

Гродненский государственный
медицинский университет

ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ

Пырочкин В.М.

Лейкозы (лейкемии)

- - злокачественные опухоли кроветворной ткани с первичной локализацией в костном мозге с последующей диссеминацией в периферической крови, селезенке, лимфатических узлах и других тканях.
- Заболеваемость всеми видами лейкозов составляет примерно 13 случаев на **100000** населения в год, причем чаще болеют лица мужского пола по сравнению с женщинами. Острым лимфолейкозом болеют преимущественно дети и взрослые в молодом возрасте, острым миелоидным и хроническим миелолейкозом болеют лица более старшего возраста.

ЭТИОЛОГИЯ

- Ионизирующая радиация
- Химические вещества – бензол и другие ароматические углеводороды
- Вирусная инфекция – доказана роль герпес-вируса Эпштейна-Барре
- Генетические и наследственные факторы, хромосомные аномалии: генетические дефекты развития лейкозов (болезнь Дауна, болезнь Луи-Барр, синдром Олдрича)

Механизм вирусного поражения

геном ретровируса представлен РНК, в ретровирусе содержится фермент обратная транскриптаза, с ее помощью вирус синтезирует ДНК и на нее «переписывает» всю генетическую информацию, закодированную в РНК. Далее ДНК проникает в ядро инфицированной клетки (гемопозитической), встраивается в ее геном, тем самым заставляет ее интенсивно пролиферировать, нарушая процесс дифференциации

Патогенез

Общепризнанной является клоновая теория патогенеза гемобластозов, согласно которой лейкозные клетки являются потомством одной мутировавшей гемопоэтической клетки-предшественницы. Основными свойствами миелолейкозных клеток является их неспособность к дифференциации и способность к чрезмерной пролиферации и накоплению в большом количестве в костном мозге.

- Лейкозы в своем развитии проходят **2 этапа**: **первый** – образование доброкачественной моноклоновой опухоли; **второй** – формирование злокачественной опухоли с признаками поликлоновой трансформации. Вследствие повторных мутаций опухолевых клеток появляются новые субклоны, характеризующиеся чрезвычайно высокой способностью к мутациям, опухоль становится поликлоновой и приобретает черты злокачественной. Опухолевые клетки интенсивно пролиферируют, но одновременно утрачивают способность к дифференциации

Законы прогрессии

- Угнетение нормальных ростков кроветворения в костном мозге;
- Замена в опухолевой массе дифференцированных клеток бластами, которые теряют способность к дифференциации и нередко вообще становятся морфологически и цитохимически недифференцированными;
- Появление способности лейкозных клеток расти и размножаться вне органов кроветворения (метастазирование);
- Уход лейкозных клеток из-под контроля цитостатической терапии.

В патогенезе лейкозов большую роль играет нарушение апоптоза

Апоптоз – генетически запрограммированная клеточная смерть. «Все клетки многоклеточного организма и некоторые одноклеточные несут в себе генетически детерминированную программу самоубийства» (от греческого: apo – полное, ptosis – падение, утрата). Задачей апоптоза является освобождение от старых или появившихся в избытке клеток, а так же с нарушением дифференциации и повреждением генетического материала. После окончания апоптоза расположенные вблизи фагоциты поглощают оставшиеся фрагменты клеток без развития воспаления

Роль апоптоза

В настоящее время известны гены, регулирующие апоптоз. Гены BCL – 2 и BAX, P – 53, стимулируют апоптоз. Ингибиторы апоптоза – нейтральные аминокислоты, цинк, эстрогены, андрогены. В настоящее время установлено, что в регуляции апоптоза клеток крови огромную роль играют цитокины, имеющие отношение к нормальному кроветворению

Роль апоптоза

Подавление апоптоза лежит в основе формирования опухолевого клона и метастазирования опухоли. Установлено, что подавление апоптоза способствует нарушению противоопухолевого иммунитета. Большую роль в развитии лейкоза играет нарушение иммунных механизмов защиты. При лейкозе длительность иммунной системы нарушена, и клетка-мутант не уничтожается. Кроме того, нарушение системы иммунной защиты способствует развитию у больных лейкозами различных инфекционно-воспалительных заболеваний и аутоиммунных осложнений

Классификация

Лейкозы

Острые лейкозы

Хронические лейкозы

Лимфобластные Миелобластные Миелогенные Лимфогенные

Классификация
Франко-Американской-
Британской группы,
FAB, 1976 или лимфо-
бластные и нелимфо-
бластные (ВОЗ, 1976)

Хр. миелолейкоз;
Хр. моноцитарный и
миеломоноцитарный;
остеомиелосклероз
и миелофиброз;
эссенциальный
тромбоцитоз;
истинная поли-
цитемия
(эритремия)

Хр. лимфолейкоз,
пролимфоцитарный и
волосатоклеточный;
парапротеинемические
гемобластозы
(миеломная
б-нь,
макроглобулинемия
Вальденстрема);
лимфомы и
лимфосаркомы

