

НИИ Детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им.
Н.Н.Блохина»

Бортезомиб (Велкейд) в программной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей

Н.А. Батманова, А.С. Левашов, М.А. Шервашидзе, Н.С.Куличкина, Б.В.
Курдюков, Г.Л. Менткевич, А.В. Попа.

Рецидивы острого лимфобластного лейкоза

По характеру поражения:

- Изолированный костномозговой рецидив (в КМ более 25% бластных клеток);
- Комбинированный рецидив (в КМ >5% бластных клеток и экстрамедуллярное поражение);
- Изолированный экстрамедуллярный рецидив (любое внекостномозговое поражение и <5% бластных клеток в КМ).

По времени возникновения:

- Очень ранний рецидив – менее 6 мес. от окончания основной терапии
- Ранний рецидив – менее 36 месяцев от начала лечения;
- Поздний рецидив – более 36 месяцев от начала лечения.

- Рефрактерность, очень ранний и ранний медуллярный, экстрамедуллярный или комбинированный рецидив – первичная рефрактерность
- Поздний медуллярный рецидив – остаточные рефрактерные опухолевые клетки (нарушение режима и доз введения при проведении химиотерапии)
- Поздний экстрамедуллярный или комбинированный рецидив – «оккультная лейкемия»

Проблемы при лечении больных с рецидивами ОЛЛ

- Резистентность
- Аллергия на аспарагиназу
- Трудности в поставке эрвиназы
- Мониторинг уровня аспарагина при лечении эрвиназой
- Проведение аллогенной ТГСК

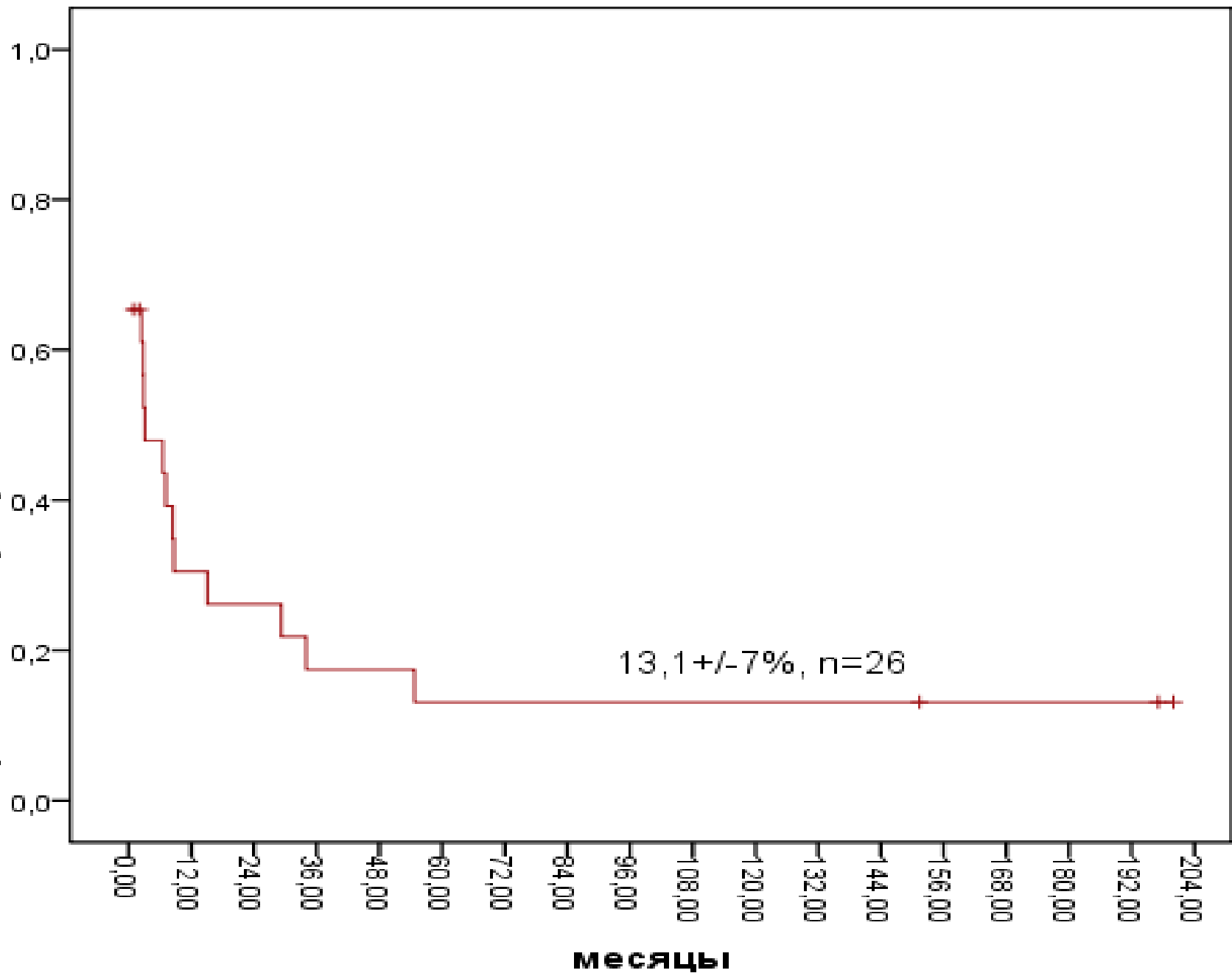
Распределение больных, получавших лечение по противорецидивному протоколу BFM, в зависимости от локализации и времени развития рецидива

