней крови, несмотря на успехи, связанные с введением высокоагрессивной программой полихимиотерапии, что позволяет достичь клинко-гематологическую ремиссию у 50 – 70 % взрослых пациентов [1]. При этом основной проблемой, влияющей на бессобытийную выживаемость при ОЛ, являются рецидивы заболевания. Рецидив острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) возникает у 20–40 % взрослых, при этом у большинства из них (60 %) на первом году клинко-гематологической ремиссии. Двухлетняя выживаемость таких пациентов не превышает 10 – 15 % [2]. При острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ) большинство взрослых пациентов также не имеют долгосрочного благоприятного прогноза, в отличие от детской популяции. Несмотря на возможность достижения первой ремиссии у 78 – 93 % взрослых ОЛЛ, длительная бессобытийная выживаемость достигается только в 40 % случаев [3]. Второй и последующие рецидивы ОЛЛ снижают вероятность ремиссии до 10 % [4, 5]. Поэтому сегодня весьма актуальна проблема повышения эффективности лечения ОЛ у взрослых. Поиски повышения эффективности терапии ОЛ проводятся, в основном, в направлении интенсификации лечения и дифференцировки интенсивности для разных прогностических групп. Интенсификация при ОМЛ достигается, как правило, эскалацией доз препаратов. Так, в ряде исследований было показано, что именно высокие дозы цитазара, полученные пациентом в периоде индукции или ранней консолидации ремиссии, удлиняют продолжительность ремиссии, позволяют увеличить безрецидивную выживаемость, уменьшить общую продолжительность химиотерапии, а также отказаться от проведения длительной поддерживающей терапии низкими или стандартными дозами цитостатиков. Кроме того, специалисты видят решение в применении индивидуализированной химиотерапии, выбор которой базируется на опреде-

лении прогноза заболевания в момент установления диагноза.

Перечисленные лечебные подходы в целом позволяют получить ремиссии более чем у 70% больных, а также увеличить 5-летнюю безрецидивную выживаемость до 45 – 50 % . При отдельных прогностически благоприятных вариантах ОМЛ, в частности с цитогенетическими аномалиями inv16, t(8;21), при проведении интенсивной консолидационной терапии высокими дозами цитарабина частота полных ремиссий и 5-летняя общая выживаемость достигают 91 и 65 % соответственно [6, 7].

В разработке протоколов терапии ОЛЛ у взрослых пациентов до настоящего времени используются достижения в лечении этого заболевания у детей. Применение современных терапевтических программ позволило значительно улучшить эффективность терапии взрослых пациентов с ОЛЛ, хотя, к сожалению, и не привело к таким обнадеживающим результатам как у детей. Скорее всего, это объясняется биологическими различиями заболевания взрослых и детей. У взрослых пациентов с большей частотой выявляются прогностически неблагоприятные аномалии кариотипа (t(9;22), t(4;11)), регистрируется более высокое число случаев лейкоцитоза в дебюте заболевания. Также существуют различия в метаболизме метотрексата в виде снижения аккумуляции его активного метаболита в лейкемических клетках и в способности адаптироваться к полихимиотерапии. Более высокая частота развития токсических эффектов у взрослых вынуждает проводить терапию с редукцией доз препаратов и удлинением межкурсовых интервалов, что приводит к уменьшению ее эффективности. При использовании современных программ терапии ОЛЛ ремиссия достигается у 70 – 90 % пациентов, но лишь 30 – 40 % из них переживают пятилетний рубеж без рецидивов [5].

