

ՍՈՒՐ ԼԻՄՖՈՐԲԼԱՍՏԱՅԻՆ ԼԵՅԿԵՄԻԱՅԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՎԵՐԱՀՍԿՄԱՆ ԵՎ
ԲՈՒԺՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑԸ ՀԱՍՏԱՏԵԼՈՒ ՄԱՍԻՆ

Հիմք ընդունելով «Բնակչության բժշկական օգնության և սպասարկման մասին» Հայաստանի Հանրապետության օրենքի 19.3 հոդվածի 1-ին մասի 10-րդ կետը, Հայաստանի Հանրապետության կառավարության 2002 թվականի օգոստոսի 15-ի N 1300-Ն որոշման 12-րդ կետի «դ» ենթակետը,

ՀՐԱՄԱՅՈՒՄ ԵՄ

1. Հաստատել «Սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի ախտորոշման վերահսկման և բուժման կլինիկական ուղեցույց»-ը՝ համաձայն Հավելվածի:

2. Առողջապահության բնագավառում բարձր տեխնոլոգիաների և Հայաստանի Հանրապետության առողջապահական միասնական տեղեկատվական համակարգի հանձնաժողովի նախագահ Վարդան Գևորգյանին՝ ուղեցույցի հաստատումից հետո սեղմ ժամկետում ապահովել սույն ուղեցույցի մուտքագրումը միասնական էլեկտրոնային առողջապահության համակարգ:

3. Հայաստանի Հանրապետության բժշկական կազմակերպությունների տնօրեններին՝ «Սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի ախտորոշման վերահսկման և բուժման կլինիկական ուղեցույց»-ը ընդունել ի գիտություն:

4. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության աշխատակազմի քարտուղարության պետ Զ.Դարբինյանին՝

Ապահովել սույն հրամանի տրամադրումը կատարողներին:

5. Սույն հրամանի կատարման հսկողությունը հանձնարարել Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի տեղակալ Ս.Խաչատրյանին:

Լ. ԱԼԹՈՒՆՅԱՆ

ՍՈՒՐ ԼԻՄՖՈՒԲԼԱՍՏԱՅԻՆ ԼԵՅԿԵՄԻԱՅԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՎԵՐԱՀՍԿՄԱՆ և ԲՈՒԺՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

Նպատակ

Ուղեցույցը տրամադրում է սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի վերաբերյալ արդի միջազգային գիտաբժշկական տեղեկատվության վրա հիմնված բուժական և կազմակերպչական գործառույթների համալիր: Փաստաթղթի նպատակն է բարելավել սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի պացիենտների ախտորոշման և բուժման արդյունավետությունը:

Մեթոդաբանություն

Սույն ուղեցույցը մշակվել է Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական արյունաբանական ասոցացիայի անդամների կողմից: Փաստաթղթի մշակման հիմք են հանդիսացել Բժշկական Ուռուցքաբանության Եվրոպական Միության աշխատանքային խմբի (ESMO) կողմից մշակված «Սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի ախտորոշման, բուժման և հետագա հսկողության ուղեցույց»-ի (Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up) հիման վար: ESMO ուղեցույցի ընտրությունը կատարվել է համացանցում բանալի բառերի միջոցով իրականացված բազմաբնագավառ որոնման արդյունքում: ESMO-ի ուղեցույցում զետեղված տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել ուղեցույցում ներկայացված ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation-GRADe): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և

աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական արյունաբական ասոցացիայի անդամների կողմից (գործելակարգը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է արյունաբանների, ուռուցքաբանների, մոլեկուլյար գենետիկ, իմունաֆենատիպավորում և ցիտոգենետիկական քննություններ, ինչպես նաև մորֆոլոգիական հետազոտություններ իրականացնող բժիշկների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերաբար թարմացման և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողականության մեթոդաբանության վրա ուղեցույցում լուսաբանվել են սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի սահմանումները, համաճարակաբանության, ռիսկի գործոնների, հիվանդության շրջանների դասակարգման, ախտորոշման, կլինիկական դրսևորումների, բուժման, հետագա հսկողության և հիվանդության պրոգնոզի/ելքի հիմնահարցերը: Առաջարկվել են ներդրման տարբերակներ և աուդիտի ցուցանիշներ/ինդիկատորներ: Ընդհանուր առմամբ ձևակերպվել է թվով 17 խորհուրդ, որոնցից 6-ին տրվել է ուժեղ, 11-ին՝ թույլ խորհրդի կարգավիճակ:

Հետևություններ

Միջազգային փորձագետների մեծաքանակ խումբ եկել է համաձայնության սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի վարման բազմաթիվ կարևոր սկզբունքների/խորհուրդների վերաբերյալ: Չնայած այն փաստին, որ շատ խորհուրդներ ունեն թույլ ապացուցողական ուժ, այնուամենայնիվ այս մեթոդաբանությամբ մշակված տեղեկատվությունը՝ դա սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի բուժման արդյունավետության բարելավման հիմք է:

Բանալի բառեր

Ապացուցողական բժշկություն, ցուցումների ուսումնասիրման, սպեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ, սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիա, ՍԼԼ ախտորոշման մարկերներ, ՍԼԼ բուժում եվրոպական ուղեցույցներ, ՍԼԼ բուժում, ՍԼԼ ռիսկի գործոններ

Պատասխանատու համակարգող

Սմբատ Դադբաշյան բ.գ.դ. պրոֆեսոր, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի արյունաբանության ամբիոնի վարիչ, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի տնօրեն:

Աշխատանքային խմբի անդամներ

- Մելքիկյան Ն. Ա. արյունաբան, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի բուժ. գծով փոխտնօրեն
- Հակոբյան Կ.Ե., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների ցերեկային ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան
- Հակոբյան Ե.Կ. բ.գ.թ., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների շուրջօրյա ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան, Հայկական Արյունաբանական Ասոցիացիայի պատասխանատու քարտուղար
- Պետրոսյան Է. Խ, ԵՊԲՀ Արյունաբանության ամբիոնի կլինիկական օրդինատոր

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Պատասխանատու համակարգողը հայտարարում է, որ աշխատանքային խմբում ներգրաված, ուղեցույցի թարգմանությանը, տեղայանացմանը մասնակցած փորձագետները չեն հայտնում որևէ շահերի բախման և ֆինանսական աղբյուրի առկայության մասին, չեն ստացել դեղագործական ընկերությունների կողմից ոչ մի ֆինանսական աջակցություն: Աշխատանքային խմբի հայտարարգրերը կցվում են:

Շնորհակալական խոսք

Պատասխանատու համակարգողը իր երախտագիտություն է հայտնում աշխատանքային խմբի բոլոր անդամներին, ինչպես նաև սույն ուղեցույցի մշակման աշխատանքներին իրենց աջակցությունը, խորհրդատվությունը և մասնագիտական գիտելիքները տրամդրած գործընկերներին

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումներ ընդունելու հմտություններին/ընտրությանը անհատ հիվանդի վարման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում: Խորհուրդների մեծամասնությունը կիրառելի է Արյունաբանական կենտրոնում և ԱԼԼ հիվանդության ախտորոշումամբ և բուժմամբ զբաղվող այլ բուժհաստատություններում բուժվող պացիենտների համար:

Բովանդակություն

Նախաբան.....	6
Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն.....	6-8
Համաճարակաբանություն.....	8
Ախտորոշում և մոլեկուլյար կենսաբանություն.....	8-16
(ցիտոգենետիկա)	
Ռիսկի գնահատում և պրոգնոստիկ գործոններ.....	16-20
Նոր ախտորոշված ԱԼԼ բուժում.....	20-24
Ինդոկցիոն բուժում և կոնսոլիդացիա.....	22-24
Պահպանողկան բուժում.....	24
ԿՆՀ կանխարգելում.....	24-25
Տարիքին համապատասխանեցված ծրագրեր.....	25- 27

Թիրոզին կինազայինինհիբիտորներ.....	27-32
ԱՅԲՓ.....	32-37
ՍԼԼ ռեֆրակտեր ձևերի և ռեցիդիվի բուժում.....	37
Ախտորոշիչ աշխատանքներ.....	37-38
Բուժման սկզբունքներ.....	38-40
Անհատական բժշկություն.....	40
Հետագա հսկողություն.....	40- 41
ՍԼԼ ախտորոշման ամփոփ խորհուրդներ.....	41-44
Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ.....	44-46
Ուղեցույցի ներդրման խոչընդոտներ.....	46
Հավելված. Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ (GRADE).....	46-47
Գրականություն.....	47-58

Հապավումներ

ՍԼԼ՝ Սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիա

B-ՍԼԼ - B բջջային սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիա

Ն-B-ԲՍԼԼ – նախա B բջջային սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիա

T-ՍԼԼ - T-բջջային սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիա

ՄԻԱՎ՝ մարդու իմունաանբավարարության վիրուս (HIV human immunodeficiency virus)

ԱՅԲՓ - արյունաստեղծ ցողունային բջիջների փոխպատվաստում /HSCT hematopoietic stem cell transplantation/

ՄԲԼ - մոնոկլոնալ B լիմֆոցիտոզ

ԿՇ - կլինիկական շրջան

ԼԴԳ - լակտատ դեհիդրոգենազա

ԸԱ՝ - ընդհանուր ապրելիություն (OS overall survival)

ՊԱՎ - պրոգրոսիայից ազատ վերապրելիություն (PFS progression free survival)

ԱՌ - ամբողջական ռեմիսիա (CR complete remission)

ՆՄՀ՝ - նվազագույն մնացորդային հիվանդություն (MRD minimal residual disease)

ՊԷՇ - պոզիտրոն քմիսիոն շերտագրում (PET positron emission tomography)

CMV - ցիտոմեգալովիրուս

HB – հեպատիտ B

Ph+ULL - Ph+ սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիա

Ph–ULL - Ph– սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիա

EGIL – Լեյկեմիաների իմունոլոգիական բնութագրման Եվրոպական խումբ /The European Group for the Immunological Characterization of Leukemias/

ՀՏ-ՊՇՌ - հետադարձ տրանսկրիպտազա պոլիմերազային շղթային ռեակցիա

ԹԿԻ – թիրոզինկինազայի ինհիբիտորներ

ԿՆՀ - Կենտրոնական նյարդային համակարգ

ԼԱԻՖ - Լեյկեմիա ասոցացված իմունոֆենոտիպ

ՄԼԱ- մարդկային լեյկոցիտար անտիգեններ

ՄԼՀ - մարդու լեյկոցիտար հակաձիներին

մոլԱՌ - Ամբողջական մոլեկուլային ռեմիսիան

ՌԻՔՀ - ուռուցքի քայքայման համախտանիշից

Նախաբան

Սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիան հանդիսանում է արևմտյան երկրներում մանկական արյունաբանությունում ամենահաճախ հանդիպող լեյկեմիաներից մեկը, իրենից ներկայացնում է ոսկրածուծի կլոնալ չարորակ հիվանդություն, որի ժամանակ տեղի է ունենում լիմֆոցիտար շարքի երիտասարդ ձևերի գերարտադրություն, կուտակում և ճնշում:

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սույն ուղեցույցը մշակվել է Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական Արյունաբանական ասոցացիայի անդամների կողմից: Տեղայնացման/ադապտացիայի սկզբնաղբյուր են հանդիսացել Բժշկական Ուռուցքաբանության Եվրոպական Միության (ESMO) աշխատանքային խմբի կողմից մշակված սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի ախտորոշման, բուժման և հետագա հսկողության վերաբերյալ ուղեցույցը (Acute lymphoblastic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up): Գրականական աղբյուրները ընտրվել են բանալի բառերի օգնությամբ իրականացված համակարգային որոնման հիման վրա, որոնման ժամանակահատվածը՝ 2008-2017 թթ: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցերի ապացուցողականության բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խորհրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել խորհուրդների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation-GRADE): Համաձայն այս համակարգի տեղեկատվության որակը կարող է տատանվել շատ բարձր (A) մակարդակից մինչև շատ ցածր (D) մակարդակ: Որակի մակարդակը որոշվում է հիմքում ընկած հետազոտությունների բնույթով՝ ամենաբարձր մակարդակը շնորհվում է պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներին, մինչդեռ փորձագետների կարծիքը կամ այլ ոչ համակարգված տեղեկատվությունն ունի ամենացածր ցածր որակը: GRADE համակարգը դասում է բոլոր ցուցումները որպես «ուժեղ» և «թույլ», որոնց տրվում են համապատասխանաբար «I» «II» արժեքները: Փաստորեն

ցուցումների ուժը արտահայտում է իրենց համոզվածությունը առավելությունների և հնարավոր բարդությունների կամ ծախսերի հաշվեկշռի վերաբերյալ: Առանց որակի գնահատման հայտարարագրերը որակավորվել են փորձագետների և ESMO աշխատանքային կոմիտեի կազմի կողմից որպես ստանդարտ կլինիկական գործընթացներ:

Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները իրականացվել են ըստ ADAPTE մեթոդաբանության՝ մասնագիտական աշխատանքային խմբի անդամների առերես հանդիպումների և հեռահար շփումների միջոցով: Ուղեցույցի դրույթների վերաբերյալ ապահովվել է աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների կոնսենսուս: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական արյունաբանական ասոցացիայի անդամների կողմից (արձանագրությունը կցվում է):

Ուղեցույցը նախատեսված է արյունաբանների, մոլեկուլյար գենետիկ, իմունաֆենատիպավորում և ցիտոգենետիկական քննություններ, ինչպես նաև մորֆոլոգիական հետազոտություններ իրականացնող բժիշկների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերաբար թարմացման և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնակա տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Տարածվածություն և համաճարակաբանության

Սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի և լիմֆոբլաստային լիմֆոմայի ընդհանուր տարածվածությունը Եվրոպայում կազմում է տարեկան 1.28 ամեն 1000000 անհատի հաշվարկով՝ նշանակալի տարիքային տատանումներով (0.53-ին 45-54 տարեկանում, ~1.0 55-74 տարեկանում եւ 1.45 75 99 տարեկանում) և Բերկիտի լեյկեմիա/լիմֆոմայի տարածվածությունը նույն տարիքային խմբում 0.17-ի և 0.33-ի միջև է [1]: Այս ցուցանիշները ներկայացնում են ՍԼԼ որպես հազվագյուտ հիվանդություն մեծահասակների մոտ՝ դարձնելով խնամքը որակյալ կենտրոններում

խիստ ցանկալի: ՍԼԼ-ի դեպքում նախատրամադրող ռիսկի գործոնները մեծահասակների մոտ հայտնի չեն, ի տարբերություն երեխաների [2]: Թերապեւտիկ առաջընթացը անհերքելի է, ինչպես ցույց են տալիս լայնածավալ գրանցված տվյալները: Եվրոպայում, 5-ամյա ընդհանուր ապրելիությունը (ԸԱ) բարելավվել է 1997-1999 տարիների ընթացքում 29.8% -ից մինչև 41.1% 2006-2008 (P <0.0001), ինչը գլխավորապես պայմանավորված է տարիքով: Համեմատ կոնտրոլ խմբի (15-54 տարեկան ԸԱ> 50%), ԸԱ <30% է 55-64 տարիքային խմբում (ռիսկի հարաբերակցության 2.05) եւ <20% է ≥65 տարիքային խմբում (ռիսկի հարաբերակցության 2.71 եւ 3.75) [3]: Հայաստանում ՍԼԼ-ով տարեկան հիվանդացությունը կազմում է 1.87 դեպք 100. 000 բնակչի հաշվարկով:

Ախտորոշում և պաթոլոգիատոլոգիա/ մոլեկուլային կենսաբանություն

Խորհուրդ.