К острым лейкозам

- относят формы, при которых морфологический субстрат опухолевых разрастаний и клетки, циркулирующие в крови, представлены недифференцированными или малодифференцированными элементами (бластными клетками)

Классификация острых нелимфобластных (миелоидных) лейкозов

- M_0 – с недифференцированными бластными клетками (недифференцированный лейкоз);
- M_1 – острый миелобластный лейкоз без признаков созревания бластов (бласты I и II типа);
- M_2 – острый миелобластный лейкоз с созреванием бластов;
- M_3 – острый промиелоцитарный лейкоз;
- M_4 – острый миеломонобластный лейкоз;
- M_5 – острый монобластный лейкоз; (с созреванием и без созревания)
- M_6 – острый эритробластный лейкоз;
- M_7 – острый мегакариобластный лейкоз.

Классификация острого лимфобластного лейкоза

- **FAB – классификация выделяет 3 морфологических типа острого лимфобластного лейкоза (L_1 , L_2 , L_3) на основании оценки величины бластов, формы ядра, количества нуклеол, соотношения величины и выраженности цитоплазмы**

Иммунологическая классификация острого лимфобластного лейкоза

- В-клеточный ОЛЛ
- О-ОЛЛ (наименее зрелые бласты)
- Common-ОЛЛ-характерен для детей
- Пре-пре-В-ОЛЛ
- Пре –В-ОЛЛ
- В-клеточный вариант - более зрелые клетки
- Т-клеточный ОЛЛ
- T_1 -ОЛЛ – наименее зрелые Т-лимфоциты
- T_2 -ОЛЛ-Т-лимфоциты промежуточной стадии зрелости
- T_3 -ОЛЛ более зрелые клетки

Клиническая картина острого лейкоза

I. Начальный период заболевания:

- Острое начало – у 1/2 больных. Характеризуется высокой температурой, слабостью, болями в суставах, при глотании, интоксикацией;
- Начало заболевания с выраженными геморрагическими явлениями (кровотечения различной локализации);
- Медленное начало – нарастающая слабость, боли в костях, умеренные геморрагические проявления, усталость;
- Бессимптомное начало – у 5% пациентов. Заболевание часто выявляется случайно (некоторое увеличение печени, селезенки)

Клиническая картина острого лейкоза

II. Развернутая клиническая картина:

- Развивается вследствие пролиферации, накопления лейкозных клеток и выраженных вне костномозговых проявлений.
- Выделяют 5 клинических синдромов:
- Гиперпластический – лейкозная инфильтрация тканей (увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, миндалин), язвенно-некротический стоматит, нейрорлейкемия;
- Геморрагический синдром – у 50-60% больных тромбоцитопения, повышение проницаемости, дефицит факторов свертываемости крови (V_I , V_{II}), протромбина, фибриногена, повышение ФАК;
- Анемический синдром;

Клиническая картина острого лейкоза

- Интоксикационный синдром – потливость, снижение массы тела, высокая температура, головная боль;
- Иммунодефицитный синдром – резкое нарушение клеточного и гуморального иммунитета.

III. Нейролейкемия – лейкозная инфильтрация в оболочках и веществе головного мозга, спинного мозга, в нервных стволах.

- Менингеальная форма – интенсивные головные боли с симптомами раздражения мозговых оболочек.
- Энцефалитическая форма – симптомы поражения головного мозга

Клиническая картина острого лейкоза

IV. Поражение мочеполовой системы:

- Лейкозная инфильтрация яичек;
- Приапизм (длительная, болезненная эрекция);
- Лейкозная инфильтрация мочевого пузыря;
- Лейкозная инфильтрация яичников.

V. Поражение органов пищеварения:

- Поражение пищевода (дисфагия);
- Лейкозная инфильтрация желудка, кишечника, печени, селезенки.

VI. Поражение почек:

- Лейкозная инфильтрация почек до развития ОПН.

VII. Поражение легких — кашель, хрипы, кровохарканье, каверны.

Клиническая картина острого лейкоза

VIII. Поражение сердца:

- Расширение границ, нарушение функции сердца.

IX. Поражение эндокринной системы:

- Нарушение функции щитовидной железы, надпочечников.

X. Поражение костно-мышечной системы:

- Боли в костях, патологические переломы.

XI. Поражение глаз:

- Лейкозные инфильтраты сетчатки (боль в глазах, светобоязнь, снижение остроты зрения).

XII. Инфильтрация кожи:

- На коже - от темно-коричневых до красных образований на разных участках тела, с интенсивным зудом.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови:

- Анемия нормохромная, нормоцитарная, иногда макроцитоз; Ретикулоцитопения; Тромбоцитопения
- Изменение общего количества лейкоцитов:
 - а) лейкемическая форма $> 100 \times 10^9 / \text{л}$;
 - б) сублейкемическая форма;
 - в) алейкемическая форма.
- Бластемия;
- Уменьшение количества зрелых нейтрофилов;
- Феномен «провала» выпадение промежуточных форм и малое количество сегментоядерных лейкоцитов;
- Исчезновение эозинофилов и базофилов;
- Увеличение СОЭ.