Часто стратегия лечения пациентов с рецидивами ОЛ предполагает проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

(ТГСК) как радикального терапевтического подхода. Однако долгосрочные результаты и такой стратегии неутешительны: пятилетняя бессобытийная выживаемость при рецидиве ОЛ составляет приблизительно 10 % [8]. На сегодняшний день при ОМЛ аллогенная ТГСК проводится для пациентов, имеющих мутации гена FLT3, комплексные цитогенетические аномалии, отсутствие ремиссии после начальной индукционной терапии. Для пациентов с благоприятным прогнозом (нормальный кариотип, мутации гена NPM1, цитогенетические аномалии в виде t (8;21) или inv16) трансплантация отсрочена в надежде достижения ремиссии в результате консолидации с использованием цитарабина [9, 10]. Однако для пациентов группы низкого риска ОМЛ возраст старше 60 лет оказался независимым неблагоприятным прогностическим фактором [7].

Многие гематологи также не рекомендуют проведение аллогенной ТГСК в первой ремиссии ОЛ для пациентов с нормальным кариотипом в отсутствии неблагоприятного молекулярного фенотипа, например как мутация FLT3. Некоторые исследователи считают перспективным применение частично совместимой аллогенной ТГСК с немиелоаблативным режимом кондиционирования у пациентов возрастной группы старше 60 лет. Для данного метода характерны меньшая токсичность и связанная с ней низкая летальность, чем таковые при применении интенсивных режимов консолидации [11]. Для пациентов с ОЛЛ стратегия ранней ТГСК все еще используется как основная, когда есть существенные факторы риска, такие как наличие Ph хромосомы, медленный ответ на индукционную терапию или высокое количество лейкоцитов. В этой группе пациентов включение аллогенной родственной ТГСК в план терапии значительно повышает общую бессобытийную выживаемость (53 % против 45 %) [12, 13]. При этом некоторые исследователи не рекомендуют аллогенную ТГСК в первой ремиссии ОЛ, поскольку ожидаемый результат повышения общей бессобытийной выживаемости нивелируется риском связанных с трансплантацией осложнений у старших пациентов и риском поздних осложнений у молодых пациентов. Специалисты предполагают, что для отбора на ТГСК во время первой ремиссии оптимально использование методов обнаружения минимальной резидуальной болезни [8].

Важной составляющей современной терапии ОЛ является применение новых молекулярно-направленных препаратов. Так, добавление аналога пуринового нуклеозиды – кладрибина (2-хлор-дезоксиаденозин, 2-CdA) увеличивает антилейкемическую активность программы, основу которой составляют цитазар и даунорубин. Использование таких комбинированных программ у пациентов

старше 60 лет позволяет получить более высокий процент ремиссий (51 %) по сравнению с группой лечения без кладрибина (35 %) [14]. Результатом применения программы GLAG-M (кладрибин, цитазар, митоксантрон и G-CSF) у пациентов старше 40 лет с рефрактерным ОМЛ явилось достижение полной ремиссии у 49 %, при этом общая выживаемость через 1 год составила 43 % [15].

Несколько клинических испытаний продемонстрировали активность гипометилирующих агентов в схемах терапии ОМЛ. Например, азацитидин способствует увеличению медианы выживаемости пациентов с ОМЛ старше 65 лет до 24,5 мес. [16].

За последние 20 лет у пациентов с рецидивами ОЛ проведена оценка около 50 потенциальных клинических и биологических исходных прогностически неблагоприятных факторов, позволяющих определить вероятность достижения ремиссии, ее продолжительность и исход заболевания. Доказано, что такие факторы, как возраст, время возникновения рецидива, количество лейкоцитов на момент постановки диагноза и особенности кариотипа, обладают самостоятельным прогностическим значением и позиционируются в большей степени с клиническими и цитогенетическими признаками [5, 17]. Более старший возраст пациента является неблагоприятным фактором, тем не менее, календарный возраст не должен являться поводом в отказе пациенту в проведении терапии, так как сам возраст не самый важный прогностический фактор летальности связанной с терапией или резистентности к проводимому лечению [18]. В недавнем исследовании, где пациенты старше 60 лет получали индукционную терапию, включающую идарубин 12 мг/м² и цитозар 1,5 г/м² в течение 3-х дней, бальная оценка наличия или отсутствия предшествующих заболеваний с использованием индекса коморбидности ТГСК позволила определить частоту ранней летальности и предполагаемую общую выживаемость в группах пациентов. У пациентов с индексом коморбидности ТГСК 0 баллов, 1–2 балла и ≥ 3 баллов ранняя смерть была зарегистрирована в 3 %, 11 % и 29 % случаев соответственно (p<0,001), а медиана общей выживаемости составила 45, 31 и 19 недель по представленным группам (p=0,04) [19].