Համապարփակ ախտորոշիչ մոտեցումը պահանջում է ուսումնասիրել բջջի մորֆոլոգիան, իմունոֆենոտիպը, գենետիկան/ցիտոգենետիկան և գենոմիկան, ինչպես որ ներկայացված է 2008թ-ի Համաշխարհային Առողջապահության կազմակերպության (ՀԱԿ) դասակարգման մեջ [4], որը վերջերս վերանայվել է [I, A] [5, 6]:

Մորֆոլոգիա/ իմունոֆենոտիպավորում/ մոլեկուլյար սկրինինգ

Նախնական ախտորոշման աշխատանքը պետք է կատարվի արագ նախքան որևէ քիմիաբուժում իրականացնելը (1-2 աշխատանքային օրվա ընտացքում) նպատակ ունենալով

- Տարբերակել նախորդող B-բջջային (Ն-B-Բ) ՍԼԼ-ը T-բջջային ՍԼԼ-ից (T-ՍԼԼ),
- Տարբերակել Բերկիտի լեյկեմիան (այսուհետ՝B-ՍԼԼ) Ն-B-B-ՍԼԼ-ից (պահանջվող բուժումը տարբեր է),
- Տարբերակել Ֆիլադելֆյան (Ph) քրոմոսոմ դրական Ph+ՍԼԼ-ը Ph-ՍԼԼ-ից (պահանջվող բուժումը տարբեր է), և

- Կրճատել մինչև բուժման սկիզբն ընկած ժամանակահատվածը

Ոսկրաճուճի ասպիրացիան ստանդարտ ընթացակարգ է: Ոսկրաճուճի բիոպսիան անհրաժեշտ է իրականացնել միայն ասպիրացիայով ստացված բջիջների անբավարար քանակության դեպքում: Ոսկրաճուճը պետք է պարունակի առնվազն 20% բլաստային բջիջներ, ինչը հանդիսանում է սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի և ոսկրաճուճի ախտահարմամբ ընթացող լիմֆոբլաստային լիմֆոմայի տարբերակիչ չափանիշ, անգամ եթե բուժման հետևանքները խիստ սահմանափակ են: Շրջանառող բլաստների համամասնությունը շատ փոփոխական է: ՍԼԼ ժամանակ բլաստները ատիպիկ լիմֆոիդ կամ չդիֆերենցված բջիջներ են: Մինիմալ տարբերակված սուր միելոգեն լեյկեմիայի բացառումից հետո ՍԼԼ-ի մորֆոլոգիական քննությունը ինֆորմատիվ չէ: Այն ինֆորմատիվ է միայն FAB L3-ի և B-ՍԼԼ-ի միջև ընդհանուր կապը պարզելու համար [7]: Իմունոֆենոտիպավորումը կարևոր ախտորոշիչ դեր է կատարում, քանի որ պարզաբանում է բլաստային բջիջների պատկանելիությունը B կամ T բողբոջին: Լեյկեմիաների իմունոլոգիական բնորոշման Եվրոպական միավորումը (The European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL)) առանձնացրել է ԲԼ-ՍԼԼ/ T-ՍԼԼ ենթամիավորումները՝ տրամադրելով ռացիոնալ իմունոլոգիական դասակարգում տարբերակիչ ախտորոշման չափանիշների հետ միասին [8] :

EGIL օրիգանալ ստանդարտները և բնորոշումը միքս-գծային լեյկեմիաների (ՄԳԼ), (որոնք արտադրում են տարբեր B, T և միելոիդ-ասոցացված հակաժիններ) ուղղված և արդիականացված են [9,10]: Հետագա ցուցումները ինչպես լավագույն կերպով կատարել ախտորոշիչ հոսքային ցիտոմետրիան ներկայացված են մի շարք փորձագետների կողմից [11]:

Խորհուրդ.

Վաղ ախտորոշիչ քայլը ավարտվում է արագ կատարվող մոլեկուլյար սկրինինգով, որը կատարվում է հետադարձ տրանսկրիպտազա պոլիմերազային շղթային ռեակցիա (ՀՏ-ՊՇՌ) կամ ֆլուորեսցենցիա in situ հիբրիդիզացիա (FISH) քննությունների միջոցով: Դա կատարվում է BCR-ABL1 գենի

հայտնաբերման համար, գտնելով դրա պատճառը հանդիսացող t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1 քրոմոսոմալ տրանսլոկացիան, քանզի այն բնորոշ է Ph+ULL-ի համար և զգայուն է թիրոզին կինազայի ինհիբիտորներով (ԹԿԻ) թիրախային բուժման նկատմամբ [I, A] [12] :

Աղյուսակ 1

Ախտորոշում	Արդյունքներ/ULL ենթաբազմություններ	Խորհուրդներ
Մորֆոլոգիա		
- Ոսկրածուծ և Ծայրամասային արյուն	Լիմֆոիդ/չտարբերակ վաճ բլաստներ (≥20% ոսկրածուծի ներգրավվածություն)	Պարտադիր է Խորհուրդ
Գլխուղեղ-ողնուղեղային հեղուկ	FAB L3 մորֆոլոգիա Բերկիտի լեյեկեմիայի դեպքում ԿՆՀ ներգրավվածություն	Պարտադիր է

Իմունոֆենոտիպավորում

ՄՊՕ (ՍՄԼ-ի տարբերակիչ ախտորոշում)

B-գծային մարկերներ:
 CD19, CD79a, cCD22 (նվազագույնը 2); այլ: TdT, CD10, CD20, CD24, cIgM, sIg (կապպա

ՄՊՕ բացասական; B/T մարկերներ >20% (CD3,

Պարտադիր

Ախտորոշում	Արդյունքներ/ULL ենթաբազմություններ	Խորհուրդներ
կամ լամբդա)	CD79a >10%)	
T-գծային մարկերներ: cCD3; others: TdT, CD1a, CD2, CD5, CD7 CD4, CD8, TCR α/β or γ/δ	B-գծային ULL:	
	Pro-B/B-I	Պարտադիր
	(CD19/CD79a/cCD22+)	
	Common/B-II	
Ցողունային/միելոիդ բջջային մարկերներ (փոփոխական): CD34, CD13, CD33, CD117	(CD10+/cIgM-)	
	Pre-B/B-III	
	(cIgM+/sIg-)	
	Հասուն-B/B-IV	
	(sIg+)	
	T-գծային ULL:	Պարտադիր
	Pro-T/T-I	
	(cCD3/CD7+)	
	Pre-T/T-II	
	(CD2/CD5)	
	կեղևային-T/T-III (CD1a+)	
	հասուն-T/T-IV	
	(CD3+/CD1a-)	

Ախտորոշում	Արդյունքներ/ULL ենթաբազմություններ	Խորհուրդներ
------------	---------------------------------------	-------------

Ցիտոգենետիկա/գենետիկա

PC	Ցիտոգենետիկա/FISH/RT-	<p>ULL անբարենպաստ կլինիկո-կենսաբանական հատկանիշներով:</p> <p>Ph+ ULL (արագ հայտնաբերում, TKI բուժումյի համար)</p> <p>t(4;11)+ ULL</p> <p>t(1;19)+ ULL</p> <p>Այլ բարձր ռիսկային ցիտոգենետիկա</p>	Պարտադիր
----	-----------------------	---	----------

CGH/SNP/GEP/NGS	<p>ULL անբարենպաստ կլինիկո-կենսաբանական հատկանիշներով::</p> <p>Ph-նման ULL</p> <p>ՎԱՂ նախորդող T</p> <p>ULL</p> <p>NOTCH1/FBW7-</p> <p>անփոփոխ/RAS/ PTEN-</p>	<p>Խորհուրդ տրվում նոր կլինիկական փորձեր</p>
-----------------	---	--

Ախտորոշում	Արդյունքներ/ULL ենթաբազմություններ	Խորհուրդներ
	փոփոխված T-ULL <i>IKZF1, CLRF2, MLL,</i> <i>TP53, CREBBP, RAS</i> փոփոխված	

ՆՄՀ գնահատում

ՆՄՀ մարկերներ

ԼԱԻՖ

(իմունոֆենոտիպ)/մոլեկուլյար
փորձ (ՊՇՌ)

ՆՄՀ –կախված ռիսկի

դասակարգում

Պարտադիր

Ախտորոշիչ նյութերի պահպանում

բջջիների պահպանում –

/ԴՆԹ ՌՆԹ-ի պահպանում/ լրացուցիչ/հետագա
պրոտեին լիզատների հետազոտություն

ՄԼԱ տիպավորում

Խիստ գերադասելի

– ՑԲ

– Ծնող/սիրելիք

փոխապատվաստման վաղ Գերադասելի է
դիմում

Հապավումներ՝ ULL, սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիա; ԿՆՀ, Կենտրոնական նյարդային համակարգ; ՄՊՕ միելոպերոքսիդազա; ՍՄԼ, սուր միելոլեյկեմիա cytoplasmic; IgM, իմունոգլոբուլին M; մ., մակերես; Ig, i, իմունոգլոբուլին; FISH, ֆլուորեսցենսիա *in situ* հիբրիդիզացիա; ՀՏ-ՊՇՌ, հակադարձ տրանսկրիպտազա

պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա; Ph+, Philadelphia-դրական; ԹԿԻ թիրոզին կինազայի ինհիբիտոր; ՀԳՀ, համեմատական գենոմային հիբրիդիզացիա; ՄՆՊ, Միանուկլեոտիդային պոլիմորֆիզմ; ԳԲՊ, գենի էքսպրեսիայի պրոֆիլավորում; NGS, next-generation sequencing; Ph, Philadelphia; ՎԼՆ, վաղ T-բջջային նախորդ; T-ՍԼԼ, T-բջջային ՍԼԼ; ՆՄՀ մինիմալ մնացորդային հիվանդություն, ԼԱԻՖ, Լեյկեմիա ասոցացված իմունոֆենոտիպ; ՊՇՌ- պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա; HLA, human leucocyte antigen մարդու լեյկոցիտար հակաձին; ՑԲՓ,ցողունային բջիջների տրասպլանտացիա:

Ցիտոգենետիկա/Գենետիկա

Ցիտոգենետիկայի, գենետիկայի և գենոմիկայի տվյալները հասանելի են լինում ավելի ուշ շրջանում: Դա թույլ է տալիս բացահայտել պրոգնոստիկ կամ/և թերապևտիկ հետևանքներով որոշակի ՍԼԼ համախտանիշներ [2, 6]:

Խորհուրդ.

Ստանդարտ ցիտոգենետիկան/FISH և հատկապես ՀՏ-ՊՇՌ ռուտին կատարվում են Ph+ ՍԼԼ-ի ախտորոշիչ տվյալների արագ ստացման համար, ինչպես նաև այլ միջին/բարձր և բարձր ռիսկի կարիոտիպեր/գենային վերադասավորումներ հայտնաբերելու համար.

- t(4;11)(q21;q23)/MLL-AFA4, abn11q23/MLL, t(1;19)(q23; p13)/PBX-E2A, t(8;14) և այլ abn14q32 ոչ Բերկիտի ՍԼԼ-ի դեպքում,
- del(6q), del(7p), del(17p), -7, +8, **ցածր հիպոդիպլոիդիա, այսինքն 30–39 քրոմոսոմներ/ համարյա տրիպլոիդիա 60–78 քրոմոսոմներ,**
- կոմպլեքս (≥5 չկապված կլոնալ շեղումներով), և
- T-ՍԼԼ NOTCH1/FBXW7 մուտացիայի բացակայության կամ/և RAS/PTEN շեղումով [I, A] [13-17]

Կանխատեսման առումով ավելի բարենպաստ ցիտոգենետիկական/գենետիկական շեղումներն են t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1 + ՍԼԼ (հազվադեպ է հանդիպում

մեծահասակների մոտ) և հիպերդիպլոիդ ULL և NOTCH-1/FBXW7-մուտացիայի ենթարկված T-ULL.

Նոր գենետիկա/գենոմ

Նոր գենետիկայի/գենոմիկայի ինտեգրումը (այսինքն բարձր-համեմատական գենոմային հիբրիդիզացիան (array-comparative genomic hybridization), գենի արտահայտման պրոֆիլավորումը (gene expression profiling), միանուկլեոտիդային պոլիմորֆիզմ մատրիքսային քննությունը (single-nucleotide polymorphism array analysis), և հաջորդ սերնդի սեկվենիզացում (next-generation sequencing), բերել է բարձր սպեցիֆիկություն ունեցող ցածր-ռիսկային վիճակների հայտնաբերման, որի գլոբալ տարածվածությունը կազմում է ~30%: Դրանք են. Ph-նման ULL, ինչը բնորոշվում է գենի արտահայտման պրոֆիլով, որը նման է Ph+ULL-ին, և կապված է IKZF1 դելեցիայի, CLRF2 չափազանց էքսպրեսիայի և թիրոզին կինազան ակտիվացնող վերադասավորումների հետ՝ ներառելով ABL1, JAK2, PDGFRB և մի շարք այլ գեներ [16] և մյուսը վաղ T-բջջային նախորդ (ՎԼՄ) ULL, ինչը բնորոշվում է CD1a և CD8-ի բացակայությամբ, CD5 քիչ էքսպրեսիայով, և նվազագույնը մեկ միելոիդ/ցողունային բջջի մարկերով, սպեցիֆիկ տրանսկրիպցիոնալ պրոֆիլով և որոշ կրիտիկալ գեների հնարավոր ներգրավմամբ [18]:

խորհուրդ.