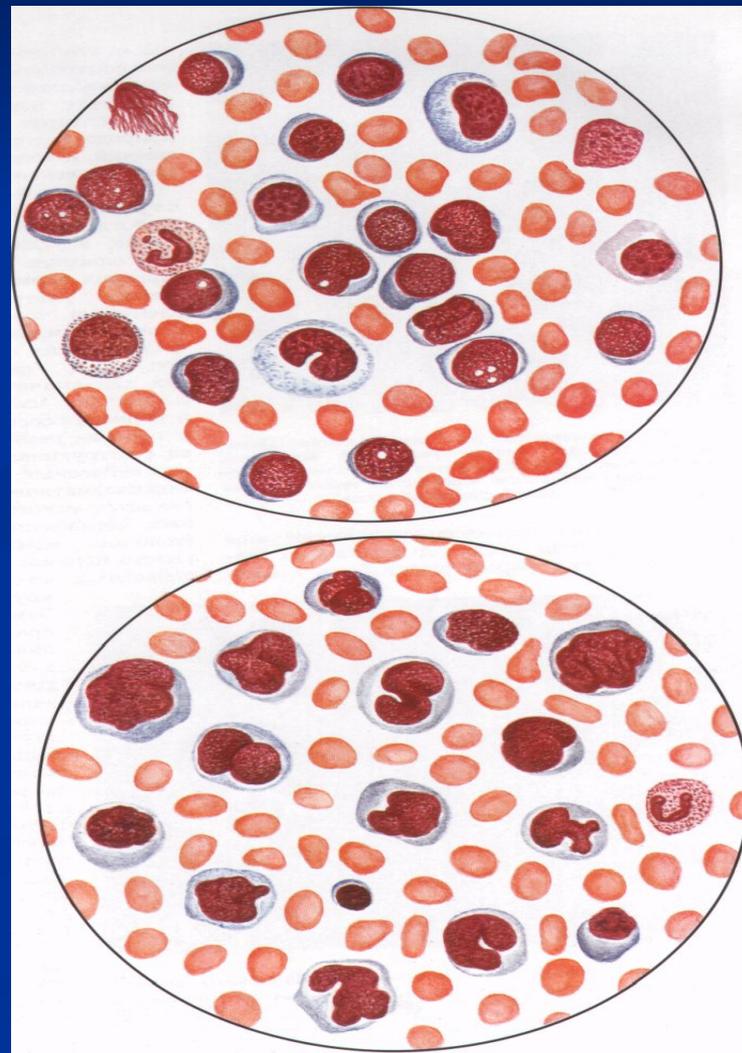
Миелограмма

- содержание бластных клеток в костном мозге является решающим признаком в диагностике заболевания. Характерно для ОЛ:
 - Количество бластов составляет 30% и более от числа всех клеток. Одновременно может наблюдаться анаплазия бластных клеток – наличие вдавлений, фрагментаций, вакуолизации ядра;
 - Выраженная редукция эритроидного гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростка, что проявляется резким уменьшением количества соответствующих клеток.

Пунктат костного мозга

Рис.1. Острый лейкоз. Гемоцитобластная метаплазия костного мозга. Такая же картина периферической крови. В препарате почти сплошь гемоцитобласты.

Рис. 2. Острый гемоцитобластный лейкоз. В костном мозгу (пунктат) отмечаются атипичные гемоцитобласты (парагенерации).