Анализ результатов исследований эффективности терапии ОЛЛ позволил выделить целый ряд признаков, имеющих прогностическое значение, что в дальнейшем послужило основой для создания дифференцированных программ терапии. В настоящее время общепризнанными факторами прогноза при ОЛЛ считают возраст старше 35 лет, наличие таких неблагоприятных хромосомных аномалий как t(9;22), t(4;11) или филадельфийская хро-

мосома (Ph + ОЛЛ), гиперлейкоцитоз в дебюте заболевания (количество лейкоцитов более $30 \cdot 10^9/\text{л}$ при В-линейных формах ОЛЛ, более $100 \cdot 10^9/\text{л}$ при Т-линейных ОЛЛ), иммунофенотипические особенности опухолевых клеток, время достижения полной ремиссии (более 4 нед.), а также число резидуальных лейкоэмических клеток на разных этапах терапии. Хорошо известно, что иммунофенотип лейкоэмических клеток определяет особенности клинической картины, прогноз заболевания и эффективность терапии.

Среди иммунологических вариантов ОЛЛ к прогностически неблагоприятным относят про-В-ОЛЛ, при котором с высокой частотой определяется $t(4;11)$, а также некоторые варианты Т-ОЛЛ. Безусловно, прогностическая значимость тех или иных признаков может рассматриваться только в рамках определенных лечебных программ. Так, применяемые при зрелоклеточных формах В-ОЛЛ стандартные по интенсивности программы терапии характеризовались крайне неудовлетворительными результатами. Полной ремиссии удавалось достичь в среднем у 35% больных, при этом 3-летний рубеж без рецидива переживали не более 33% из них. Применение агрессивной непродолжительной (около 6 мес) блоковой терапии, включающей высокие дозы метотрексата, цитарабина, а также целого ряда других базисных для ОЛЛ препаратов (циклофосфан, антрациклины, винкристин, высокие дозы глюкокортикостероидов и др.), позволило значительно увеличить эффективность терапии этого варианта ОЛЛ. По данным ряда исследовательских групп, в настоящее время полная ремиссия в среднем достигается у 74% больных, 5-летняя безрецидивная выживаемость — у 55% [20]. В исследовании Fielding et al. на 609 пациентах показано снижение пятилетней общей выживаемости при рецидиве ОЛЛ до 7 % в сравнении с 38 % общей выживаемости при достижении ремиссии. Благоприятными прогностическими факторами в этом исследовании были установлены возраст пациента моложе 20 лет (12 % пятилетней выживаемости против 3 % у пациентов старше 50 лет) и продолжительность первой ремиссии более 2 лет (11 % пятилетней выживаемости при ремиссии более 2 лет против 5 % при ремиссии менее 2 лет). Анализ терапии рецидивов ОЛЛ показал очень низкую её эффективность при использовании любых доступных в настоящее время методов лечения. Поэтому предотвращение рецидива является лучшей стратегией для долгосрочного выживания при ОЛЛ [21].

При ОМЛ хорошо изучена прогностическая роль отдельных признаков и к настоящему времени учитывается при выборе терапии. Одним из самых простых для оценки, но, безусловно, наиболее важ-

ных факторов прогноза при ОМЛ является возраст пациентов. По данным ряда исследовательских групп, наиболее выраженные различия в результатах терапии наблюдаются в возрастных группах до 60 лет и старше. Лишь 50% из них проявляют чувствительность к индукционной терапии, при этом безрецидивная выживаемость достигается у 10% [22]. Это, скорее всего, можно объяснить различием биологических характеристик опухоли у пожилых и более молодых людей. У пожилых пациентов чаще встречаются неблагоприятные хромосомные изменения и комплексные аномалии кариотипа, экспрессия гена множественной лекарственной устойчивости. Очевидны и возрастные различия в переносимости цитостатического лечения. В то же время даже в этой прогностически неблагоприятной группе пациентов существуют определенные поводы для оптимизма.