Անցանկալի պրոգնոզ պայմանավորող այլ գենետիկական աբերացիաներն են՝ MLL գենի վերադասավորումները, TP53 և CREBBP մուտացիան, և RAS ազդանշանային կոմպոնենտների դեռեգուլյացիան (NRAS, KRAS, FLT3, NF1). Չնայած որ, այս քննությունները դեռ հետազոտման փուլում են գտնվում և սովորաբար չեն օգտագործվում կլինիկական պրակտիկայում, խորհուրդ է տրվում դրանք օգտագործել նոր կլինիկական փորձորում՝ ռիսկի դասակարգումը բարելավելու և թիրախային բուժումներին աջակցելու համար [III, B]:

Այլ ախտորոշման փուլը ավարտվում է զգայուն մոլեկուլյար մարկերների կամ արերրանտ լեյկեմիա ասոցացված իմունոֆենոտիպի (LԱԻՖ) հետազոտումը, ինչը կատարվում է մինիմալ մնացորդային հիվանդության (ՆՄՀ) հայտնաբերման և մոնիտորինգի համար [III, B] [19]: Պացիենտների և նրա բարեկամների մարդու լեյկոցիտար հակածինների /ՄԼՀ/ տիպավորումը խորհուրդ է տրվում կատարել այս շրջանում, քանի որ դա կհեշտացնի հետազայում վաղ ցողունային բջիջների կիրառումը փոխապատվաստման համար, ինչը կկատարվի հետազոտման/բուժման ցուցումների համաձայն [V, B] :

Ռիսկի գնահատում և պրոգնոստիկ գործոններ

Մինչդեռ առաջարկված ախտորոշիչ աշխատանքները թույլ են տալիս հայտնաբերել որոշակի բարձր ռիսկային (ԲՌ) ենթախմբեր, կլինիկական ռիսկային խմբերը այնուհետև սահմանվում են ըստ որոշ հիվանդություն-կապված և պացիենտների անհատական որոշ առանձնահատկությունների հետ կապված գործոնների [20.21] , և ինդիվիդուալ պրոգնոզը ավելի է ճշտվում ՍԼԼ-ին պատասխանի դինամիկայի միջոցով (աղյուսակ 2):

Այն պացիենտները, որոնց մոտ ռիսկի գործոններ չեն հայտնաբերվում, պատկանում են ստանդարտ (ՍՌ) ռիսկի խմբին: Մեծ տարիքը, բուժման նկատմամբ նվազած տանելիությունը և բարձր լեյկոցիտների քանակը արյան մեջ համընդհանուր կերպով ճանաչված են որպես անկախ ռիսկային փոփոխականներ՝ ավելի ցածր ամբողջական ռեմիսիայի (ԱՌ) գործակցի և ավելի ցածր ԱՌ տևողության համար: Մեկնարկված բուժման նկատմամբ զգայունության կինետիկան լավ հայտնի է և անհրաժեշտ է պրոգնոստիկ տեղեկատվության տոեսակետից:

Խորհուրդ.

Մեկնարկված բուժման նկատմամբ զգայունությունը կարող է որոշվել տարբեր մեթոդներով և բուժման տարբեր ժամանակահատվածում՝ սկսած պրեդֆազայից (պրեդնիզոլոնի նկատմամբ զգայունությունից) մինչև ինդուկցիայի 8-15-րդ օրը (ոսկրածուծում բլաստային բջիջների), ինդուկցիայի ավարտը (ԱՌ, ՆՄՀ) և պոստինդուկցիոն շրջանը (ՆՄՀ) [III, A]

Նվազագույն մնացորդային հիվանդություն

ՆՄՀ-ի քանակական գնահատումը կարևոր և հաստատված ռիսկի գործոն է և պետք է գնահատվի բոլոր պացիենտներների մոտ, երբ որ դա հնարավոր է՝ նաև կլինիկական փորձերից դուրս: ՆՄՀ-ի գնահատման մեթոդները և քանակական որոշման ստանդարտիզացումը ինտենսիվ կերպով նկարագրված է [22-24]: Մոլեկուլյար պատասխանը կարող է գնահատվել միայն ամբողջական ցիտոլոգիական ռեմիսիայի մեջ գտնվող պացիենտներների մոտ (Աղյուսակ 3), երբ առկա են մեկ կամ ավելի մարկեր ՆՄՀ-ի հեազոտության համար և հասանելի են նմուշներ տվյալ պահին: Պատասխանների սահմանումը ամփոփված են Աղյուսակ 3-ում: Եթե ՆՄՀ-ն որոշվում է հոսքային ցիտոմետրիայի միջոցով ապա ավելի քիչ քան 10^{-3} գնահատվում է որպես լավ ՆՄՀ պատասխան չնայած նրան, որ 10^{-4} –ից քիչ ՆՄՀ-ի մակարդակ կարելի է ստանալ միայն 8-12 գունային հոսքային ցիտոմետրիայով: Ամբողջական մոլեկուլային ռեմիսիան (մոլԱՌ)/մոլեկուլային ռեմիսիան ամենահամապատասխան անկախ ռիսկի գործոնն է հիվանդությունից-ազատ ապրելիության (<ԱԱ) և ընդհանուր ապրելիության համար: Ըստ որոշ ուսումնասիրությունների, այն պացիենտներները, որոնց մոտ առկա է մոլԱՌ ինդոլցիոն բուժումից հետո նշանակալիորեն ավելի լավ ելք ունեն (<ԱԱ 54%–74%) ի համեմատ ՆՄՀ դրական պացիենտներների (<ԱԱ 17%–40%) [25-31]: Այն պացիենտները, որոնց մոտ ինդոլցիայից հետո չի ստացվում մոլԱՌ շարունակվում է շարունակում են բուժումը ալլոգեն արյունաստեղծ ՑԲ փոխափոխման մեթոդով, ինչի շնորհիվ պացիենտների այս խմբում դիտվում է հիվանդության ելքի նշանակալի բարելավվում է ի համեմատ միայն քիմիոթերապիա ստացող պացիենտների [29.32.33]:

Հարց է ծագում արդյոք ՆՄՀ որոշումը գերադասելի է բոլոր նախաբուժական ռիսկի գործոններից, թե ՆՄՀ որոշումը պետք է զուգակցվի նախաբուժական գործոնների հետ: Որոշման ալգորիթմ կազմելու նպատակով գործնական մոտեցում է համարվում ստանդարտ պրոգնոստիկ գործոնների և ՆՄՀ-ան որոշումը: Ախտորոշման ժամանակ պացիենտները բաժանվում են ԲՌ-ի և ՍՌ-ի խմբերի: Քանի որ, ԲՌ պացիենտները առաջին ամբողջական ռեմիսիայի ժամանակ (ԱՌ-1) համարվում են

ՅԲՓ-ան պոտենցիալ թեկնածուներ, ուստի անհրաժեշտ է իրականացնել դոնորի վաղ որոնում: Ինչևիցե, պարզ չէ թե ինչպես պետք է վարվել մոլԱՌ/մոլեկուլյար ռեմիսիա ունեցող ԲՌ-ի պացիենտների հետ: Որոշ հետազոտություններ ցուցադրում են ՅԲՓ-ան քիչ արդյունավետությունը այս խմբի պացիենտների մոտ: Բացի այդ, ՆՄՀ-ն հասանելի չէ բոլոր պացիենտների համար, հետևաբար վերջիններիս մոտ ռիսկի գնահատումը պետք է կատարվի՝ հիմվելով ստանդարտ ռիսկի գործոնների վրա: Այսպիսով, արագ և ամբողջական ախտորոշիչ մոտեցումը կարևոր է ռիսկի ճշգրիտ գնահատման և դրանից կախված համապատասխան բուժման ընտրության համար:

Աղյուսակ 2

Բարձր ռիսկի գործոնները մեծահասակների մոտ

ռիսկի գործոնները	ռիսկի միավորներ(notes)	խորհուրդներ
Պացիենտներ-կապված		
Տարիք (տարի)	>40/55/65	Պարտադիր
Ընդհանուր վիճակ (ECOG սանդղակ)	>1	Մեծապես խորհուրդ է տրվում
Հիվանդություն հետ կապված		
Լեյկոցիտներ ($\times 10^9$)	>30 (B-lineage)/ >100(T-lineage)	Պարտադիր
Իմունոֆենոտիպ (B-T- ենթամիավորներ)	Նախա-B/վաղ և հասուն-T	Պարտադիր
Ցիտոգենետիկա (կարիոտիպ)		

ռիսկի գործոնները	ռիսկի միավորներ(notes)	խորհուրդներ
	Ph+/t(4;11)+/այլ կոդմնակի	Պարտադիր
Գենետիկա		
	BCR-ABL1+/MLL+/PBX-E2A+/	Պարտադիր
	Ph-like/IKZF1del/ETP/unmutated	Խորհուրդ է տրվում
Miscellaneous (տարբեր, այլ ֆ)	NOTCH1	նոր կլինիկական
	ԿՆՀ	փորձեր
	ընդգրկում	
		Պարտադիր

Պատասխանի դինամիկա		
Կորտիկոստերոիդների նկատմամբ զգայունություն (պրեֆազայից հետո բլաստների հաշվարկ)	անարդյունավետություն ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Խորհուրդ է տրվում
Բլաստային բջիջների վաղ հայտնաբերում (ոսկրածուծի մորֆոլոգիա)	8-15 օր բլաստներ $\geq 5\%$	Խորհուրդ է տրվում
ԱՌ արձանագրման ժամանակահատված (կուրսերի թիվը)	>1 ցիկլ (ուշ ԱՌ)	Պարտադիր է
ՆՄՀ (մոլեկուլյար/ԼԱԻՖ)	ՆՄՀ-դրական (պոստինդուկցիոն)	Պարտադիր է

Աղյուսակ 3. Ռեմիսիայի ցուցանիշները համաձայն ՆՄՀ

<p>ԱՌ (Ամբողջական հեմատոլոգիական ռեմիսիա)</p>	<p>Լեյկեմիկ բջիջները չեն հայտնաբերվում լուսային մանրադիտակով ՈՍ/ԾԱ/ՈՀ (ոսկրածուծում < 5% բլաստներ)</p>
<p>ՄոլԱՌ (ամբողջական մոլեկուլյար ռեմիսիա/ՆՄՀ բացասական)</p>	<p>ԱՌ ունեցող պացիենտներ ՆՄՀ չի հայտնաբերվում զգայուն մոլեկուլյար մեթոդներով (զգայունությունը $\geq 10^{-4}$)</p>
<p>ՄոլՌ Մոլեկուլյար/ՆՄՀ ռեմիսիա, քիչ քան մոլ ԱՌ</p>	<p>Պացիենտները ունեն ԱՌ, սակայն ոչ մոլԱՌ-Ցածր, քանակապես որոշման ոչ ենթակա ՆՄՀ (< $10^{-4}/0.01\%$, < 1 լեյկեմիկ բջիջ 10.000-ում) Բազմապարամետրային հոսքային ցիտոմետրով Գնահատելի (հայտնաբերման ցածր մակարդակ 10^{-3} և 10^{-4} սահմաններում)</p>
<p>ՄոլԲԱՑ (մոլեկուլյար ռեմիսիայի բացակայություն/ՆՄՀ դրական)</p>	<p>Պացիենտներն ունեն ԱՌ, սակայն ոչ մոլԱՌ/մոլՌ-Քանակապես որոշվող ՆՄՀ ($\geq 10^{-4}/0.01\%$, լեյկեմիկ բջիջներ 10.000-ում) Բազմապարամետրային հոսքային ցիտոմետրով գնահատելի (հայտնաբերման ցածր մակարդակ 10^{-3} և 10^{-4} սահմաններում)</p>
<p>ՄոլՌԵՑ (մոլեկուլյար/ՆՄՀ ռիցիդիվ)</p>	<p>Դեռևս ԱՌ ունեցող պացիենտներ, ՄոլԱՌ/ՄոլՌ-ՄոլԱՌ/Ռ կարգավիճակի կորուստ ($\geq 10^{-4}/0.01\%$, լեյկեմիկ բջիջներ 10.000-ում) Բազմապարամետրային հոսքային ցիտոմետրով գնահատելի (հայտնաբերման ցածր մակարդակ 10^{-3} և 10^{-4} սահմաններում)</p>
<p>Ռեցիդիվ</p>	<p>ԱՌ կարգավիճակի կորուստ Արյունաբանական ռեցիդիվ (ոսկրածուծում > 5% բլաստային բջիջներ)</p>

	Արտատուկրածուծային ռեցիդիվ (ԿՆՀ, կամ այլ շրջան)
ՆՄՀ- նվազագույն մնացորդային հիվանդություն, ՈՍ/ՊԱ/ԳՈՀ-ոսկրածուծ/ծայրամասային արյուն/գլխուղեղ ողնուղեղային հեղուկ; ԲՀՑ բազմապարամետրային հոսքային ցիտոմետրիա, ՍԼԼ-սուր լիմֆոպլաստային լեյկեմիա, ԿՆՀ-կենտրոնական նյարդային համակարգ	

Առաջնակի ախտորոշված ՍԼԼ բուժում

Պրեֆազայի բուժում և օժանդակ միջոցառումներ

Բուժումը պետք է սկսվի անմիջապես ախտորոշումը կատարելուց հետո, գերադասելի է մասնագիտացված կենտրոնում, որտեղ կան լեյկեմիայի բուժման փորձ ունեցող բժիշկներ, լավ պատրաստված բուժքույրական անձնակազմ, բավարար օժանդակ խնամք (օրինակ թրոմբոցիտների փոխներարկման հնարավորություն), վերակենդանացման և ինտենսիվ բուժումի բաժանմունք: Պրեֆազայի բուժումը կորտիկոստերոիդներով (սովորաբար պրեդնիզոն 20-60մգ/օր կամ դեքսամետազոնով 6-16մգ/օր 2ն էլ ն/ե կամ per os) միայն, կամ այլ դեղորայքի հետ համատեղ (օրինակ վինկրիստին, ցիկլոֆոսֆամիդ), սովորաբար նշանակվում է ալոպուրինոլի և հիդրացիայի հետ համատեղ 5-7 օր: Համաձայն որոշ հետազոտությունների՝ ԿՆՀ-ի պրոֆիլակտիկայի նպատակով առաջին ինտրատեկալ բուժումը կատարվում է այս ժամանակահատվածում: Պրեֆազայի բուժումը թույլ է տալիս իրականացնել ուռուցքի անվտանգ քայքայում՝ շատ դեպքերում խուսափելով ուռուցքի քայքայման համախտանիշից (ՌԻՔ՝ tumor lysis syndrome) [35]: Որոշ դեպքերում, կարող է տրվել ռասբուրիկազա ՌԻՔ-ը կանխելու համար: Լեյկոցիտների բարձր թվի դեպքում (օրինակ > 100 000 / մկ), լեյկաֆերեզը անհրաժեշտ է միայն հազվադեպ դեպքերում: Պրեֆազայի բուժման համար անհրաժեշտ ժամանակը նաև հնարավորություն է ընձեռում ստանալ ցիտոգենետիկան, մոլեկուլային գենետիկ հետազոտության տվյալները: Պրեֆազայի բուժման նկատմամբ պատասխանը բնորոշում է հիվանդության քիմիոզայնությունը, ներառված է ռիսկի գնահատմանն ուղղված որոշ

ուսումնասիրություններում, քանզի պրեդնիզոլոնային բուժմանը լավ արձագանքող պացիենտների մոտ դիտվում են լավ արդյունքներ: [36]

Օժանդակ բուժումը անհրաժեշտ է նախաձեռնել հնարավորինս շուտ վարակները բուժելու կամ էրիթրոցիտար/թրոմբոցիտար զանգված փոխներարկելու նպատակով: Ծանր նեյտրոպենիան (<500 / մկ) սովորաբար հայտնաբերվում է ախտորոշման փուլում, սակայն առավել հաճախ (>80%) դիտվում է ինդուկցիոն բուժումի ժամանակ՝ հանգեցնելով վարակների առաջացման և դրանով պայմանավորված մահվան:

Խորհուրդ

5 պատահական բաշխամամբ վերահսկվող փորձարկումների միացյալ անալիզներով որոշ, բայց ոչ բոլոր դեպքերում բացահայտվել է նեյտրոպենիայի կարճատև տևողություն և ֆեբրիլ նեյտրոպենիայի քանակի նվազում: Հիմք ընդունելով այդ հանգամանքը՝ ինդուկցիոն բուժման ընթացքում պանհրաժեշտ է նշանակել պրոֆիլակտիկ գրանուլոցիտ խթանող գործոն [II, B]:

Բուժում. Ռեմիսիայի ինդուկցիոն բուժում և կոնսոլիդացիա

Ամբողջական ռեմիսիայի ինդուկցիա

Ինդուկցիոն բուժումի նպատակն է ստանալ ամբողջական ռեմիսիա կամ գերադասելի է մոլԱՌ/լավ մոլեկուլյար պատասխան, որը սովորաբար գնահատվում է քիմիոթերապիան սկսելուց հետո 6-16 շաբաթվա ընթացքում: Այնուհետ մոլԱՌ-ին ստանալը գրեթե հնարավոր չէ: Հիմնական բուժական ծրագրերը հիմնված են Վիկրիստինի, Կորտիկոստերոիդների, և Անտրացիկլինների կիրառության վրա (Դաունոռոբիցին, Ռուբիդազոն, Իդառոբիցին), Ցիկլոֆոսֆամիդի և Ցիտառաբինի հետ միասին կամ առանց դրանց: L-ասպարագինազան հանդիսանում է միակ ՍԼԼ-սպեցիֆիկ դեղորայքը, որը սպառում է ասպարագինի մակարդակը և հետազոտվել է մանկական հետազոտություններում: Ներկայումս այն առավել ինտենսիվորեն է կիրառվում մեծահասակների մոտ:

Պեգիլացված ասպարագինազայի (PEG-Asp) առավելությունն է համարվում զգալի երկար ժամանակահատվածով ասպարագինի մակարդակի սպառումը: Դեքսամետոզոնը հաճախ գերադասելի է պրեդնիզոլոնից, քանզի այն անցնում է հեմատոէնցեֆալիկ պատենշով և ազդում է նաև մնացած լեյկեմիկ բլաստային բջիջների վրա (LRF):

Ինդուկցիոն բուժման արդյունքներ. Գոյություն չունեն տարբեր ինդուկցիոն բուժական ծրագրեր համեմատող ռանդոմիզացված հետազոտություններ, սակայն առկա են մեծ քանակությամբ (>100 պացիենտներներ) պրոսպեկտիվ ոչ-ՊԲՎՓ տվյալներ: 14 հետազոտություններից 6617 հիվանդի մոտ ԱՌ-ի տոկոսը միջինում կազմել է 83% (62%–92%) [35]: ՍՌ-ի խմբում գտնվող պացիենտների մոտ այդ ցուցանիշը ավելի բարձր էր՝ $\geq 90\%$, և ավելի քիչ է ԲՌ խմբում գտնվող պացիենտների մոտ $\sim 75\%$: Գոյություն ունի միայն մեկ ՊԲՎՓ հետազոտություն, որտեղ ինդուկցիոն բուժման ժամանակ կիրառվող պրեդնիզոլոնի և դեքսամետոզոնի համեմատականը ցուցաբերել է միևնույն արդյունավետությունը [I, C]

Բուժման սկզբունքներ

Գոյություն ունեն 2 քիմիոթերապիայի ծրագրեր, մեկը՝ լայնորեն օգտագործվող որը մշակվել է մանկական պրակտիկայում օգտագործվող BFM (ԲՖՄ Բեռլին–Ֆրանկֆուրտ–Մյունստեր) ուղեցույցի նախատիպով՝ I և II ինդուկցիայով, կոնսոլիդացիայի ցիկլերով, երբեմն ընդմիջվող ռեինդուկցիայի ցիկլերով, և հիմնականում օգտագործվում է մեծահասակների ՍԼԼ-ի բուժման Եվրոպական հետազոտություններում: Պատկեր 2-ում ներկայացված է ՍԼԼ-ով մեծահասակ պացիենտների բուժման սխեմատիկ ալգորիթմը, այդ թվում ախտորոշումը և ԱՌ ստացման նպատակով ռիսկի գնահատումը և ռեմիսիայից հետո ռիսկասոցացված բուժումը:

Այլ մոտեցում է հանդիսանում 2 տարբեր փոփոխվող ինտենսիվ քիմիոթերապիայի ցիկլերի կրկնությունը (իդենտիկ ինդուկցիա և կոնսոլիդացիա) ընդհանուր առմամբ 8 ցիկլ, օրինակ hyper-CVAD (Ցիկլոֆոսֆամիդ, Վինկրիստին Դոքսոռոբիցին

Դեքսամետազոն) ծրագիրը, որը ավելի գերադասելի կերպով օգտագործվում է Միացյալ Նահանգներում, բայց նաև այլ երկրներում:

Պոստ ռեմիսիոն կոնսոլիդացիա

Համակարգային բարձր դոզային (ԲԴ) ռացիոնալ բուժումը մասնավորապես օգտագործվում է մարմնի դժվար հասանելի մասերում (օրինակ ԿՆՀ) դեղորայքի բավարար կոնցենտրացիա ստեղծելու նպատակով: Ուղեցույցների մեծամասնությունը առաջարկում են 6-8 կուրսեր, որոնք պարունակում են կամ ԲԴ Մետոտրեքսատ կամ ԲԴ Ցիտառաբին±Ասպարագինազա: ԲԴ Ցիտառաբին սովորաբար նշանակվում է 4-12 անգամ $1-3\text{գ}/\text{մ}^2$ դեղաչափով և Մետոտրեքսատ $1-1,5\text{գ}/\text{մ}^2$ և մինչև $3\text{գ}/\text{մ}^2$ դեղաչափի:

Պահպանողական բուժում

Սովորաբար բաղկացած է լինում օրական 6-Մերկապտոպուրինի և շաբաթական Մետոտրեքսատի կիրառումից: Բուժական որոշ ծրագրեր կազմված են Վինկրիստինի կրկնվող ցիկլերի, Դեքսամետազոնի կամ այլ դեղորայքի ամսական կամ ավելի երկար ընդմիջումներով կիրառումից: Մեկ ՊԲՎՓ հետազոտության տվյալներով արդյունքը ամրապնդող ցիկլերով պահպանողական բուժումը առավել արդյունավետ չի եղել քան ավանդական պահպանողական բուժումը (37% versus 38% 8 տարում) [36]: 2,5-3 տարի տևող բուժումը օպտիմալ է և խորհուրդ է տրվում: Պահպանողական բուժման չիրականացումը զգալիորեն վատացնում է ԲԲՆ-ՍԼԼ-ի ելքը, Դ-ՍԼԼ-ի դեպքում ավելի քիչ [39], իսկ Բ-ՍԼԼ-ի դեպքում չի անդրադառնում ելքի վրա [40].

ԿՆՀ-ի կանխարգելում

ՍԼԼ-ի բուժման կարևոր մասն է կազմում ԿՆՀ-ի ռեցիդիվը կանխելու նպատակով իրականացվող արդյունավետ պրոֆիլակտիկան:

ԿՆՀ պրոֆիլակտիկայի համար կատարվող բուժման տեսակներն են հանդիսանում՝ ճառագայթումը, ներողնուղեղային (ինտրա-տեկալ) մետոտրեքսատի, մոնո կամ ներողնուղեղային երեք դեղամիջոցների (սովորաբար Մետոտրեքսատ,

Ստերոիդներ, Ցիտառաբին) ներարկումը և համակարգային ԲԴ բուժումը Մետոտրեքսատով /և կամ Ցիտառաբինով:

ՍԼԼ-ով մեծահասակ հիվանդների մոտ կատարված վերջին հետազոտությունների համաձայն՝ ԿՆՀ-ի պրոֆիլակտիկ միջոցառումների նմանատիպ համադրությունը հնարավորություն է տալիս իջեցնել ԿՆՀ ռեցիդիվը 10% մինչև <5%: ԿՆՀ-ի ճառագայթումը նույնպես արդյունավետ է ԿՆՀ մնացորդային էլյկեմիկ բջիջների էռադիկացիայի համար, սակայն հետազոտությունների մեծամասնությունում այն արգելված է կամ սահմանափակվում է միայն ԲՌ խմբում գտնվող պացիենտների մոտ կիրառությամբ: Ավելին, կատարվում է միայն գանգի ճառագայթում (հիմնականում 24գրեյ), այլ ոչ ամբողջ նեյրոառանցքի, քանի որ վերջինս խորացնում է ցիտոպենիան: ԿՆՀ-ի ախտահարմամբ (հիմնականում լեպտոմենինգիտ՝ ներքին 2 թաղանթները pia mater և arachnoid), պացիենտները բուժվում են ստանդարտ քիմիոթերապիայի ծրագրերով, և լրացուցիչ ներողնուղեղային ներարկումներով մինչև ողնուղեղային հեղուկի՝ բլաստային բջիջներից մաքրվելը: ԿՆՀ ախտահարում ունեցող պացիենտների ԸԱ ցուցանիշները նույնն են կամ ինչ ԿՆՀ ախտահարում չունեցող պացիենտներինը, կամ վերջիններից աննշան ցածր [41]:

Տարիքին համապատասխանեցված գործելակարգեր

ՍԼԼ-ի ելքը մեծապես կախված է պացիենտնե տարիքից: ՍԼԼ-ով հիվանդ երեխաների բուժման գործակիցը կազմում է 80% մինչև 90%, մինչդեռ մեծահասակ/ֆիզիկապես չպահպանված պացիենտների մոտ այն <10%-է: Այսպիսով մշակվել են տարիքին համապատասխանեցված գործելակարգեր, որտեղ տարիքային սահմանափակումները գլխավորապես պայմանավորված են արյունաբանական և ոչ-արյունաբանական տոքսիկությամբ: Չնայած բացակայող միասնական համաձայնությանը առանձնացվել են հետևյալ խմբերը.

- **Դեռահասներ եւ երիտասարդ մեծահասակներ** (ԴԵՉ), դրանք 15/18 մինչեւ 35/40տ
- **Մեծահասակների ՍԼԼ**, 35/40 մինչև ≤55 / 60 տարեկան,
- **Մեծահասակների ՍԼԼ** գործելակարգեր > 55/60տ և բարձր

• **Ֆիզիկապես չպահպանված (frail) պացիենտներ**, որոնք ենթակա չեն ինտենսիվ բուժման, սովորաբար նրանք >70/75 տ անձիք են:

Դեռահասներ եւ երիտասարդ մեծահասակներ (այսուհետ՝ ԴԵՉ)

Մանկական պրակտիկայում կիրառվող գործելակարգերը բուժման տարբեր փուլերում պարունակում են բարձր ինտենսիվություն դեղամիջոցներ, այդ թվում՝ այնպիսի դեղամիջոցների բարձր կումուլյացիոն դեղաչափեր՝ ինչպիսիք են Կորտիկոստերոիդները, Վիկնրիստինը, L-ասպարագինազան և ԿՆՀ ուղղված բուժում, որին պետք է խստորեն հետևել: Ըստ 2012թ-ի համակարգային վերանայման և մետաանալիզի, որը ներառում է 2489 ԴԵՉ ընդգրկող 11 հետազոտություններ մանկական ծրագրերը ցուցաբերել են առավել լավ արդյունավետություն քան մեծահասակների ավանդական քիմիաթերապիան [42]: Հետազոտությունները ՊԲՎՓ չեն եղել: ԴԵՉ-ի ՍԼԼ ուսումնասիրող վերջին հետազոտությունների համաձայն [43-45], ապրելիության տոկոսը կյանքի 5-րդ տարում եղել է 67%–78% է, ի համեմատ նախորդ գործելակարգերի դեպքում 34%–41%:

Մեծահասակների ՍԼԼ

Մեծահասակ ՍԼԼ-ով պացիենտների բուժման արդյունքները համար նույնպես բարելավվել են: Վերը նշված 14 ուսումնասիրություններում, առանց ռեցիդիվի ապրելիությունը 34% էր (25% 5-րդ տարում, 48% 3-րդ տարում) և ԸԱ 38% (27% 9-րդ տարում, 54% 5-րդ տարում): Ներկայումս ՍԼ-ի խմբում գտնվող պացիենտների ԸԱ ցուցանիշները միայն քիմիաթերապիայով բուժման պարագայում կազմում են 50%-70%: ԲՌ-ի խմբում գտնվող պացիենտների արդյունքները ևս բարելավվել են 20%-30%-ից մինչև ~50% այն դեպքում, երբ 1-ին ԱՌ-ի ժամանակ կատարվում է ալլոգեն ՑԲՓ-ում: Մեծահասակ ՍԼԼ պացիենտների հետազոտությունները, որտեղ կիրառվել են նույն դեղորայքը և նույն ժամանակ-դեղաչափ ինտենսիվությունը՝ օգտագործելով կամ չօգտագործելով «մանկական ծրագրերը ոգեշնչված» տերմինը, կամ որոշների կողմից օգտագործվող «մանկական ծրագրերը ստացված» տերմինը,

ցուցադրել են նույն արդյունքներն ինչ ԴԵՉ ՍԼԼ-ի դեպքում, ապրելիության 60%–70% և ավել ցուցանիշներով:

Տարեցների ՍԼԼ

ՍԼԼ-ի տարածվածությունը 50տ-ից բարձր տարիքային խմբում ավելանում է [50]: Պացիենտների այս տարիքային կոհորտներում կիրառվել են տարբեր մոտեցումներ [51]: Պալիատիվ բուժում ստացած մեծահասակ պացիենտների (55–91 տարեկան) մոտ դիտվում է ԱՌ-ի 43% (34%–53%) և վաղ մահացելության 24% (18%–42%) և ԸԱ-ն միայն 7 ամիս (3–10 ամիս): Եվ հակառակը ինտենսիվ քիմիոթերապիա ստացած մեծահասակների դեպքում ԱՌ հավասար է 56% (40%–81%), վաղ մահացությունը 23% (6%–42%), և ԸԱ-ն 14 ամիս (3–29 ամիս): Վերջին տասնամյակներում մեծահասակների համար մի քանի ՍԼԼ-ի գործելակարգներ են մշակվել, որոնց սկզբունքներն է սակավ ինտենսիվության քիմիոթերապիայի անցկացումը հիմնված՝ Կորտիկոստերոիդների, Վինկրիստինի և Ասպարագինազայի կիրառության վրա՝ հնարավորինս խուսափելով մեծ թվով անտրացիկլինների և ալկիլացնող գործոնների կիրառությունից, ինչը հնարավորություն կտա նվազեցնել բուժման հետ կապակցված վաղ մահացությունը: Մեծահասակ (55-81տ) ՍԼԼ պացիենտների 9 պրոսպեկտիվ հետազոտություններում կիրառվել են նվազագույն ինտենսիվության գործելակարգեր ԱՌ տոկոսը կազմել է 71% (43%–90%), վաղ մահացության ցուցանիշը նվազել է մինչև 15% (0%–36%) և ԸԱ ցուցանիշը 33-րդ ամսում (16–71 ամիս): Հետևաբար անկախ տարիքից բոլոր պացիենտները պետք է ստանան բուժում:

Թիրախային բուժում

Դեռևս անհրաժեշտ է բարելավել մեծահասակ և տարեց ՍԼԼ-ով տառապող պացիենտների միայն քիմիոթերապիայով/ՑԲՓ-ում բուժման արդյունավետությունը: Ներկայումս կան 2 հիմնական բուժական մոտեցումներ՝ մասնավորապես B-գծային ՍԼԼ պացիենտներին համար բուժում հակամարմիններով կամ Ph+ ՍԼԼ-ով պացիենտների համար բուժում ԹԿԻ-ով:

Հակամարմիններ

Հակա-CD20 մոնոկլոնալ հակամարմին Ռիտուքսիմաբը նշանակալի բարելավվել է Բերկիտի լիմֆոմա/լեյկոմիայի արդյունավետությունը, ինչպես ցուցադրվել է մեկ ՊԲՎՓ հետազոտությամբ [52]: Կրկնվող ռիտուքսիմաբով համակցված ինտենսիվ բուժումի կարճ ցիկլերը մեծացրել է ԸԱ-ն 62%-ից մինչև 83% [40]: Հակա-CD20 հակամարմինը նույնպես կիրառվում է CD20-դրական de novo B գծային ULL-ի դեպքում, տալով հուսադրող արդյունքներ [53], և ՊԲՎՓ հետազոտությունները այդ կապակցությամբ շարունակվում են: Մոնոկլոնալ CD22-հակամարմինների կիրառությունը, որոնք կապված են ցիտոտոքսիկ ագենտների հետ, կամ կալիքեամիցինի (ինոզոտումաբ, օզոգամիցին), կամ բույսերի և բակտերիաների տոքսինների (էպրատուզումաբ), ուսումնասիրվում է կայուն/ռեցիդիվող ULL-ի դեպքում երեխաների և մեծահասակների մոտ [54]: CD19 թիրախումը մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում, քանի որ այն սինթեզում և արտահայտում են բոլոր B գծային բջիջները, ամենայն հավանականությամբ նաև վաղ նախորդ լիմֆոիդ բջիջները: Երկսպեցիֆիկ հակամարմին բիլատոմումաբը միավորում է միաշղթա հակամարմիններ CD19-ի և CD3-ի դեմ, և այսիպով T բջիջները լիզոսի են ենթարկում CD19-ը կրող B բջիջներին: Դա էֆեկտիվ է դրական ՆՄՀ ունեցող պացիենտներների [55] կամ կայուն/ռեցիդիվող ULL-ի դեպքում [56]: CD19 հակաձինը նույնպես հանդիսանում է հուսադրող նաև նոր մոտեցման՝ քիմերային անտիգեն ռեցեպոր-մոդիֆիկացված T բջիջներ (ՔԱՌ-T բջիջներ), կիառման տեսանկյունից [57-58]:

T-ULL-ի դեպքում, գոյություն չունեն սպեցիֆիկ հակամարմիններ, ինչպիսիք հասանելի են B-գծային ULL-ի դեպքում. Կան որոշ նոր դեղորայքներ, որոնք դեռ գտնվում են ուսումնասիրման փուլում: Դրանք են նելարաբինը, որը ակտիվ է հիվանդության ուշ փուլում [59-60] (ներկայումս առաջին-գծի բուժումի մեջ է մտնում), և Կ-սելեբետազա ինհիբիտոր, որը կանխում է Notch1 ազդանշանը:

Թիրոզին կինազայի ինհիբիտորներ Ph+ ULL-ի դեպքում

Պրե-իմատինիբային ժամանակների համեմատ [61, 62], ԱՌ-ն բարելավվել է 60%-70%-ից մինչև 80%-90% կամ նույնիսկ ավելի բարձր և կարճաժամկետ ելքը

նույնպես ավելի լավ է ըստ հարաբերական փոքր ոչ-ՊԲՎՓ ուսումնասիրությունների տվյալների, որոնց դեպքում բուժմանը ավելացվել է իմատինիբ նախորդ ստանդարտ քիմիոթերապիայի սխեմաներին Ph+ ULL պացիենտներին մոտ [63, 64]: Նշված լավացումները հետազայում հաստատվել են երկար ժամկետի ընտացքում [65-68]՝ ապրելիությունը հասցնելով մինչև ~50%, ի համեմատ արեիմատինիբային ժամանակաշրջանի՝ $\leq 20\%$, դարձնելով իմատինիբ/քիմիոթերապիա համակցումը Ph+ ULL-ի ստանդարտ բուժում: Վերջերս GRAALL (Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) կատարված հետազոտությունների արդյունքներով ալլոգեն ՑԲՓ դեռևս բերում է ավելի լավ առանց ռեցիդիվի ապրելիության երիտասարդ Ph+ULL պացիենտներին մոտ [69]: Երիտասարդ պացիենտները կարող են ստանալ ստանդարտ միելոաբլաստիվ կոնդիցիոն բուժում, բայց նվազեցված ինտենսիվությամբ կոնդիցիոնիզացման դերը մեծահասակ պացիենտներին մոտ դեռ գնահատված չէ: Ըստ վերջերս GMALL (German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) կողմից կատարված ՊԲՎՓ հետազոտության արդյունքների ՑԲՓ-ից հետո իմատինիբով պահպանողական բուժում հավանաբար հանդիսանում է լավագույն տարբերակը հետ ՑԲՓ ռեցիդիվը կանխելու համար՝ ՄԲԿ-ՑԲՓ-ից հետո [70]: Նույն հետազոտությունը պետք է կատարվի ՆԻԿ-ՑԲՓ-ից հետո իմատինիբային բուժումյի արդյունավետությունը պարզելու համար: Լավ, վաղ ՆՄՀ –ային պատասխանը (որը գնահատվում է ելնելով BCR-ABL1 մակարդակից) օգնում է սահմանել լավ-ռիսկի խմբի պացիենտներին [71]: Մեծահասակ Ph+ ULL պացիենտների մոտ, որոնք սովորաբար ալլոգեն ՑԲՓ համար թեկնածու չեն հանդիսանում, վատ ՆՄՀ պատասխանը և լրացուցիչ քրոմոսոմային անկանոնությունների հայտնաբերումը ախտորոշման ժամանակ ավելի վատ ելքի մասին է խոսում [72]: IKZF1 գենի դելեցիան, ինչը հաճախ է հանդիպում Ph+ ULL-ի ժամանակ, վատ պրոգնոստիկ նշանակություն ունի, ինչպես նաև Ph– ULL պացիենտներին համար [73,74] :

Վերջին հարցն է մնում, թե որպես առաջին-գծի բուժում ԹԿԻ/քիմիոթերապիա որ համակցումն է լավագույնը: Սովորաբար ԹԿԻ-ով բուժումն նախաձեռնվում է առաջին քիմիոթերապիայի ցիկլի հետ միասին՝ որպես առաջին գծի բուժում: ԹԿԻ շարունակաբար օգտագործումը գերադասելի է, նույնիսկ եթե մի քանի շաբաթ

ընդհատումը հարկավոր լինի միելոսուպրեսիան սահմանափակելու համար [75]: Ներկայումս, գոյություն չունի ոչ մի հետազոտություն, որը համեմատում է երկրորդ սերնդի ԹԿԻ-ն (նիլոտինիբ, դազատինիբ) իմատինիբի հետ, որպես առաջին գծի բուժում: Նիլոտինիբի և դազատինիբի օգտագործումը կարող է բերել ավելի լավ ՆՄՀ պատասխանի ավելի կարճ ժամանակահատվածում, ինչը կարող է հարկավոր լինել ՑԲՓ կատարելու դեպքում: Մյուս կողմից, ավելի ուժեղ ազդեցություն ունեցող ԹԿԻ ավելի մեծ հավանականությամբ կարող են առաջացնել ռեզիստենտ մուտացիա՝ ինչպես օրինակ նկատվել է մեծահասակ պացիենտներների մոտ, երբ դազատինիբով առաջային-գծի բուժում ստացող պացիենտներների մոտ առաջացել է T315I մուտացիա ռեցիդիվի ժամանակ[72] :

ԹԿԻ և նվազեցված դոզայով քիմիոթերապիայի համակցումը գերադասելի է ստանդարտ ինտենսիվ քիմիոթերապիա/ԹԿԻ համակցումից [76]: Սա ներկայացված է GRAAPH-2005 հետազոտությունում, ավելի ցածր վաղ մահացելիությունով և ավելի բարձր ԸԱ այն պացիենտներների մոտ, ովքեր ստացել են իմատինիբ համակցված ավելի քիչ ինտենսիվ քիմիոթերապիայի հետ, ի համեմատ նրանց հետ, ովքեր ստացել են Hyper-CVAD/իմատինիբ [69]: GIMEMA (the Italian Group for Haematological Diseases in Adults) նույնպես զեկուցել են շատ լավ պատասխան և կարճաժամկետ ելքեր մեծահասակ պացիենտներների մոտ գրեթե միայն դազատինիբով առաջային-գծի բուժումի դեպքում [77]: ԱՌ-ին հասնելու դեպքում, ՑԲՓ լավ տարբերակ է, համեմայնդեպս այն պացիենտներների համար, ովքեր հասել են լավ ՆՄՀ-պատասխանի, կամ նրանց համար ովքեր չեն կարող տանել ալլոգեն ՑԲՓ-ը [69, 78, 79]:

Կայուն ՆՄՀ կամ պրոգրեսիվ հիվանդության դեպքում խորհուրդ է տրվում փոխել այլ ԹԿԻ-ի՝ կատարելով սկրինինգ ԹԿԻ ռեզիստենտ մուտացիա հայտնաբերելու համար և այնուհետև ընտրել համապատասխան ԹԿԻ: T315I մուտացիայի պրոգրեսիայով պացիենտներների համար միակ տարբերակն է հանդիսանում 3-րդ սերնդի պոնատինիբը:

Թիրոզին կինազայի ինհիբիտորները Ph- նման ULL-ի ժամանակ

ԹԿԻ կարող է նաև օգտագործվի որպես թիրախային բուժում որոշ Ph-ՍԼԼ-ով պացիենտներների դեպքում: Ph-նման ՍԼԼ նկարագրված է որպես ՍԼԼ, որի ժամանակ գենի էքսպրեսիան նման է Ph+ՍԼԼ-ին, բայց առանց Ph քրոմոսոմի կամ BCR-ABL1 վերադասավորման: Կինազա-ակտիվացնող տարբերակները (ABL1, PDGFR-beta, JAK2 կամ այլ կինազաներ) հաճախ հայտնաբերվում են վատ պրոգնոզ ունեցող ՍԼԼ պացիենտներների մոտ [16], և որոշ ուշագրավ հաջող բուժման դեպքեր են գրանցվել այս վատ պրոգնոզով պացիենտներների մոտ [80,81]: Այսպիսով, իմատինիբի, դազատինիբի կամ նույնիսկ ռուբրոլիտինիբի ազդեցությունը կարող է գնահատվել այն պացիենտներների մոտ, ովքեր ունեն առաջնային ռեֆրակտեր ՍԼԼ կամ շատ վաղ ռեցիդիվի դեպքում: Տես աղյուսակ 4

Աղյուսակ 4	
ԹԿԻ/քիմիոթերապիա համակցումը Ph+ ՍԼԼ մեծահասակների մոտ	
Խորհուրդներ	
Ph+ ՍԼԼ պացիենտներները պետք է ստանան իմատինիբի կամ 2-րդ սերնդի ԹԿԻ համակցում որպես առաջային-գծի բուժում	Պարտադիր
Նվազեցված-ինտենսիվության քիմիոթերապիա և ԹԿԻ համակցումը կարող է օգտագործվել բուժման ցիկլերում որպես առաջային գիծ, վաղ տորքսիկությունը և մահացելիությունը նվազեցնելու համար	Խորհուրդ է տրվում
ԹԿԻ պետք է նշանակվի այնքան ժամանակ ինչքան հնարավոր է, հաշվի առնելով հեմատոլոգիական տուլերանտությունը	Խորհուրդ է տրվում
Չկա ստանդարտ պոստ-ռեմիսիոն բուժում պացիենտներների համար, որոնք չեն ստանում ալլոգեն ՑԲՓ դոնորի բացակայության կամ տարիքի պատճառով: Պետք է կատարվի երկարատև իմատինիբ/կոնսոլիդացիա քիմիոթերապիա, որին կհետևի	Խորհուրդ է տրվում

Խորհուրդներ

Իմատինիբով պահպանողական բուժում

Ալլոգեն ՅԲՓ-ը առաջին ԱՌ-ում ստանդարտ միելոբլաստիվ կոնդիցիոնիզացմամբ հավանաբար մնում է լավագույն պոստ-ռեմիսիոն տարբերակը եփտասարդ պացիենտներների մոտ, ովքեր ունեն դոնոր: Նվազած-ինտենսիվությամբ կոնդիցիոնիզացմամբ ալլոգեն ՅԲՓ –ից ստացվող արդյունքներն դեռ պետք է գնահատվեն պացիենտներների այս խմբի մոտ:

Խորհուրդ է տրվում

Պոստ-ՅԲՓ իմատինիբով պահպանողական բուժումը խորհուրդ է տրվում շարունակել 1-2 տարվա ընտացքում :

Խորհուրդ է տրվում

Խորհուրդ է տրվում *BCR-ABL1* ՆՄՀ-ի մակարդակի երկարատև մոնիտորինգը, կատարվում է պացիենտներների մոտ ռեզիստենտ մուտացիայի սկրինինգ, որպեսզի կատարվի պերսոնալիզացիոն ՆՄՀ հայտնաբերում կամ ՆՄՀ-ի մակարդակի վերաբարձրացման հայտնաբերում:

Խորհուրդ է տրվում

ԹԿԻ, թիրոզին կինազայի ինհիբիտոր; Ph+, Ֆիլադելֆիա-դրական; ՍԼԼ, սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիա; ՅԲՓ, ցողունային բջիջների փոխպատվաստում; ԱՌ, ամբողջական ռեմիսիա; ՆՄՀ, նվազագույն մնացորդային հիվանդություն:

Ցողունային բջիջների փոխպատվաստում

Չնայած քիմիոթերապիան ՅԲՓ-ան հետ համեմատող ուսումնասիրությունների և մետա-անալիզների առկայությանը [82], ՅԲՓ կատարման ցուցումները ՍԼԼ-ով մեծահասակ պացիենտների մոտ առաջին ԱՌ-ի ժամանակ սահմանված չեն բավարար կերպով և պահանջում են շարունակական թարմացում: Կատարվել են մի շարք քայլեր, որպիսի ստացվեն ՅԲՓ ցուցումների ապացույցների վրա հիմնված ուղեցույցներ /աղուսակ 5 [83], [84-86] [V, A]:

Խորհուրդ.

Ըստ ուղեցույցների, ԲՌ պացիենտներների դեպքում ԸԱ-ը ՑԲՓ ժամանակ ավելի երկար է լինում ի համեմատ քիմիոթերապիայի [I, A], բայց ստանդարտ ռիսկի պացիենտներների դեպքում ՑԲՓ դեռ որոշված չէ [I, C]: Մյուս կողմից , կա ընդհանուր համաձայնություն, որ ՑԲՓ լավագույն թերապևտիկ տարբերակն է 2-րդ կամ ուշ ԱՌ դեպքում [III, A]:

Վերջին հետազոտությունների արդյունքում որաշ կարևոր հարցեր են ծագել

1) ՑԲՓ պետք է առաջարկի երիտասարդ-մեծահասակներին, որոնք ունեն ստանդարտ ռիսկ և կարող են բուժվել մանկական ծրագրերով կամ այնպիսի ծրագրերով, որոնք ապահովում են ~70% ԸԱ [87]. Հաշվի առնելով այս հետազոտությունները՝ շատ խմբեր այս պացիենտների մոտ ՑԲՓ կիրառելուց հրաժարվում են, որպիսի խուսափեն սուր մահացությունից և երկարատև ազդեցություններից [III, B].