Бластные клетки

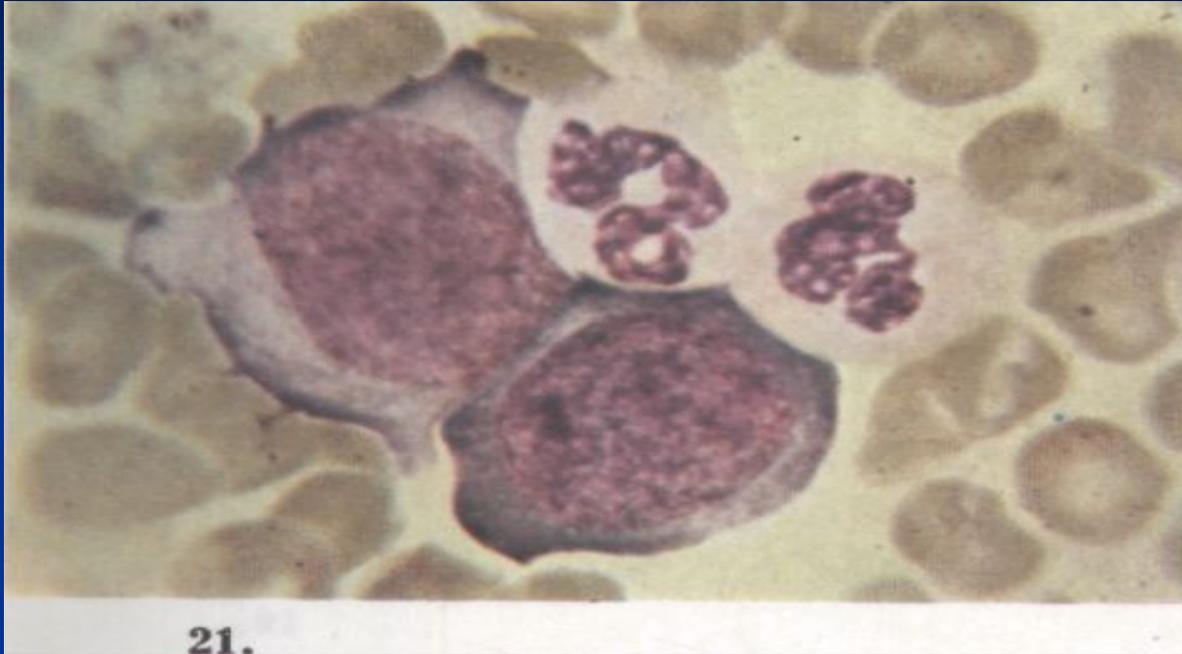
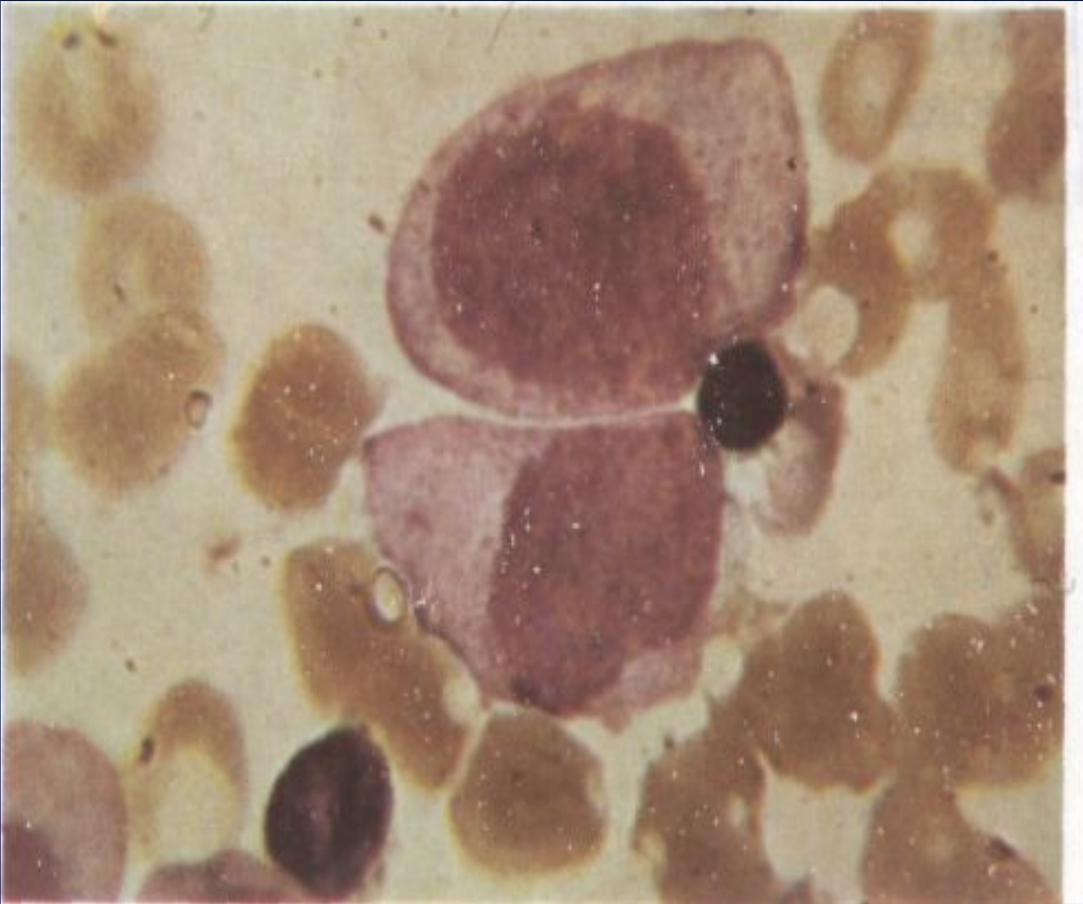