По данным крупной исследовательской группы MRC AML из Великобритании, за последние 30 лет показатель 7-летней выживаемости в группе больных старше 60 лет увеличился с 0 до 14% [23]. К неблагоприятным факторам достижения полной ремиссии относятся неблагоприятный кариотип (поломки 5 или 7 хромосомы, трисомия 8, транслокация (9; 11), 11q23, 20q-), возраст более 60 лет, вторичные ОМЛ, плохой соматический статус больного, лейкоцитоз на момент диагностики более $20 \cdot 10^9/\text{л}$, неблагоприятный иммунофенотип (М6, М7). При этом факторами риска развития рецидива служат неблагоприятный кариотип, возраст старше 60 лет, отсутствие полной ремиссии на 28 и 56 день индукционной терапии, лейкоцитоз более $20 \cdot 10^9/\text{л}$, женский пол, увеличение ЛДГ [20].

На сегодняшний день, самым важным прогностическим фактором ответа на индукционную терапию и показатель общей выживаемости является кариотип лейкозных клеток. Разделение большой неоднородной группы ОМЛ на три прогностические подгруппы в зависимости от особенностей кариотипа предложено около 20 лет назад [24]. Характерные для ОМЛ изменения кариотипа принято делить на три группы в зависимости от их прогностического значения. Первая группа включает хромосомные аномалии, прогнозирующие хороший ответ на лечение, и безрецидивная 5-летняя выживаемость в этой группе составляет 60–70 %. В группе с плохим прогнозом данный показатель не превышает 10–15%. Остальные изменения кариотипа ассоциированы с промежуточным ответом на лечение [6].

Эта классификация претерпевает постоянные изменения, что обусловлено накоплением новых знаний о клиническом значении неслучайных хромосомных аномалий. Обнаружение новых генных

мутаций как основы лейкогенеза открыло путь к установлению молекулярной характеристики многих случаев цитогенетически нормальных ОМЛ, которая нашла свое отражение в ВОЗ классификации 2008 г.

В настоящее время к изменениям кариотипа, имеющим благоприятное прогностическое значение, относят такие хромосомные аномалии как $t(8;21)(q22;q22)$, $t(15;17)(q22;q21)$, $t(16;16)(p13;q22)$ и $inv(16)(p13;q22)$. В группу цитогенетических изменений, имеющих неблагоприятное прогностическое значение, включены изменения длинного плеча хромосомы 3, затрагивающие регионы 3q21 и /или 3q26, утраты хромосом пятой и седьмой пар, делеции длинного плеча хромосомы 5, $t(6;9)(p23;q34)$, $t(9;22)(q34;q13)$, различные перестройки короткого плеча хромосомы 17 и сложные изменения кариотипа. Все остальные случаи попадают в группу промежуточного прогноза. В большинстве зарубежных клиник и в многоцентровых исследованиях все хромосомные изменения 11q23 относят к прогностически неблагоприятным. Известно, что изменения этого региона весьма разнородны, в частности, описаны хромосомные транслокации с участием 11q23 более чем с 40 различными участками кариотипа. Каждая из названных аномалий представляет цитогенетически однородную группу, но может затрагивать разные гены, что вносит коррективку в чувствительность к химиопрепаратам [25, 26]. Однако к настоящему времени накопились факты, не позволяющие включать все изменения района 11q23 в группу прогностически неблагоприятных аномалий кариотипа. Имеются сведения о хорошем терапевтическом ответе лейкозов с $t(9;11)$: пятилетняя выживаемость в этой группе составляет 60–70%, что соответствует таковой в группе с прогностически благоприятными изменениями кариотипа [27].