2) ՆՄՀ կիրառումը /ՍԼԼ համար ամենակարևոր կանխորոշիչ գործոն/ ուղղորդում է որոշում կայացնելիս՝ կոնսուլիդացիայից հետո կիրառել ԲԹ, թե ՑԲՓ:

Վերջին հետազոտությունների տվյալները ցույց են տալիս, որ ՑԲՓ տալիս է ավելի բարձր արդյունք, քան ԲԹ այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն բարձր ՆՄՀ աստիճան կոնսուլիդացիայից հետո, անկախ նախապես տրադիցիոն ռիսկի գործոնների առկայության [29] [III, A].

Հարց է մնում ինչքանով է ՑԲՓ արդարացված այն պացիենտների մոտ, որոնք նախապես ունեցել են բարձր ռիսկի տվյալներ, բայց բացասական ՆՄՀ կոնսուլիդացիայից հետո, որոնց ԸԱ >50% է ԲԹ կիրառմամբ [29, 31–33]: Անհրաժեշտ են III ֆազայի հետազոտություններ այս հարցի վերաբերյալ, քանի որ նույնիսկ վերջին մետա-անալիզների մեջ ընդգրկված հետազոտություններում [82] ՆՄՀ մտցված չի եղել որպես որոշում կայացման գործիք:

3) Տարբեր տեսակի ՑԲՓ ցուցումներ. Ինչ վերաբերվում է ավոգեն ՑԲՓ, ապա գնալով ավելանում են հետազոտությունները, որոնք ցույց են տալիս սիբլինգ և շատ լավ համընկնող, ոչ ազգակցական դոնորի ՑԲՓ համարժեք արդյունքները և

ոչ ազգակցական ՅԲՓ կարող է առաջարկվել սիմբլինգ դոնոր չունեցող հիվանդներին [IV, A]: Պորտալարի արյունը կարող է հանդես գալ որպես այլընտրանք, երբ ԱՅԲՓ անհրաժեշտ է շտապ ձևով կամ ոչ ազգակից, լավ համատեղելի դոնորի որոնման արդյունքը հաջողված չէ [88–90]: Հապլոիդենտիկ ՅԲՓ կարող է լինել տարբերակ, երբ չկա սիմբլինգ և ոչ ազգակցական համատեղելի դոնոր, բայց շարունակական հետազոտությունների կարիք կա:

Միաժամանկ աուտոլոգիական փոխպատվաստումը ցույց է տալիս ավելի ցածր արդյունք, քան ՔԹ և ալոգեն փոխպատվաստումը, [91] [I, A], սակայն կարող է են վերանայվել համատեղելի ազգակից դոնորի բացակայության դեպքում [92], ալոգեն փոխպատվաստման համար ոչ հարմար դեպքերում [IV, D], ինչպես ցույց է տրվել Ph+ ALL պացիենտների պարագայում [71].

4) **Նախապատրաստման ինտենսիվությունը. Չկա ստանդարտ միոբլատիվ նախապատրաստման ռեժիմ, բայց մարմնի ճառագայթման հիման վրա ռեժիմները ցուցաբերում են ավելի բարձր հակա-լեյկեմիկ ակտիվություն, քան բիսուլֆանի կիրառման վրա հիմնված ռեժիմները** [93] [IV, B]:

RIC ռեժիմը ավելի ու ավելի է խորհուրդ տրվում որպես ռեմիսիա ունեցող մեծահասակ կամ միելոաբլատիվ ռեժիմ-ՅԲՓ ծրագրին հակացուցումներ ունեցող պացիենտների համար [84, 94] [IV, B], բայց այս երկու նախապատրաստական ռեժիմների պրոսպեկտիվ համեմատելի կիրառման հետազոտություններ երիտասարդ, համապատասխան պացիենտների համար չկա

5) ՅԲՓ անհրաժեշտ է սպեցիֆիկ գենետիկ բնութագիր ունեցող ULL խմբերի համար, ինչպիսիք են BCR-ABL1-դրական կամ MLL-դրական դեպքերը:

Մեծ մաս հետազոտություններում ալոգեն ՅԲՓ ներկայումս կիրառվում է MLL-վերակառուցմամբ ULL դեպքում և դրանցից ամենամեծ հետազոտական ծրագրի տվյալներով այն ունի ավելի լավ արդյունք, քան ՔԹ [95] [IV, A]:

Խնդիր

Խորհուրդներ

ԱՌ1. ԱուտոՅԲՓ

Խորհուրդ չի տրվում կլինիկական փորձերից

Խնդիր	Խորհուրդներ
	<p data-bbox="654 216 735 247">դուրս</p> <p data-bbox="654 289 1451 384">Պահպանողական բուժում, բիոլոգիական բուժում, կամ ԹԿԻ-ով բուժումը կարող է լավացնել ելքը</p> <p data-bbox="654 415 743 457"></p> <p data-bbox="654 489 743 531"></p>
ԱՌ1. ԱլլոՑԲՓ	<p data-bbox="654 573 1451 730">ԱլլոՑԲՓ խորհուրդ է տրվում բոլոր պացիենտներին մոտ վատ, վաղ ՆՄՀ պատասխանի դեպքում</p> <p data-bbox="654 762 1451 1045">- ԱլլոՑԲՓ խորհուրդ չի տրվում ՍՌ պացիենտներին մոտ կայուն մոլեկուլյար պատասխանի դեպքում: Ցուցումները դեռ պարզ չեն ԲՌ պացիենտներին համար մոլեկուլյար պատասխանի դեպքում</p> <p data-bbox="654 1087 743 1129"></p>
ԱՌ ≥2. ԱլլոՑԲՓ	<p data-bbox="654 1171 1451 1213">- ԱլլոՑԲՓ գերադասելի է</p> <p data-bbox="654 1255 743 1297"></p>
ԱլլոՑԲՓ ընդդեմ Աուտո ՑԲՓ	<p data-bbox="654 1329 1451 1381">- ԱլլոՑԲՓ ունի առավելություն</p> <p data-bbox="654 1413 1451 1507">- Անբավարար տվյալներ ՆՄՀ բացասական պացիենտներին համար, ներառյալ Ph+ ՍԼԼ</p> <p data-bbox="654 1591 743 1633"></p>
Սիրլինգ դոնոր ընդդեմ ՀՕԴ	<p data-bbox="654 1654 1451 1707">- Նման, և հավանաբար համարժեք ելք</p> <p data-bbox="654 1780 743 1822"></p>
ՕԴ ՊԱՓ ՕԴ ՈՓ	<p data-bbox="654 1812 1451 1896">- Մտածել ՊԱՓ մասին եթե չկա HLA-համընկած</p>

Խնդիր

Խորհուրդներ

	<p>դոնոր կամ պահանջ անհապաղ ՑԲՓ համար</p> <ul style="list-style-type: none"> - հապլոիդիդենտիկ ՑԲՓ նույնպես պետք է նկատի ունենալ այս դեպքում
	<ul style="list-style-type: none"> - ԱՄՃ սխեմաներ օգտավետ են միելոբլաստիկ ՑԲՓ-ի համար
Կոնդիցիոն սխեմաներ	<ul style="list-style-type: none"> - ՆԻԿ սխեմաները կարելի է օգտագործել ռեմիսիայի մեջ գտնվող մեծահասակների դեպքում, որոնք ռեմիսիայի մեջ են բայց, որոնց չի կարելի ենթարկել միելոբլաստիկ կոնդիցիոնիզացման և մեծահասակ պահպանված պացիենտներն են

Հետազոտության անհրաժեշտ ոլորտներ

Մեկնաբանություններ

Այլո ՑԲՓ ընդդեմ ավելի ինտենսիվ/սպեցիֆիկ քիմիոթերապիա սխեմաներ	<ul style="list-style-type: none"> - Վերագնահատել, հատկապես կենսաբանական բուժումն և ԹԿԻ
ՆԱՀ-ն, որպես ՍԼԼ բուժումի առաջնորդող	<ul style="list-style-type: none"> - ՆԱՀ-ի մոնիտորինգի մեծացող կարևորությունը բուժման սկզբում, որը որոշում է պացիենտների համապատասխան լինելը ՑԲՓ-ին և երբ պետք է կատարվի ավուգեն ՑԲՓ-ը

Խնդիր

Խորհուրդներ

ՑԲՓ-ից հետո

ՆԱՀ մոնիտորինգ

- վաղ պոստ-ՑԲՓ ռեցիդիվը հայտնաբերելու և կանխարգելող բուժումյի համար

- արդյունավետ բուժումները դեռ զարգացման փուլում են

Վ

ՆԻԿ ընդդեմ

ՄԲԿ սխեմաներ

- Դեռ հետազոտություններ են անհրաժեշտ պարզելու համար հավասարակշռությունը պացիենտների կողմից տանելի կոնդիցիոն ռեժիմի և ռեցիդիվի ռիսկի միջև

ՊԱՓ մեթոդներ

- մեկ միավոր, երկու միավոր, *ex vivo* ընդարձակում, երրորդ կողմի դոնոր: Ավելի մեծ բազմակենտրոն փորձ է անհրաժեշտ գնահատելու համար ՊԱ պատվաստման կիրառելիությունը ՍԼԼ-ով մեծահասակների մոտ

Հապլոիդիդենտիկ ՑԲՓ

- Համեմատող ուսումնասիրություններ են անհրաժեշտ այլ աղբյուրներից ՑԲՓ-ի համար (ոչ-ՊԲՎՓ համեմատությունները նույն տվյալներն են ցույց տվել)

ԿՈ և ֆունկցիոնալ վիճակ

հաջող ՑԲՓ-ից հետո

- Անհրաժեշտ գնահատում և բարելավվող միջոցառումներ են

ՑԲՓ ցողունային բջիջների փոխապատվաստում; ԹԿԻ, թիրոզին կինազայի ինհիբիտոր; Ph+, Ֆիլադելֆիա-դրական; ULL, սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիա; ՑԲՓ, ցողունային բջիջների փոխապատվաստում; ԱՌ, ամբողջական ռեմիսիա; ՆՄՀ, մինիմալ մնացորդային հիվանդություն; աուտոՑԲՓ աուտոլոգիական ցողունային բջիջների փոխապատվաստում; ալլո ՑԲՓ ալլոգեն ցողունային բջիջների փոխապատվաստում; ՍՌ-ստանդարտ ռիսկ, ԲՌ բարձր ռիսկ; ԱՌ \geq 2- երկրորդ կամ ավելի ուշ ամբողջական ռեմիսիա; ՀՕԴ համընկած օտար դոնոր; ՕԴ օտար դոնոր; ՊԱՓ պորտալարի արյան փոխապատվաստում; ՈՓ ոսկրածուծի փոխապատվաստում; HLA human leucocyte antigen մարդու լեյկոցիտար հակագեն; ՄԱՃ մարմնի ամբողջական ճառագայթում; ՆԻԿ նվազեցված ինտենսիվությամբ կոնդիցիոնիզացում; ՔԹ քիմիոթերապիա; ՄԲԿ միելոբլատիվ կոնդիցիոնիզացում; ՊԱ պորտալարի արյուն; ԿՈ կյանքի որակ:

ULL ռեֆրակտեր ձևերի և ռեցիդիվի բուժում

ՊԲՎՓ վրա հիմնված համընդհանուր ընդունված բուժման գործելակարգ դեռևս գոյություն չունի: Սակայն, գոյություն ունի նմանատմ պացիենտներների վարման ընդհանուր մոտեցման վերաբերյալ համաձայնություն:

Ախտորոշիչ աշխատանքներ

Պետք է բացառել բուժման հետևանքով առաջացած ՍՄԼ: CD19, CD20 և CD22 էքսպրեսիայի գնահատումը բլաստ բջիջների վրա կարևոր է հետագա բուժումյի համար: Ցիտոգենետիկ հետազոտություն պետք է կատարել միաձուլված սպիտակուցների հայտնաբերման նպատակով, որոնք կարող են խոսել BCR-ABL- նման ֆենոտիպի մասին [16, 81]: Եթե ալլոգեն ՑԲՓ կատարելը հնարավոր է, և եթե այն կատարված չի եղել, ախտորոշման ժամանակ, պետք է շտապ կատարվի պացիենտների և սիրլինգի HLA տիպավորում և չհամընկման դեպքում պետք է սկսվի օտար դոնորի փնտրումը: Ph+ ULL-ի դպեքում, BCR-ABL1 թիրոզին կինազայի հատվածը պետք է գնահատվի [96]: Կլինիկական վիճակի ընդհանուր

գնահատումը պետք է ընդգրկի հիվանդություն-սպեցիֆիկ գործոնները (ՆԲԲ-ՍԼԼ կամ T-ՍԼԼ, BCRABL1 վիճակ), պացիենտների վիճակը (տարիքը, ընդհանուր վիճակը, օրգանների աշխատանքը և հիվանդության էքստրամետոլոյար առկայությունը՝ մասնավորապես ԿՆՀ), նախորդ բուժումն (հատկապես նախորդող ալլոփոխպատվաստումը, անտրացիկլինների դեղաչափը) և նախորդ բուժման յուրահատուկ տոքսիկությունը, ինչի կօգնի թերապևտիկ ընտրություն կատարել (օրինակ օստեոնեկրոզ, վինկա-ալկալոիդային նեյրոպաթիա, և սպեցիֆիկ ինֆեկցիոն բարդություններ՝ օրինակ սնկային ինֆեկցիաներ):

Բուժման սկզբունքեր

Առողջացման նպատակով կատարվող բուժումը ընդգրկում է ԱՌ-ի և նրան հետևող ալլոՑԲՓ-ի կատարումը: Չորս լայնածավալ հետազոտությունների արդյունքները շատ նման էին [59, 97–99]: Առաջին ԱՌ-ի երկար տևողությունը (>2 տարի), այնուհետև ստանդարտ ինդուկցիայի սխեմաներով ռեհինդուկցիան, ինչպիսին որ օգտագործվել է օրիգինալ բուժման ժամանակ, կարող է օգտագործվել [59, 97–99] : Կարճատև առաջին ԱՌ կամ առաջնակի կայուն հիվանդությունը բարձր ռիսկային վիճակ է և այդ դեպքում պետք է անմիջապես մտածել նոր դեղամիջոցների մասին, որոնց հանդեպ խաչաձև ռեզիստենտականություն ձևավորված չէ, քիմիոթերապիայի հետ միասին: ՆԲԲ-ՍԼԼ-ի համար նմանատիպ դեղամիջոցները լայնորեն հասանելի են: Բլինատումոմաբը [56] և ինոտումաբը [96] ցույց են տվել խոստումնալից արդյունքներ II փուլ հետազոտություններում և ներկայումս գնահատվում են ռադոմիզացված, հսկվող, հետազոտություններով: CD19 ՔԱՌ T-բջջային բուժումյով կլինիկական հետազոտությունը նույնպես տարբերակ է [58]:

ՍԼԼ-ի ռեցիդիվի ժամանակ կիրառվող քիմիոթերապիա

Եվրոպայում ամենահաճախակի օգտագործվող սխեմաներն են ֆլյուդարաբին և անտրացիկլին պարունակող սխեմաները, օրինակ, FLAG-Ida (ֆլյուդարաբին, բարձր դոզա ara-C, գրանուլոցիտ գաղութ-խթանող գործոն և իդարուբիցին). FLAG-Ida ՍԼԼ-

ի ռեցիդիվի ժամանակ կիրառման մասին առկա են բավականին քիչ հետազոտություններ [97]: Քլոֆարաբին-հիմնված սխեմաները, որոնք ներառում են ցիտարաբին, ցիկլոֆոսֆամիդ կամ էտոպոզիդ, նույնպես սովորաբար կիրառվում են հիմնվելով ULL-ով երեխաների մոտ կատարված հետազոտությունների [98]: Լիպոսոմալ վինկրիստինը [99] լիցենզավորված է ռեցիդիվ ULL-ի բուժման համար: Այս ստանդարտ քիմիոթերապիայի մոտեցումները կիրառելի են ինչպես ՆԲԲ-ULL-ի, այնպես էլ T-ULL-ի դեպքում: Նաև նելարաբինն է լիցենզավորված ռեցիդիվ ULL-ի բուժման համար, որի դեպքում պատասխանի գործակիցը կազմում է 50%: Միելոտոքսիկությունը թեթևից մինչև միջինն է, բայց նեյրոտոքսիկությունը կարող է լինել արտահայտված և անդարձելի: Նեյրոլեյկեմիայի համար կիրառվող դեղորայքը կարող է մեծացնել տոքսիկությունը:

Ph+ ULL

Ph+ULL-ի ռեցիդիվ դեպքում պացիենտներներին պետք է առաջարկվի նոր սերնդի ԹԿԻ՝ համաձայն նրանց *BCR-ABL1* մուտացիայի հետազոտության: Այն պացիենտներները, ում մոտ իմատինիբը կորցրել է ազդեցությունը, նիլոտինիբ կամ դազատինիբ հնարավոր է փորձել: T315I մուտացիայի դեպքում պոնատինիբն է տարբերակ: Չնայած ԹԿԻ ունեն կողմնակի ազդեցություններ (մասնավորապես պոնատինիբի դեպքում հնարավոր է կարդիովասկուլյար կողմանկի ազդեցություններ), նրանց օգտագործումը գերադասելի է ի համեմատ կրկնվող միելոսուպրեսիվ քիմիոթերապիայի, քանի որ նրանք պահպանում են հիվանդի ընդհանուր վիճակը և մեծահասակ պացիենտներները ավելի լավ են տանում այդ դեղորայքները: Չկան պոստ-ռեցիդիվային ԹԿԻ-ով ինդուկցված երկարատև ապրելիության մասին վկայող ապացույցներ և պացիենտներների մեծամասնությունը պետք է ստանա ալլոգեն ՑԲՓ: Գոյություն ունեն երկրորդ ալլոպատվաստման մասին զեկույցներ և կան լավ ելքերով դեպքերի մասին տեղեկություններ, սակայն դեռևս անորոշ երկարատև ապրելիությամբ:

Նույնիսկ պալիատիվ բուժումյի համար *BCR-ABL1*, կինազայի հատվածի մուտացիայի հետազոտությունը պետք է կիրառվեն, որպեսզի որոշվի ԹԿԻ-ով հետագա բուժումն,

ինչպես նաև բուժման պատասխանի մոնիտորինգի և սպառնացող ռեցիդիվը գնահատելու համար:

Անհատական բժշկություն

ԱԼԼ ախտորոշման գործընթացում արձանագրված զարգացումը գենային ենթատեսակների, ՆՄՀ գնահատման, նոր թիրախային դեղամիջոցների հետ միասին հանգեցրել է մեծահասակների ԱԼԼ անհատական բուժման իրականացման: Ներկայիս բուժական մոտեցումները, ինչպիսիք են՝ քիչ ինտենսիվ քիմիոթերապիան, ՑԲՓ նոր տարբերակները, թիրախային բուժման իրականացումը և տարբեր բուժումների օպտիմալ համադրությունը՝ պահանջում են առաջահայաց կոոպերատիվ հետազոտություն՝ այդպիսով յուրաքանչյուր պացիենտի անհատական մոտեցումը բնորոշելու համար:

Հետագա հսկողություն և երկարատև նշանակումներ

Ասիմպտոմատիկ պացիենտների պահպանողական բուժման ընթացքում հետագա հսկողությունը պետք է ներառի արյան մորֆոլոգիական քննությունը և ռուտին բիոքիմիական քննությունը, սովորաբար ամեն 2 շաբաթը մեկ՝ առաջին 2 տարվա ընթացքում համապատասխանաբար բուժման ընտրություն կատարելու նպատակով: Այնուհետև, հսկողությունը պետք է իրականացվի ամեն 3 ամիսը մեկ՝ 1, 2, և 3 տարում, քանի որ ռեցիդիվների մեծամասնությունը ի հայտ են գալիս բուժման ձեռնարկումից առաջին 2,5 տարվա ընտացքում: Հետո կես տարին մեկ 4րդ և 5րդ տարում: ՆՄՀ-ի գնահատման համար, որը ներկայումս հանդիսանում է կարևորագույն պրոգնոստիկ պարամետրը, պետք է կատարվի ոսկրածուծի ասպիրացիա՝ ամեն 3 ամիսը մեկ: Ph+ ՆՄՀ-ի դեպքում գերադասելի է հետազոտել նաև ՆՄՀ (BCR-ABL)-ը և եթե հնարավոր է այլ մուտացիաները նույնպես՝ ԹԿԻ ինհիբիտորը փոխելու համար:

Մեծահասակների մոտ երակարատև կեղմնակի ազդեցությունները ավելի քիչ են ի համեմատ երեխաների ԱԼԼ-ին, և մեծահասակ ԱԼԼ-ով պացիենտներին հիմանականում լավ կլինիկական վիճակում են գտնվում: Ուշ տոքսիկ էֆեկտներից են

էնդոկրին խանգարումները (վահանձև գեղձի, գոնադների), օստեոնեկրոզ/օստեոպորոզ, մաշկի և լորձաթաղանթների խանգարումներ, կարդիովասկուլյար խանգարումներ, կատարակտա, ինֆեկցիաներ, տրանսպանտ ընդդեմ տիրոջը հիվանդություն/ sicca համախտանիշ, հոգնածության զգացում և կոգնիտիվ խանգարումներ: Երկրորդային չարորակ նորագոյացումները նույնպես կարող են առաջանալ քիմիոթերապիայից և ՑԲՓից հետո, բայց ունեն ավելի ցածր հաճախականություն (<3%): Երկարատև հսկողությունը, որը ներառում է առողջացած պացիենտներների կյանքի որակի գնահատումը, բուժման հետազոտությունների կարևոր մասն է կազմում:

Աղյուսակ 6

Մեծահասակների ՍԼԼ-ի խորհուրդների ամփոփում

ՍԼԼ-ի ախտորոշիչ աշխատանքներ

Մորֆոլոգիա, իմունոֆենոտիպավորում և ցիտոգենետիկա ախտորոշումը և ՍԼԼ ենթատեսակները հաստատելու համար պարտադիր են

Նոր գենետիկական և մոլեկուլյար գենետիկական խորհուրդ է տրվում կատարել հազվագյուտ ենթատիպերը՝ Ph-նման ՍԼԼ, ՎԼՆ ՍԼԼ, հայտնաբերելու համար

Պետք է բացահայտվեն թիրախները ԹԿԻ-ով կամ հակամարմիններով բուժումյի համար

Մինիմալ մնացորդային հիվանդությունը իմունոֆենոտիպավորմամբ կամ մոլեկուլյար փորձով ախտորոշելիս պետք է պարտադիր կերպով կատարվի՝ ՆՄՀ- հիմնված ռիսկի դասակարգման և բուժման ալգորիթմի համար:

Ռիսկի գնահատում և պրոգնոստիկ գործոններ

. Կարևոր է բաժանել պացիենտներների ՍՌ կամ ԲՌ խմբերի

. Դա կատարվում է ըստ ախտորոշման ժամանակ հայտնաբերված պրոգնոստիկ

գործոնների և բուժում-կապված պարամետրերի, գերադասաբար ըստ ՆՄՀ-ի

. ՆՄՀ-ն հանդիսանում է բուժման ընտրության համար հանդիսանում է ամենակարևոր պրոգնոստիկ պարամետրը:

Բուժում

Բուժման ընթացակարգ

- քիմիոթերապիան ներառում է ինդուկցիոն բուժումն 1-2 ամիս տևողությամբ, կոնսոլիդացիայի ցիկլերը (ընդմիջվող) 6–8 ամիս և պահպանողական բուժումն 2–2.5 տարի տևողությամբ

- Շարունակական քիմիոթերապիաի գործելակարգները ԴԵՉ-ի համար օգտագործում են պեդիատրիկ-նման սխեմաներ /chemotherapy protocols for AYAs use paediatric-type regimens/

- Պրոֆիլակտիկ բուժումը՝ ԿՆՀ-ի ռեցիդիվը կանխելու համար պարտադիր է

Հակամարմիններով բուժում

- Հակա-CD20 Ռիտուքսիմաբի և քիմիոթերապիայի համակցումը խիստ ցուցված է Բերկիտի լիմֆոմա/լեյկեմիայի դեպքում

- Հակա-CD22 իմունոկոնյուգատները ընդդեմ CD22 ներկայումս ուսումնասիրման փուլում են

- Հակա-CD19 պացիենտներների սեփական T բջիջների ակտիվացումը ընդդեմ CD19-ի

- Երկսպեցիֆիկ (CD3/CD19) Բլինատումոմաբը ուսումնասիրման փուլում է

- Քիմերային անտիգեն ռեցեպտոր-մոդիֆիկացված T բջիջները ընդդեմ CD19 վաղ փուլում

Թիրախային բուժում ԹԿԻ-ով Ph+ ULL-ի դեպքում

- ԹԿԻ պետք է համակցվի քիմիոթերապիայի հետ առաջին գծի բուժման

Ժամանակ

- ԹԿԻ իմատինիբ (400–800 մգ/օր) պետք է շարունակաբար ներարկվի, նաև

պոստ-ՑԲՓ

- *BCR-ABL-1* ՆՄՀ երկարատև մոնիտորինգը խորհուրդ է տրվում, ինչպես նաև ռեզիստենտ մուտացիաների սկրինինգը: ՆՄՀ-ի պահպանման, բարձրացող ՆՄՀ-ի մակարդակի կամ ռեզիստենտ մուտացիայի դեպքում խորհուրդ է տրվում փոխել երկրորդ կամ երրորդ սերնդի ԹԿԻ-ի:

ՑԲՓ

- ալլոՑԲՓ ԱՌ1-ում նշանակալիորեն բարելավվում է ԸԱ և ԴԲԱ բարձր ռիսկի պացիենտներների մոտ/ՆՄՀ+ պացիենտներների մոտ և լավագույն տարբերակն է Ph+ ՍԼԼ և *MLL*-վերադասավորմամբ ՍԼԼ-ի դեքայում

- Կոնդիցիոն բուժումի սխեմաները հարմարեցված են տարիքին ամբողջական ալլո ընդդեմ ՆԻԿ մեծահասակ պացիենտներների կամ կոնդիցիոնացման համար բավարար չպահպանված պացիենտներների համար

- աուտո ՑԲՓ-ի դերը պետք է ուսումնասիրվի ՆՄՀ-բացասական պացիենտներների մոտ, կլինիկական փորձերի շրջանակներում

- բոլոր պացիենտներները ԱՌ ≥ 2 -ում թեկնածուներ են ալլո ՑԲՓ-ի համար

Մոտեցումներ ռեցիդիվների/կայուն ՍԼԼ-ի համար

- Ամբողջական ախտորոշիչ միջոցառումները անհրաժեշտ են բացառելու/հայտնաբերելու կլոնալ արբերացիաները, շեղումները և թիրախային բուժման համար հիմնավորում ունենալու համար

- Տարբեր բուժում կարճ և երկար առաջին ռեմիսիայի ժամանակահատված ունեցող պացիենտներների համար (>18/24 ամիս,) որտեղ պետք է մտածել ռեինդուկցիայի մասին

- Բուժում - գոյություն չունի ստանդարտ ռեինդուկցիայի հաստատված բուժում, ամենից հաճախ օգտագործվում են նոր դեղորայքներ

Հապավումներ. ՍԼԼ, սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիա; ՎԼՆ, վաղ T-բջջային նախորդ; ԴԵՉ դեռահասներ, երիտասարդ մեծահասակներ; ԿՆՀ, կենտրոնական նյարդային համակարգ; ԹԿԻ, թիրոզին կինազայի ինհիբիտոր; Ph+, Ֆիլադելֆիա դրական; ՑԲՓ, ցողունային բջիջների փոխպատվաստում; ԱՌ1, առաջին ամբողջական ռեմիսիա; ԸԱ ենդիանուր ապրելիություն; ԴԲԱ դեպք բացասական ապրելիություն; ՆՄՀ, մինիմալ մնացորդային հիվանդություն; ալլո ՑԲՓ ալլոգեն ցողունային բջիջների փոխպատվաստում; աուտո ՑԲՓ աուտոլոգիական ցողունային բջիջների փոխպատվաստում; ԱՌ≥2- երկրորդ կամ ավելի ուշ ամբողջական ռեմիսիա; ՆԻԿ նվազեցված ինտենսիվությամբ կոնդիցիոնիզացում;

Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

ՍԼԼ ախտորոշման և բուժման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Արյունաբանական կենտրոնում և ՍԼԼ ախտորոշումով և բուժումով զբաղվող ալ բուժհաստատություններում ներդնելով հետևյալ գործառույթները՝

- *Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումների ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System),*
- *Շարունակական ինտերակտիվ կրթական միջոցառումներ*
- *Աուդիտ տեղայնացված ցուցանիշների կիրառմամբ*
- *Ֆինանսական մեխանիզմներ*
- *Որոշ հետազոտական մեթոդների ներդրում և սարքավորումներով ապահովում*
- *Որոշ դեղամիջոցների հասանելիության ապահովում*

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժհաստատության պայմաններում ՍԼԼ-ով պացիենտների համալիր ախտորոշման և բուժման որևէ բաղադրիչի մանրամասն նկարագրությամբ: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք: Սլլ ախտորոշումը, առաջին գծի բուժումը, ռեցիտիվի և/կամ ռեֆրակտեր դեպքերի բուժումը, բարդությունների

բուժումը և ռեմիսիայի գնահատումը և հետագա հսկողությունը հանդիսանում են նմանատիպ գործելակարգերի օրինակներ:

Աուդիտի ցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ հիվանդության կլինիկական և կազմակերպչական վարման հիմնաքարային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա: Նրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացը առանձին ավելի դյուրին ընկալվող և վերահսկվող փուլերի: Փուլերի վերահսկումը կրում է ինչպես որակական, այնպես էլ ժամանակային բնույթ: Այս գործընթացին ներկայացվող պարտադիր պահանջներից են ցուցանիշների չափելի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը: Ստորև ներկայացվում են ՍԼ բուժման և հետագա հսկողության հետևյալ ինդիկատորները.