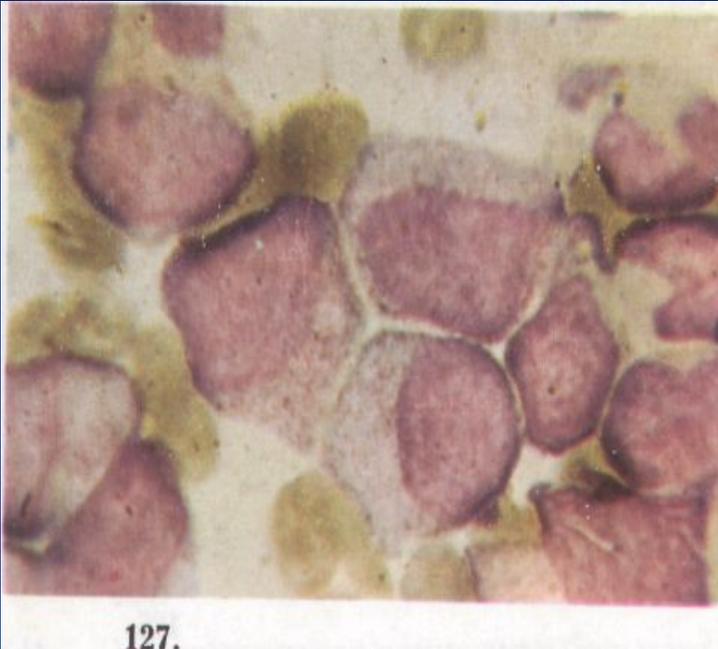
Рисунок 21. Интенсивно окрашенные ядра молодой структуры. Содержат темные нуклеолы. Цитоплазма резко базофильная с выраженным перинеуклеарным просветлением и характерными выпячиваниями.

Бластные клетки



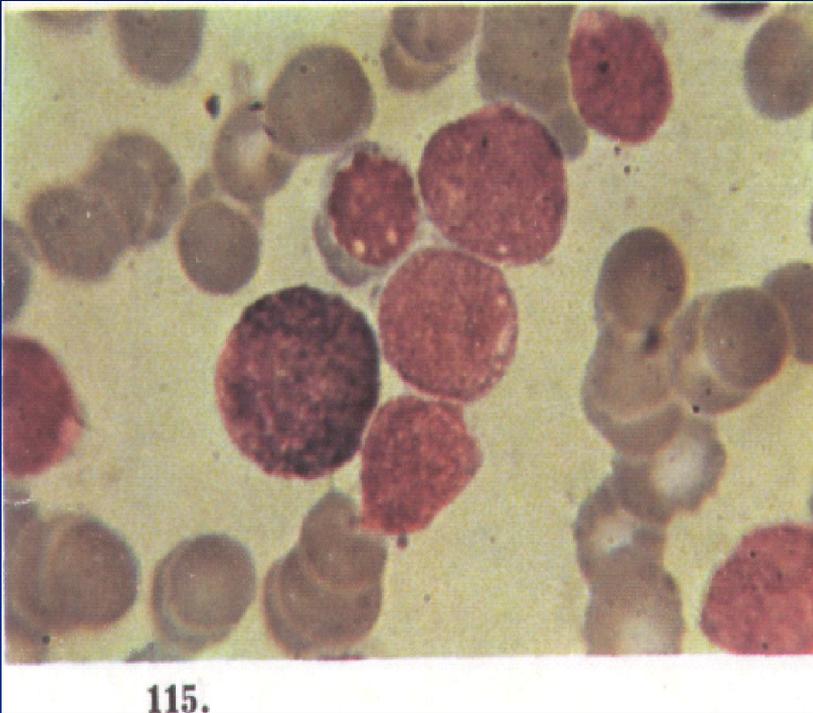
Гигантские
лейкемические миело-
бласты в
периферической крови
больного с
острым миелобластным
лейкозом.

Бластные клетки



Миелобластный вариант острого лейкоза. Клетки содержат большие полигональные ядра нежной структуры с нуклеолами. В базофильной цитоплазме мелкая азурофильная зернистость.

Бластные клетки



Пунктат костного мозга
ребенка 7 лет с острым
лимфобластным лейкозом

Бластные клетки



Третий генерализованный рецидив острого лимфобластного лейкоза у ребенка 9 лет (мазок из осадка спинномозговой жидкости, полученной путем отстаивания в течение 30 мин).

Клинико-гематологические стадии острого лейкоза

- I. **Первый острый период** – период от первых клинических признаков установления диагноза, начала лечения, до получения эффекта от цитостатической терапии.
- II. **Ремиссия острого лейкоза** – нивелирование патологических клинико-гематологических проявлений заболевания под влиянием цитостатической терапии – терапии индукции.
- а) Полная клинико-гематологическая ремиссия – нормализация клиники (не менее месяца), показателей крови и миелограммы:
- отсутствие бластных клеток; уровень Нв не ниже 110 г/л;
 - число зрелых гранулоцитов $> 1,5 \times 10^9 / \text{л}$, тромбоцитов $> 100 \times 10^9 / \text{л}$; показатели миелограммы – содержание бластных клеток $< 50\%$, сумма бластов с лимфоцитами $< 20\%$.

Клинико-гематологические стадии острого лейкоза

- б) неполная клинико-гематологическая ремиссия – нормализуются клинический статус и гемограмма, но в миелограмме отмечается более 20% бластов;
- в) отсутствие эффекта от проводимой цитостатической терапии.