Период с 1995 – 2011г.г.

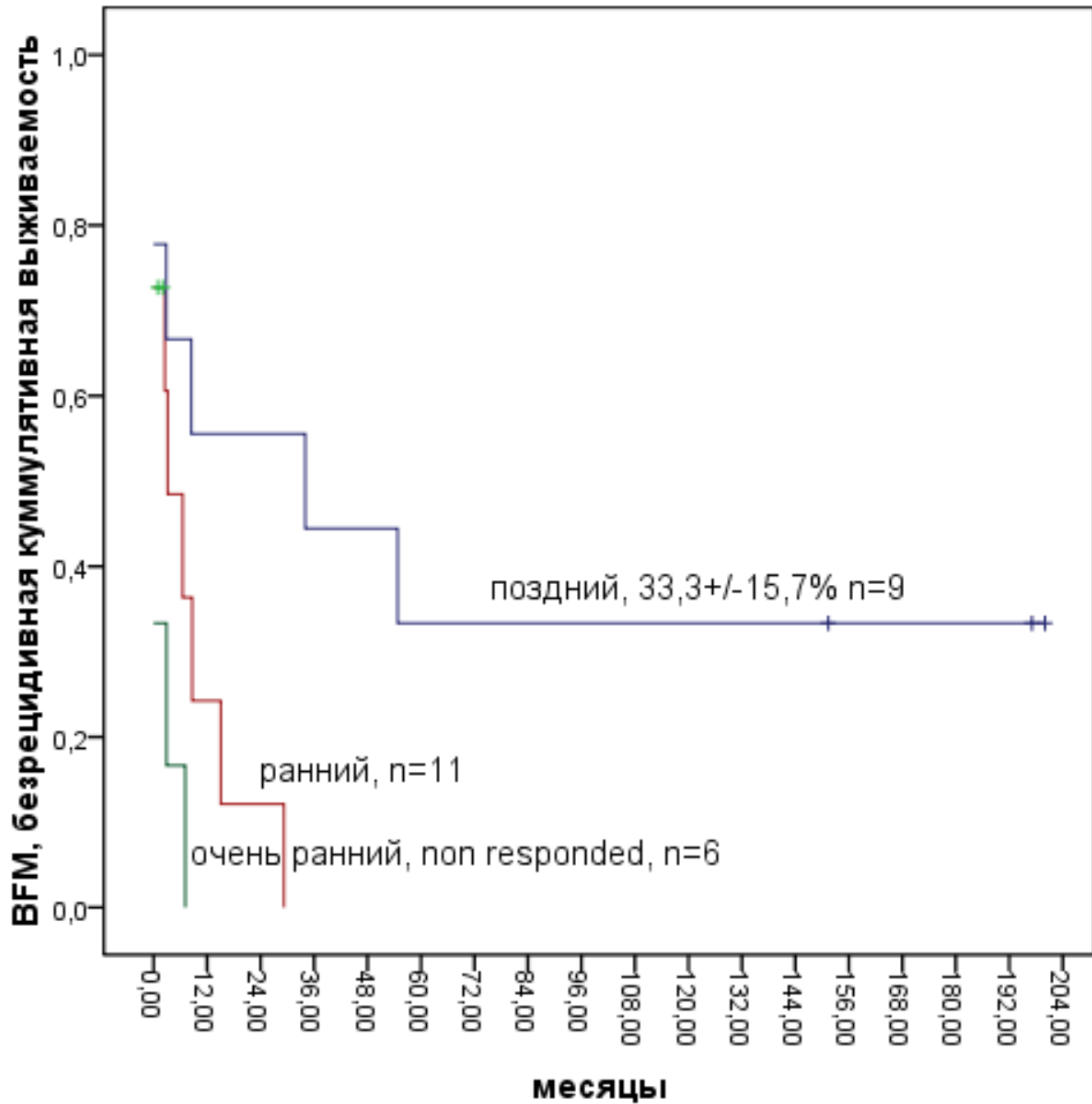
26 детей

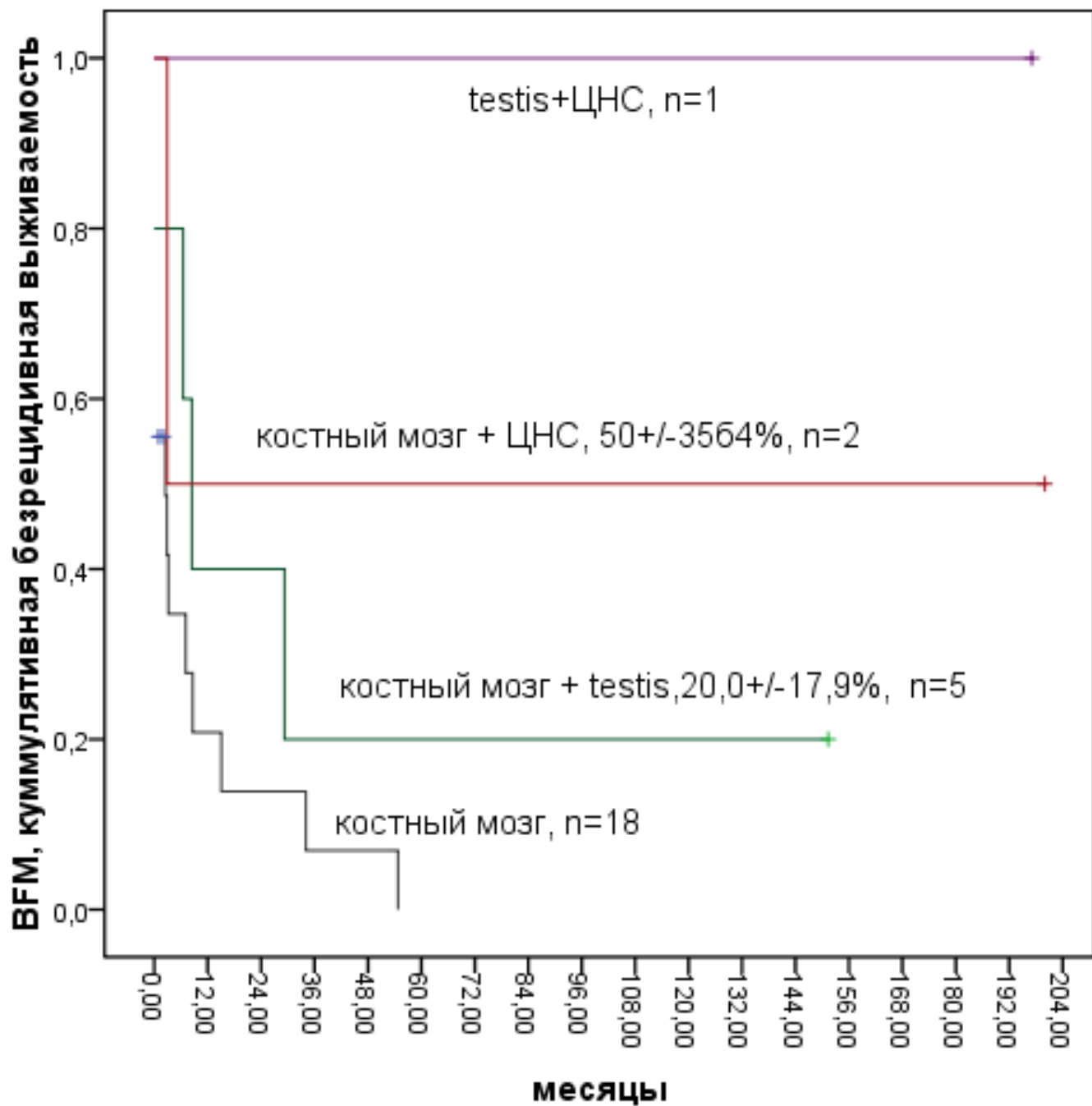
	Очень ранний	Ранний	поздний
Костный мозг	5	8	5
Костный мозг и testis	0	3	2
Костный мозг и ЦНС	1	0	1
Testis и ЦНС	0	0	1