Несмотря на успехи современной гематологии в освоении цитогенетических маркеров при лейкозах, этот метод не может быть признан абсолютным, поскольку 20–30 % случаев ОМЛ и до 40 % случаев ОЛЛ протекает с редкими клоновыми хромосомными изменениями, прогностическое значение которых пока не установлено, и оценка рецидивирования по клинико-гематологическим показателям зачастую не несет ясности и достоверности. Успехи в области молекулярной генетики позволили идентифицировать генные мутации и нарушения регуляции экспрессии генов, особенно в большой и гетерогенной группе пациентов с цитогенетически нормальным ОМЛ [28, 29]. Идентифицированные генные мутации при ОМЛ представлены в табл.

Прогностически значимыми в этой группе пациентов оказались мутации в NPM1, CEBPA и FLT3

генах встречаемые самостоятельно или в комбинации [30]. Наиболее частой мутацией при ОМЛ, в том числе у пациентов с нормальным кариотипом, является внутреннее тандемное удвоение нуклеотидов в ДНК юкстамембранного домена FLT3 (FLT3/ITD – *internal tandem duplication*). Частота FLT3/ITD у взрослых пациентов с ОМЛ по данным разных исследований составляет от 13,2 до 40 % [31]. При этом большинство исследований показало, что случаи ОМЛ с FLT3/ITD имеют плохой прогноз в отношении выживаемости (четырёхлетняя ремиссия около 20 %) и развития ранних рецидивов заболевания в сравнении с группой без данной мутации [29, 32].

Мутации в гене нуклеофозмина (NPM1) обнаруживаются в 50 – 60 % случаев цитогенетически нормального ОМЛ и ассоциируются с увеличением частоты полных ремиссий и лучшими результатами безрецидивной и общей выживаемости (четырёхлетняя ремиссия в 50%) [29, 33]. При этом следует отметить, что 40 % пациентов с мутацией NPM1 имеют одновременно и FLT3/ITD. Мультицентровые исследования продемонстрировали, что статистически значимое влияние на частоту полных ремиссий и выживаемость имеет только изолированная мутация NPM1 [34].

Мутации CEBPA выявляются приблизительно в 15 % случаев цитогенетически нормального ОМЛ, и почти 60 % этих пациентов имеют 4-летнюю выживаемость [29, 35]. Также частыми в кариотипе промежуточного риска ОМЛ являются мутации GATA2 из семейства факторов транскрипции, связанные с благоприятным прогнозом [36]. Несмотря на изложенные выше успехи молекулярной биологии в понимании патогенеза лейкозов и усовершенствования системы прогноза этой патологии, есть факторы, лимитирующие абсолютное применение этих знаний. Идентифицированные при лейкозах генные мутации и нарушения регуляции экспрессии генов, такие как NPM1, CEBPA и FLT3 носят непостоянный характер, поэтому их прогностический потенциал в настоящее время продолжает изучаться [37–39].

Таблица

Генные мутации при ОМЛ

	Функциональный класс			
	сигнальной трансдукции	дифференцировки	эпигенетической регуляции	опухолевой супрессии
Гены	FLT3 KIT NRAS, KRAS JAK2 PTPN11	RUNX1 (AML1) CBFβ CEBPA NPM1 PU1 MLL RARA	TET2 IDH1, IDH2 DNMT3A ASXL1 EZH2	WT1 TP53

Также известно, что при рецидиве острого лейкоза возникает невосприимчивость опухолевых клеток к специфической терапии, при этом скорость пролиферации опухолевых клонов опережает цитостатический эффект используемых препаратов. Исследования последних лет показали, что противоопухолевая терапия реализуется путем индукции апоптоза патологических клеток. Полагают, что одним из важнейших механизмов устойчивости лейкозных клеток является подавление апоптоза [40, 41].