III. Рецидив заболевания – возврат активной стадии лейкоза после полной клинико-гематологической ремиссии.

IV. Выздоровление – полная клинико-гематологическая ремиссия, сохраняющаяся более 5 и более лет.

V. Терминальная стадия острого лейкоза. Используются все современные методы лечения. Наступило тотальное, необратимое угнетение нормального гемопоэза.

Лейкемические реакции

- патологические изменения в общем анализе периферической крови, сходные с картиной крови при лейкозах, но не являющиеся проявлением пролиферации злокачественных бластных клеток. Для них характерно:
- наличие четкой связи с бактериальной или вирусной инфекцией;
- купирование инфекционно-воспалительного процесса приводит к нормализации периферической крови;
- отсутствие тромбоцитопении и геморрагического синдрома;
- наличие токсической зернистости нейтрофилов;
- отсутствие бластемии периферической крови.

Гипопластическая анемия и агранулоцитоз

- При гипопластической анемии нет бластов в периферической крови;
- Нет синдрома интоксикации и гиперплазии;
- Нет спленомегалии и лимфоаденопатии;
- В миелограмме нормальное количество бластных клеток.

Особенности клинического течения острых лейкозов на современном этапе

Благодаря активной программной цитостатической терапии увеличилась продолжительность жизни больных.

- Имеем возможность диагностировать фазу ремиссии и фазу обострения (рецидив);
- Часто наблюдается спленомегалия и нейролейкемия;
- Острый лейкоз на фоне цитостатической терапии может осложняться бактериальным или кандидомикозным сепсисом, иногда активацией туберкулеза;
- Некротическая энтеропатия в результате действия цитостатиков, дисбактериоза, лейкемической инфильтрации слизистой кишечника;
- Стероидный сахарный диабет.

Этапы лечения острых лейкозов

1. Индукция ремиссии начинается сразу после установления диагноза и проводится по соответствующим программам и заканчивается подтверждением ремиссии с помощью стеральной и спинномозговой пункций.
2. Консолидация (закрепление ремиссии).
3. Профилактика нейролейкемии.
4. Поддерживающая терапия (уничтожение остаточных лейкозных клеток).

При программном лечении острых лейкозов учитываются

■ *возрастные факторы риска:*

- Возраст до года – наиболее неблагоприятный;
- От 2 до 10 лет – прогностически наиболее благоприятный;
- Возраст старше 15 лет менее благоприятный или детский для достижения ремиссии.

Не возрастные факторы риска:

- Число лейкоцитов $> 25 \times 10^9 / \text{л}$;
- Увеличение лимфоцитов средостения;
- Массивная органомегалия;
- Нейролейкемия;
- Т- и В-клеточная форма ОЛЛ.

Полная клинико-гематологическая ремиссия

- Ликвидация имеющихся синдромов;
- Нв должен достичь 100 г/л;
- Тромбоциты – до $100 \times 10^9 / \text{л}$;
- Исчезновение бластных клеток в периферической крови;
- % лимфоцитов не более 40%;
- в миелограмме бластных клеток не более 5%.

Лечение больных во время цитопенического синдрома

- лечение в одноместной палате, частое (5-6 раз в сутки кварцевание палаты);
- не допускать в палату посетителей;
- обслуживающий персонал должен быть в маске;
- иммунотерапия (γ -глобулин, антистафилокко-ковая плазма);
- при подозрении на энтеропатию введение неабсорбируемых антибиотиков (полимиксил, гентамицин).

Применяются следующие группы

цитостатических средств

- 1 **Глюкокортикоиды** – тормозят процесс пролиферации, обладают протекторным действием.
 - Преднизолон 5 мг;
 - Полькортолон 4 мг;
 - Метилпреднизолон 4 мг.
- 2 **Антиметаболиты** – вступают в конкурентные отношения с предшественниками нуклеиновых кислот, что приводит к нарушению жизнедеятельности лейкозных клеток.
 - 6-меркаптопурин 0,005 мг;
 - тиогуанин 0,04 мг;
 - метотрексат 2,5; 5 мг;
 - цитозар (цитобарин), амп. 40, 100 и 500 мг;
 - 5-азацитидин, амп. 100 мг.

3. **Растительные алкалоиды** – блокирует митоз в стадии метафазы, задерживают рост злокачественных лейкозных клеток.

- Винкристин, амп. 0,5; 1 мг;
- Винбластин, амп. 5 мг;
- Виндензин, флакон по 1,4 и 5 мг.

4. **Алкилирующие соединения** – нарушает синтез ДНК и РНК лейкозных клеток.

- Циклофосфан, таб. 0,05, амп. 0,2 мг;
- Фопурин, амп. 20 и 40 мг;
- Спиробромин, флакон 100 мг;
- Метил ГАГ, амп. 0,2 мг.

4. Противоопухолевые антибиотики

- Рубамицин, амп. 20, 40 мг;
- Карминомицин, амп. 5 мг;
- Адриамицин, амп. 5 мг;
- Фарморубицин, амп. 10 и 50 мг.

5. Ферменты.