безрецидивная кумулятивная выживаемость, ВФМ



месяцы





Рецидивы ОЛЛ. Ранние, изолированные экстрамедуллярные, костномозговые, комбинированные. Поздние изолированные костномозговые

Нет аллергии на АСП

Есть аллергия на АСП

AALL07P
(3 курса с Велкейдом)

FLAG + Велкейд
2 курса

Нет ремиссии
Выход из протокола,
Симптоматическая
терапия

Есть ремиссия

Нет ремиссии
Выход из
протокола

Есть ремиссия

Экстрамедуллярный
изолированный,
кроме ЦНС

Ранний, поздний
комбинированный,
изолированный
костномозговой, ЦНС

Алло-ТГСК для
всех рецидивов

Поддерживающая
терапия

Алло-
ТГСК

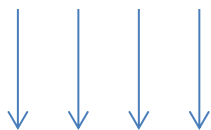
Бортезомиб (Velcade)

- Дипептидильная бориновая кислота, селективный ингибитор убиквитинового пути протеасом необходимого для разрушения белков в клетках эукариот. Бортезомиб специфично ингибирует протеасому 26S – АТФ-зависимый сложный белок, который разрушает белки, вовлеченные в регуляцию цикла деления, активацию транскрипции и миграцию клеток.
- Ингибирование протеасом стабилизирует множество циклорегуляторных клеточных белков, имеющих гиперэкспрессию в злокачественных лимфобластах.
- Ингибирование протеасом повышает степень апоптоза лейкозных клеток, вызванного как облучением, так и химиотерапией, посредством изменения соотношения про- и анти-апоптотических белков внутри клетки.

- Протокол AALL07P основан на сочетании химиотерапии и бортезомиба (Velcade®).
- Химиотерапия не токсична и является стандартной для терапии индукции ОЛЛ (винкристин, даунорубицин, L-аспарагиназа, преднизолон)

- Курс 1

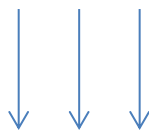
VCR, Pred,
PEG-ASR, DOX



Бортезомиб 1,3
мг/м² на 1,4,8,11
дни

- Курс 2

CPM, ЕТОР,
MTX



Бортезомиб 1,3
мг/м² 1,4,8 дни

- Курс 3

ARA-C, ASP

- VCR – винкристин
- Pred – преднизолон
- PEG-ASP – онкоспар
- DOX – доксорубицин
- CPM – циклофосфан
 - ЕТОР – этопозид
 - MTX – метотрексат
 - ARA-C – цитозар
- ASP – L-аспарагиназа