Изучение этого процесса при рецидивах острых лейкозов позволит получить наиболее четкие представления относительно механизмов гибели опухолевых клеток и установить, могут ли быть использованы характеристики апоптотической активности лейкозных клеток для прогноза и индивидуализации лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Паровичникова Е.Н. и др. Итоги лечения острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу ОЛЛ-2005 как основа для новых исследований. Тер. архив 2009; Т. 81, № 7: 8 – 15.
2. Büchner T. et al. Acute myeloid leukaemia (AML): treatment of the older patient / // Best Pract Res Clin Haematol. – 2001. – Vol. 14(1). – P. 139–151.
3. Rowe J.M. et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood 2005; 106: 3760 – 3767.
4. Thomas X. et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. J Clin Oncol. 2004; 22(20): 4075 – 4086.
5. Oriol A. et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. Haematologica 2010; 95(4): 589–596.
6. Grimvade D. et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1.612 patients entered into MRC AML 10 trial. Blood 1998; 92: 2322 – 2333.
7. Schoch C. et al. The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups. Haematologica 2004; 89(9): 1082 – 1090.
8. Forman S.J., Rowe J.M. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. Blood 2013; 121(7): 1077 – 1082.
9. Cornelissen J. et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. Nat Rev Clin Oncol. 2012; 9(10): 579 – 590.
10. Estey E.H. Acute myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2012; 87(1): 89 – 99.
11. Данилов И.П. и др. Острый миелобластный лейкоз у лиц старше 60 лет. Здравоохранение 2012; № 8: 45–47.
12. Yanada M. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. Cancer 2006; 106(12): 2657 – 2663.
13. Goldstone A.H. et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved 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). Blood 2008; 111(4): 1827 – 1833.
14. Juliusson G. et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood 2009; 113 (18): 4179 – 4187.
15. Wrzesien-Kus A. et al. A multicenter, open, noncomparative, phase II study of the combination of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and mitoxantrone as induction therapy in refractory acute myeloid leukemia: a report of the Polish Adult Leukemia Group. Ann Hematol. 2005; 84: 557 – 564.
16. Fenaux P. et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2010; 28: 562 – 569.
17. Мартынкевич И.С. и др. Мутации генов FLT3 и NPM1 у больных острыми миелоидными лейкозами и влияние мутации FLT3-ITD на выживаемость больных с нормальным кариотипом/ Тер. архив 2010; Т. 82, № 12: 33–39.
18. Appelbaum F.R. et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood 2006; 107(9): 3481 – 3485.
19. Giles F.J. et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. Br. J. Haematol. 2007; 136(4): 624 – 627.
20. Баранова О.Ю., Ширин А.Д. Лечение острых лейкозов у взрослых. Вместе против рака. Врачам всех специальностей, 2006; № 1.
21. Fielding A.K. et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL) an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood 2007; 109: 944 – 950.
22. Lowenberg B. et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy – the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. J Clin Oncol. 1998; 16: 872 – 881.
23. Burnett A. Treatment of acute myeloid leukemia. In: Educational book of Fifth Congress of the EHA. – Birmingham UK, 2000: 51 – 58.