- λ-аспарагиназа, амп. 3000 МЕ;
- тенипозид, амп. 5 мг.

6. Производные нитрозомочевины.

- BCNU, амп. 0,1 мг;
- CCNU, амп. 0,1 мг.

7. Антракиноины.

- Амсакрин, амп. 50 мг.

Лечение лейкозов

- Общая длительность митотического цикла лейкозных клеток составляет 80 часов.
- Цитостатические средства в зависимости от влияния на фазы митотического цикла можно разделить на 2 группы:
- Препараты, действующие специфически на клеточный цикл. Они влияют на одну или несколько фаз митоза (цитозин-арабинозид, препараты нитрозомочевины, 6-меркаптопурин, винбластин, винкристин, метотрексан) на лейкозные клетки независимо от фазы митоза (алкилирующие соединения).

Критерии включения больных

В протокол включаются все пациенты до 60 лет с вновь диагностированным ОИЛ/ОНЛЛ $M_0 - M_2, M_4 - M_7$, по FAB – классификации, кроме:

- Получавших по поводу этого заболевания химиотерапию;
- Получавших ранее лучевую терапию или цитостатическую по поводу других онкологических заболеваний;
- Имеющих предшествующий миело-диспластический синдром;
- Страдающих бластным кризом хронического миелолейкоза.

Критерии исключения больных из протокола

- Застойная СН, нестабильная стенокардия, ОИМ, нарушение сердечного ритма и проводимости;
- Тяжелая пневмония;
- Почечная недостаточность (креатинин $> 0,2$ ммоль/л);
- Сепсис;
- Угрожающие жизни кровотечения;
- Тяжелые психические нарушения;
- Физическая недостаточность, требующая постоянного ухода;
- Декомпенсированный сахарный диабет;
- Другие сопутствующие онкологические заболевания.

Лечение лейкозов

- Основной терапии всех нелимфобластных лейкозов, кроме МЗ, является сочетание **цитабарина и атрациклинов.**
- Проводится в 2 этапа – индукция ремиссии и ее консолидация.
- Поддерживающая терапия не проводится, т.к. доказана ее неэффективность при ОНЛЛ
- Некоторые авторы предпочитают начинать с высокодозной индукции, например схемы НАМ :

Лечение лейкозов

- **Цитарабин** – 3 г/м^2 длительной инфузией 2 раза в сутки в 1,2,3 –й день,
- **Митоксантрон** – $12 \text{ мг/м}^2 / \text{сут.}$ В 3,4,5-й день

При получении ремиссии проводится консолидация 2-4 курсами такой же терапии, после чего лечение прекращается или назначаются еще 3-4 курса лечения с использованием стандартных доз **цитарабина** (100 мг/м^2 2 раза в сутки).

Лечение лейкозов

Наиболее распространенной схемой индукции ремиссии является схема «7+3».

Цитарабин – 100 мг/м² 2 раза в сутки 1-часовой в/в инфузией с 1-го по 7-й день

Даунорубицин – 45 или 60 мг/м², или **метоксантрон** по 12 мг/м² в сутки короткой инфузией с 1-го по 3 день

Полные ремиссии до 64-67%

Лечение лейкозов

- Для лечения больных с неблагоприятными вариантами, при которых ремиссии короткие, к схеме «7+3» добавляется **этопозид** в дозе $75 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$ С 1-го по 7 день.
- После получения ремиссии при восстановлении показателей крови проводят 2 курса консолидации с использованием высоких доз **цитабарина**:

Лечение лейкозов

- **Цитабарин** – по $3\text{г}/\text{м}^2$ 2 раза в сутки 1-часовой инфузией в 1,3,5-й день

Даунорубицин $-45\text{ мг}/\text{м}^2$ или **идарубицин** или **метоксантрон** – $10\text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки короткой инфузией во 2 и 4-й день

Интервал между курсами – до восстановления показателей крови и клеточного костного мозга, но не менее 6 недель

Лечение лейкозов

- При восстановлении показателей крови после этапа высокодозной консолидации рекомендуется второй этап консолидации с использованием **этопозид** и стандартных доз **цитарабина**:

Цитарабин – 100 мг/м² 2 раза в сутки с 1-го по 5 день

Даунорубицин – 60 мг/м², или **идарубицин**,
митоксантрон – 15 мг/м² в 1-й день

Этопозид – 75 мг/м²/сут с 1-го по 5 день

Всего больные получают 4 курса такой терапии, после чего лечение прекращается

Лечение лейкозов

- Все больные в дебюте заболевания с числом лейкоцитов выше $30 \times 10^9 / \text{л}$ и со стадиями M_4 и M_5 должны получать профилактику нейрорлейкемии – интратекальное введение 3 препаратов:

Метотрексат- $12,5 \text{ мг}/\text{м}^2$, но не выше 15 мг

Цитарабин – $20 \text{ мг} / \text{м}^2$

Преднизолон – $3 \text{ мг} / \text{м}^2$

Всего делается 5 таких введений

Лечение рецидивов ОНЛЛ

- Может быть применена прежняя схема терапии или может быть рекомендована схема: FLAG:

Флударабин – 30 мг/м² В\В получасовой инфузией с 1-го по 5-й день

Цитарабин – 2 мг/м² 1 раз в сутки 4-часово в\в инфузией через 4 ч после введения **флударабина**

Г-КСФ – 5 мкг/кг/сут начиная накануне 1-го дня терапии и продолжая до восстановления количества лейкоцитов

Лечение ОМЛ

При количестве лейкоцитов выше $30 \times 10^9 / \text{л}$ обязательное назначение **аллопуринола** в дозе 600-800 мг в день за 1-2 дня до начала терапии и далее на всем протяжении до нормализации количества лейкоцитов

- **Преднизолон** – 60 мг/м² в день с 1-го дня на протяжении 5 недель
- **Винкристин** – 1,5 мг/м² в 1,8,15,22,29-й день
- **Циклофосфамид** – 1г/м² капельно в течение 1 часа однократно на 2 день, а при высоком лейкоцитозе и на 9 день

Лечение ОМЛ

- **Аспарагиназа** – 10 000 Е\м² 1-часовой в/в инфузией на 3,6,9,12,15,18,21,24-й день
- **Идарубицин** – 15мг/м² в 1,8,15,22,29-й день
- Через неделю после последнего введения **идарубицина назначают меркаптопурин** в дозе 60мг/м² в день в течение месяца
- **Цитарабин** – 100 мг/м² в/в капельно 1 раз в день 4 дня подряд начиная с первого дня каждой недели с того момента, как начинается прием **меркаптопурина**

Лечение ОМЛ

- Профилактика нейрорлейкемии 3 препаратами: **метотрексат** 15мг, **цитабарин** – 20мг/м² и **преднизолон** 20 мг/м² на протяжении 5-ти недельного курса и 2 люмбальные пункции на протяжении месяца **меркаптопурином** и **цитарабином**

Консолидация ремиссии

- Консолидация может быть начата при количестве лейкоцитов не менее $2,5 \times 10^9 / \text{л}$, тромбоцитов не менее $100 \times 10^9 / \text{л}$ и уровне гемоглобина не менее $100 \text{ г} / \text{л}$
- Консолидация включает 2 этапа:

Консолидация ремиссии

1-й этап

- **Меркаптопурин** – 25 мг/м² на протяжении всего 1-го этапа консолидации
- **Метотрексат**-1-3 г/м² в день непрерывной 24 часовой инфузией 1 раз в 2 недели, начиная с 8 дня данного курса. Для больных моложе 50 лет – 4 введения, старше 50 лет- 2 введения с удлинением интервала между курсами до 3-4 недель

Консолидация ремиссии

2-й этап начинается со 2 недели после введения последней дозы метотрексата

- **Преднизолон** 60 мг/м²/сут с 1 по 15 день
- **Винкристин** – 1,5 мг/м² в/в 1,8,15 день
- **Аспарагиназа** – 10 000 Е /м² в 1,8,15 день
- **Цитарабин** – 1,5 мг/м² в/в 1 часовой инфузией 2 раза в сутки (6 доз) с 18 по 20 день
- **Идарубицин** – 15 мг/м² однократно на 18 день
- После интервала 2-3 недели при восстановлении показателей крови для больных моложе 50 лет проводится 2 курс введения **цитарабина и атрациклина**, для больных старше 50 лет, только один курс

Поддерживающая терапия

- **Меркаптопурин** – 100 мг/м² в день внутрь в 1-30 день
- **Метотрексат**- 15 мг/м² внутрь 1 раз в неделю, начиная с 1 дня курса, всего 4 дозы
- **Винкристин** – 1,5 мг/м² на 31 и 38 день
- **Преднизолон** – 40 мг/м² в день внутрь с 31 по 38 день
- **Идарубицин** -10 мг/м² в/в на 43 44 день

Поддерживающая терапия

- Люмбальная пункция с введением 3 препаратов на 50 и 54 день
- Цикл повторяется после недельного перерыва, но на 43 день вместо атрациклинов вводится **циклофосфамид** в дозе 800 мг/м^2 в сутки

Лучевая терапия

- Больным моложе 50 лет с нейролейкемией в дебюте заболевания после завершения программы консолидации проводится краниальное облучение в дозе 24 Гр.

Лечение лейкозов

- При наличии факторов риска рекомендуется аллотрансплантация костного мозга в первой ремиссии
- Трансплантация гомопоэтических стволовых клеток при ОЛ – эффективный метод различных форм гемабластозов

Лечение лейкозов

- Аллогенная трансплантация – здоровый костный мозг здорового человека (родственник или не родственник, совместимый по системе лейкоцитарных антигенов)
- Аллогенная трансплантация пуповинной крови
- Аутологичная трансплантация – костный мозг больного с полной клинико-гематологической ремиссией
- Сингенная трансплантация – донором является близнец
- Аутологичная трансплантация из пуповинной крови