- **Ախտորոշման փուլում իմունոֆենտիպավորման իրականացման տոկոսը**
- **Ախտորոշման փուլում Ph քրոմոսոմի հայտնաբերման համար կատարված քննության տոկոսը**
- **Ռիսկի գործոնների գնահատում և համապատասխան բուժական տակտիկայի ընտրություն**
- **Բուժման արդյունավետության գնահատման փուլում ՆՄՀ գնահատման առկայության տոկոսը**
- **Նեյրոլեյկեմիաի կանխարգելման իրականացման տոկոս**

Սույն ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման հնարավոր խոչընդոտներն են.

- **ՍԼԼ-ի ախտորոշման և բուժման համար ահրաժեշտ հետազոտական որոշ մեթոդների/սարքավորումների, դեղամիջոցների բացակայությունը կամ գրանցված չլինել է: Հետազոտման եղանակներն են մոլեկուլյար/գենետիկ հետազոտման սահմանափակ լինելը կամ անհնարինությունը: Դեղամիջոցներն որոնքան մատչելի և/կամ դժվարամատչելի են, միաժամանակ գրանցված չեն՝ Ինոզոտումաբ, Օզոգամիցին, Նիլոտինիբ, Դազատինիբ, Պոնատինիբը, Ռուբիդազոն, Իդառուբիցին, Լ-ասպարագինազան, Պեգիլացված ասպարագինազան, Ռիտուքսիմաբը, ինչպես նաև մի շարք հակաբիոտիկներ ու հակասնկային դեղամիջոցներ**

և մատչելի են, բայց գրանցված չեն՝ Վինկրիստին, Ռաունոռուբիցին:
Ներկայումս դեռևս խոչընդոտ է հանդիսանում նաև ալլոՑԲՓ
իրականացումը:

Հավելված 1.

Ցուցումների որոնման, գնահատման և դասակարգման համակարգ (GRADE)

I	Ապացույց ամենաքիչը մեկ մեծ ՊԲՎՓ, որը ունի լավ մեթոդոլոգիա /սխալի ցածր հնարավորություն/ կամ մետաանալիզ կամ լավ հսկվող ՊԲՎՓ հետազոտություն՝ առանց հետերոգեն խմբերի
II	Փոքր ՊԲՎՓ սպասվող սխալով /ցածր մեթոդոլոգիա/ կամ նման հետազոտությունների մետաանալիզ կամ հետերոգենություն ունեցող հետազոտություն
III	Առաջահայաց կոհորտային հետազոտություն
IV	Հետահայաց կոհորտային հետազոտություն կամ դեպք-կոնտրոլ հետազոտություն
V	Հետազոտություն առանց ստուգիչ խմբի, դեպքերի նկարագրություն, փորձագետի կարծիք

Երաշխավորման մակարդակ

A	Արդյունավետության ուժեղ ապացույցներ՝ էական կլինիկական օգուտ, խիստ երաշխավորվում է
B	Արդյունավետության ուժեղ կամ չափավոր ապացույցներ, սակայն սահմանափակ կլինիկական օգուտ, հիմնականում երաշխավորում
C	Արդյունավետության անբավարար ապացույցներ կամ օգուտը չի գերակշռում անհաջողության ռիսկը /կողմանկի ազդեցություն, արժեք .../, կամավոր ընտրություն
D	Արդյունավետության դեմ չափավոր ապացույցներ կամ բացասական արդյունք, հիմնականում չի երաշխավորվում
E	Խիստ հակացուցումներ

Գրականություն

1. Sant M, Allemani C, Tereanu C et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116: 3724–3734.
2. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013; 381: 1943–1955.
3. Sant M, Minicozzi P, Mounier M et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 931–942.
4. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms. In Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (eds), *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. Lyon: IARC, 2008; 158–166.
5. Foà R, Guarini A, Vitale A. Approach to the patient with a suspect of ALL. In Goekbuget N, Bassan R, Dombret H et al. (eds), *Recommendations of the European Working Group for Adult ALL*. Bremen-London-Boston: UNI-MED Verlag AG, 2011; 24–31.
6. Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6: e2014073.
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981; 47: 553–561.
8. Béné MC, Castoldi G, Knapp W et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9: 1783–1786.
9. Béné MC, Nebe T, Bettelheim P et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia* 2011; 25: 567–574.
10. Matutes E, Pickl WF, van't Veer M et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to

- the WHO 2008 classification. *Blood* 2011; 117: 3163–3171.
11. van Dongen JM, Lhermitte L, Böttcher S et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia* 2012; 26: 1908–1975.
 12. Gleissner B, Gökbuget N, Bartram CR et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood* 2002; 99: 1536–1543.
 13. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 2007; 109: 3189–3197.
 14. Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ et al. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood* 2008; 111: 2563–2572.
 15. Mancini M, Scappaticci D, Cimino G et al. A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA0496 protocol. *Blood* 2005; 105: 3434–3441.
 16. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1005–1015.
 17. Trinquand A, Tanguy-Schmidt A, Ben Abdelali R et al. Toward a NOTCH1/ FBXW7/RAS/PTEN-based oncogenetic risk classification of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4333–4342.
 18. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009; 10: 147–156.
 19. Brüggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? *Blood* 2012; 120: 4470–4481.

20. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71: 123–131.
21. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2010; 150: 389–405.
22. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials. In: Proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 2010; 24: 521–535.
23. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 7–12.
24. Garand R, Beldjord K, Cavé H et al. Flow cytometry and IG/TCR quantitative PCR for minimal residual disease quantitation in acute lymphoblastic leukemia: a French multicenter prospective study on behalf of the FRALLE, EORTC and GRAALL. *Leukemia* 2013; 27: 370–376.
25. Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Phnegative adult acute lymphoblastic leukaemia: the Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br J Haematol* 2008; 142: 227–237.
26. Patel B, Rai L, Buck G et al. Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T-lineage adult acute lymphoblastic leukaemia: final results of the international trial UKALL XII/ECOG2993. *Br J Haematol* 2010; 148: 80–89.
27. Beldjord K, Chevret S, Asnafi V et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014; 123: 3739–3749.
28. Brüggemann M, Raff T, Flohr T et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107: 1116–1123.
29. Gökbüget N, Kneba M, Raff T et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012; 120: 1868–1876.

30. Bassan R, Spinelli O, Oldani E et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009; 113: 4153–4162.
31. Ribera JM, Oriol A, Morgades M et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1595–1604.
32. Bassan R, Spinelli O, Oldani E et al. Different molecular levels of post-induction minimal residual disease may predict hematopoietic stem cell transplantation outcome in adult Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 2014; 4: e225.
33. Dhédin N, Huynh A, Maury S et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 125: 2486–2496.
34. Hoelzer D, Gökbuget N. Change in prognostic factors. *Leukemia* 2012; 1(Suppl. 1): S1–S2.
35. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 532–543.
36. Annino L, Vegna ML, Camera A et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99: 863–871.
37. Gökbuget N, Bassan R, Dombret H et al. Recommendations of the European Working Group for Adult ALL (EWALL), 1st edition. Bremen: UNI-MED Science Verlag, 2011.
38. Labar B, Suciú S, Willemze R et al. Dexamethasone compared to prednisolone for adults with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: final results of the ALL-4 randomized, phase III trial of the EORTC Leukemia Group. *Haematologica* 2010; 95: 1489–1495.
39. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in

adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood* 2009; 114: 5136–5145.

40. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 2014; 124: 3870–3879.

41. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006; 108: 465–472.

Downloaded from <http://annonc.oxfordjournals.org/> by guest on October 30, 2016

42. Ram R, Wolach O, Vidal L et al. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2012; 87: 472–478.

43. Ribera JM, Ribera J, Genescà E. Treatment of adolescent and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6: e2014052.

44. Burke PW, Douer D. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Acta Haematol* 2014; 132: 264–273.

45. McNeer JL, Raetz EA. Acute lymphoblastic leukemia in young adults: which treatment? *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 487–494.

46. Rytting ME, Thomas DA, O'Brien SM et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Münster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer* 2014; 120: 3660–3668.

47. Gökbuget N, Beck J, Brandt K et al. Significant improvement of outcome in adolescents and young adults (AYAs) aged 15–35 years with acute lymphoblastic leukemia (ALL) with a pediatric derived adult ALL protocol; results of 1529 AYAs in 2 consecutive trials of the German Multicenter Study Group For Adult ALL (GMALL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2013; 122: abstr 839.

48. Huguet F, Leguay T, Raffoux E et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 911–918.

49. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18–50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015; 29: 526–534.
50. Guru Murthy GS, Venkitachalam R, Mehta P. Trends in survival outcomes of B-lineage acute lymphoblastic leukemia in elderly patients: analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 2296–2300.
51. Gökbuget N. How I treat older patients with ALL. *Blood* 2013; 122: 1366–1375.
52. Ribrag V, Koscielny S, Bouabdallah K et al. Addition of rituximab improves outcome of HIV negative patients with Burkitt Lymphoma treated with the Lmba protocol: results of the randomized intergroup (GRAALL-Lysa) LMBA02 protocol. (IGR sponsored LMBA02, NCT00180882). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: abstr 685.
53. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3880–3889.
54. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calceamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 403–411.
55. Topp MS, Kufer P, Gökbuget N et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2493–2498.
56. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 57–66.
57. Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2013; 5: 177ra38.
58. Grupp SA, Kalos M, Barrett D et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells

- for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368: 1509–1518.
59. Gökbuget N, Basara N, Baurmann H et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood* 2011; 118: 3504–3511.
60. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood* 2007; 109: 5136–5142.
61. Dombret H, Gabert J, Boiron JM et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia—results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood* 2002; 100: 2357–2366.
62. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood* 2009; 113: 4489–4496.
63. Thomas DA, Faderl S, Cortes J et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004; 103: 4396–4407.
64. de Labarthe A, Rouselot P, Huguet-Rigal F et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007; 109: 1408–1413.
65. Ribera JM, Oriol A, González M et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica* 2010; 95: 87–95.
66. Fielding AK, Rowe JM, Buck G et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014; 123: 843–850.

67. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosomepositive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3644–3652.
68. Pfeifer H, Goekbuget N, Völp C et al. Long-term outcome of 335 adult patients receiving different schedules of imatinib and chemotherapy as front-line treatment for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116: abstr 173.
69. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 125: 3711–3719.
70. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013; 27: 1254–1262.
71. Ravandi F, Jorgensen JL, Thomas DA et al. Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy. *Blood* 2013; 122: 1214–1221.
72. Rousselot P, Coudé MM, Huguet F et al. Dasatinib (Sprycel®) and low intensity chemotherapy for first-line treatment in patients with de novo Philadelphia positive ALL aged 55 and over: final results of the EWALL-Ph-01 Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: abstr 666.
73. Martinelli G, Iacobucci I, Storlazzi CT et al. IKZF1 (Ikaros) deletions in BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia are associated with short disease-free survival and high rate of cumulative incidence of relapse: a GIMEMA AL WP report. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5202–5207.
74. van der Veer A, Zaliouva M, Mottadelli F et al. IKZF1 status as a prognostic feature in BCR-ABL1-positive childhood ALL. *Blood* 2014; 123: 1691–1698.
75. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive

- acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2006; 108: 1469–1477.
76. Ribera JM, García O, Montesinos P et al. Treatment of young patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia using increased dose of imatinib and deintensified chemotherapy before allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2012; 159: 78–81.
77. Foà R, Vitale A, Vignetti M et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011; 118: 6521–6528.
78. Giebel S, Labopin M, Gorin NC et al. Improving results of autologous stem cell transplantation for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: a report from the Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Eur J Cancer* 2014; 50: 411–417.
79. Wetzler M, Watson D, Stock W et al. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: results of CALGB Study 10001 (Alliance). *Haematologica* 2014; 99: 111–115.
80. Ljungman P, Bregni M, Brune M et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 219–234.
81. Dombret H, Cluzeau T, Huguet F, Boissel N. Pediatric-like therapy for adults with ALL. *Curr Hematol Malig Rep* 2014; 9: 158–164.
- Downloaded from <http://annonc.oxfordjournals.org/> by guest on October 30, 2016
82. Nishiwaki S, Miyamura K, Ohashi K et al. Impact of a donor source on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Ann Oncol* 2013; 24: 1594–1602.
83. Oliansky DM, Camitta B, Gaynon P et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of pediatric acute

- lymphoblastic leukemia: update of the 2005 evidence-based review. ASBMT Position Statement. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 979–981.
84. Marks DI, Woo KA, Zhong X et al. Unrelated umbilical cord blood transplant for adult acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission: a comparison with allografts from adult unrelated donors. *Haematologica* 2014; 99: 322–328.
85. Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T et al. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood* 2009; 113: 1631–1638.
86. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM 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: 1827–1833.
87. Yanada M, Naoe T, Iida H et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: significant roles of total body irradiation and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 867–872.
88. Mohty M, Labopin M, Volin L et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2010; 116: 4439–4443.
89. Marks DI, Moorman AV, Chilton L et al. The clinical characteristics, therapy and outcome of 85 adults with acute lymphoblastic leukemia and t(4;11)(q21;q23)/MLL-AFF1 prospectively treated in the UKALLXII/ECOG2993 trial. *Haematologica* 2013; 98: 945–952.
90. Soverini S, Gnani A, Colarossi S et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to

- second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2009; 114: 2168–2171.
91. Fielding AK, Richards SM, Chopra R et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007; 109: 944–950.
92. Weston BW, Hayden MA, Roberts KG et al. Tyrosine kinase inhibitor therapy induces remission in a patient with refractory EBF1-PDGFRB-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2013; 31: e413–e416.
93. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive riskadapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica* 2010; 95: 589–596.
94. Gökbüget N, Stanze D, Beck J et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 2012; 120: 2032–2041.
95. Tavernier E, Boiron JM, Huguet F et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* 2007; 21: 1907–1914.
96. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2013; 119: 2728–2736.
97. Specchia G, Pastore D, Carluccio P et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2005; 84: 792–795.
98. Hijjiya N, Thomson B, Isakoff MS et al. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011; 118: 6043–6049.
99. O'Brien S, Schiller G, Lister J et al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult Philadelphia chromosomenegative acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2013; 31: 676–683.
100. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33:

Պատասխանատու համակարգող՝

Սմբատ Դադբաշյան, ք.գ.դ., պրոֆեսոր, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի արյունաբանության ամբիոնի վարիչ, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի տնօրեն:

Աշխատանքային խմբի անդամներ՝

- Մելքիկյան Ն. Ա., արյունաբան, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի բուժ. գծով փոխտնօրեն
- Հակոբյան Կ.Ե., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների ցերեկային ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան
- Հակոբյան Ե.Կ., ք.գ.թ., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների շուրջօրյա ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան, Հայկական Արյունաբանական Ասոցիացիայի պատասխանատու քարտուղար
- Պետրոսյան Է. Խ., ԵՊԲՀ Արյունաբանության ամբիոնի կլինիկական օրդինատոր