24. Heim S., Mitelman F. Cancer Cytogenetics. 2nd ed. New York: Wiley-Liss, 1995: 500p.
25. Byrd J.C. et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Blood 2002; 100 (13): 4325 – 4336.
26. Palle J. et al. Cellular drug sensitivity in MLL-rearranged childhood acute leukaemia is correlated to partner genes and cell lineage. Br J Haematol. 2005; 129: 189 – 198.
27. Tamai H., Inokuchi K.J. 11q23/MLL acute leukemia: update of clinical aspects. J. Clin. Exp. Hematop. 2010; 50(2): 91 – 98.
28. Mro'zek K. et al. Influence of new molecular prognostic markers in patients with karyotypically normal acute myeloid leukemia: recent advances. Curr Opin Hematol. 2007; 14, № 2: 106 – 114.
29. Schlenk R. F et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukaemia. N. Engl. J. Med. 2008; 358, № 18: 1909 – 1918.
30. Thiede C. et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). Blood 2006; 107: 4011 – 4020.
31. Grimwade D. et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: Determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. Blood 2010; 116: 354 – 365.
32. Грицаев С.В. и др. Возрастные особенности кариотипа острого миелоидного лейкоза. Тер. архив 2011; Т. 83, № 1: 51 – 55.
33. Döhner H. et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. Blood 2005; 106, № 12: 3740 – 3746.
34. Thiede C. et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. Blood 2002; 99, № 12: 4326 – 4335.
35. Lin L.I et al. Characterization of CEBPA mutations in acute myeloid leukemia: most patients with CEBPA mutations have biallelic mutations and show a distinct immunophenotype of the leukemic cells. Clin. Cancer Res. 2005; 11(4): 1372 – 1379.
36. Fasan A. et al. GATA2 mutations are frequent in intermediate-risk karyotype AML with biallelic CEBPA mutations and are associated with favorable prognosis. Leukemia 2013; 27: 482 – 485.
37. Buccisano F. et al. Cytogenetic and molecular diagnostic characterization combined to postconsolidation minimal residual disease assessment by flow cytometry improves risk stratification in adult acute myeloid leukemia. Blood 2010; 116 (13): 2295 – 2303.
38. Wang J. et al. Clinical characteristics in adult acute myeloid leukemia with isocitrate dehydrogenase gene mutation. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2013; 93(10): 751–755.

39. Schanz J. et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. J. Clin. Oncol. 2012; 30(8): 820–829.

40. Свирновский А.И., Пасюков В.В. Молекулярные основы феномена химио- и радиорезистентности при опухолевых процессах. Медицинские новости 2007; № 11: 7–19.

41. Volkova T.O. et al. Treatment of cells K562/4-NQO and K562/2-DQO with chemical compounds of multidrug resistance leads to apoptosis. Bioinformatics of Genome Regulation and Structure / Systems of Biology – BGRS/SB-2010. – Novosibirsk, 2012: 40–42.

ПЕРШІ РЕЦИДИВИ ГОСТРИХ ЛЕЙКОЗІВ У ДОРОСЛИХ: СУЧАСНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ І ПРОГНОЗ

Климкович Н.М., Суворов Д.І.

Резюме. У статті надана характеристика ефективності схем терапії при гострих лейкозах у дорослих та стратегія лікування пацієнтів з рецидивами гострих лейкозів. Систематизовані результати досліджень прогностичної ролі окремих ознак, які дозволяють визначити вірогідність досягнення ремісії, її тривалість та наслідок захворювання, оцінені їх переваги та обмеження. Визначена перспектива застосування маркерів апоптотичної активності лейкоцих клітин для прогнозу та індивідуалізації терапії.

Ключеві слова: гострий лейкоз, рецидив, лікування, прогноз.

THE FIRST RELAPSES ACUTE LEUKEMIAS AT ADULTS: MORDERN THERAPEUTIC POSSIBILITIES, PROGNOSIS

Klimkovich N., Suvorov D.

Summary. In this article the characteristic of efficiency of treatment schemes at acute leukemia at adults and the strategy of treatment of patients with relapses acute leukemia is given. Results of research prognostic roles of signs with give the chance to define probability of remission, duration of remission and a disease outcome are systematised, their advantages and restriction are estimated. The prospect of using markers apoptotic activity leukemia cells for the forecast and individual treatment is defined.

Key words: acute leukemia, relapse, treatment, prognosis.

Адреса для листування:

Климкович Наталья Николаевна
кафедра детской онкологии и гематологии
ГУО «Белорусская медицинская академия
последипломного образования»
+375 29 6341771
det.hematology@mail.ru

Надійшла 12.10.2013