Курс 1 (длительность 36 дней)

Препарат	Дозирование	Дни введения
Винкрестин (VCR)	1,5 мг/м ² в/в струйно	1,8,15,22 дни
Доксорубицин (DOX)	60 мг/м ² в/в капельно	1 день
Велкейд	1,3 мг/м ² в/в струйно	1, 4, 8, 11 дни
Преднизолон (PRED)	40 мг/сут (20 мг РД)	1-28 дни per os
Онкаспар (PEG-ASP)	2500 ЕД/м ² в/в капельно	2, 8,15, 22 дни

- **Метотрексат** эндолюмбально в 15, 22 дни, в возрастной дозировке (у CNS (-) пациентов) ;
- **Метотрексат, цитозар, преднизолон** в 8, 15,22, 29 дни в возрастных дозировках (у CNS (+) пациентов);
- **Цитозар** эндолюмбально в 1й день в возрастной дозировке.

Курс 2 (длительность 36 дней)

Препарат	Дозирование	Дни введения
Этопозид (VP-16)	100 мг/м ² в/в капельно	1-5 дни
Циклофосфан (СРМ)	440 мг/м ² в/в капельно	1-5 дни
HD Метотрексат	5000 мг/м ² 24 часа	22 день
Велкейд	1,3 мг/м ² в/в струйно	1, 4, 8 дни

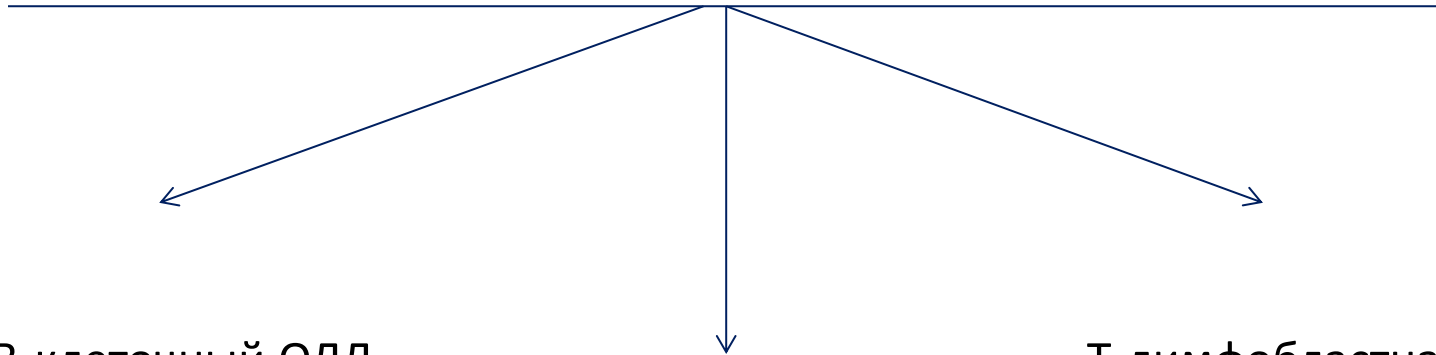
- **Метотрексат** эндолюмбально в 1, 22 дни, в возрастной дозировке (у CNS (-) пациентов) ;
- **Метотрексат, цитозар, преднизолон** в 1,22 дни в возрастных дозировках (у CNS (+) пациентов);

Курс 3 (длительность 36 дней)

Препарат	Дозирование	Дни введения
Цитозар (Ara-C)	3000 мг/м ² 2 р/сут, 4 введения с интервалом 12 часов	1-2, 8-9 дни
L-аспарагиназа	6000 Ед/м ² РД	2, 8 дни

COG AALLO7P1

- Период с 2011- 2015 г.г.
- 21 больной, средний возраст 8,6 г.
- - мальчики – 15 (71,4%);
- - девочки – 6 (28,6%)



- В-клеточный ОЛЛ
- 14 (61,9%)
- Т-клеточный ОЛЛ
- 3 (14,3%)
- Т-лимфобластная лимфома
- 4 (23,8%)

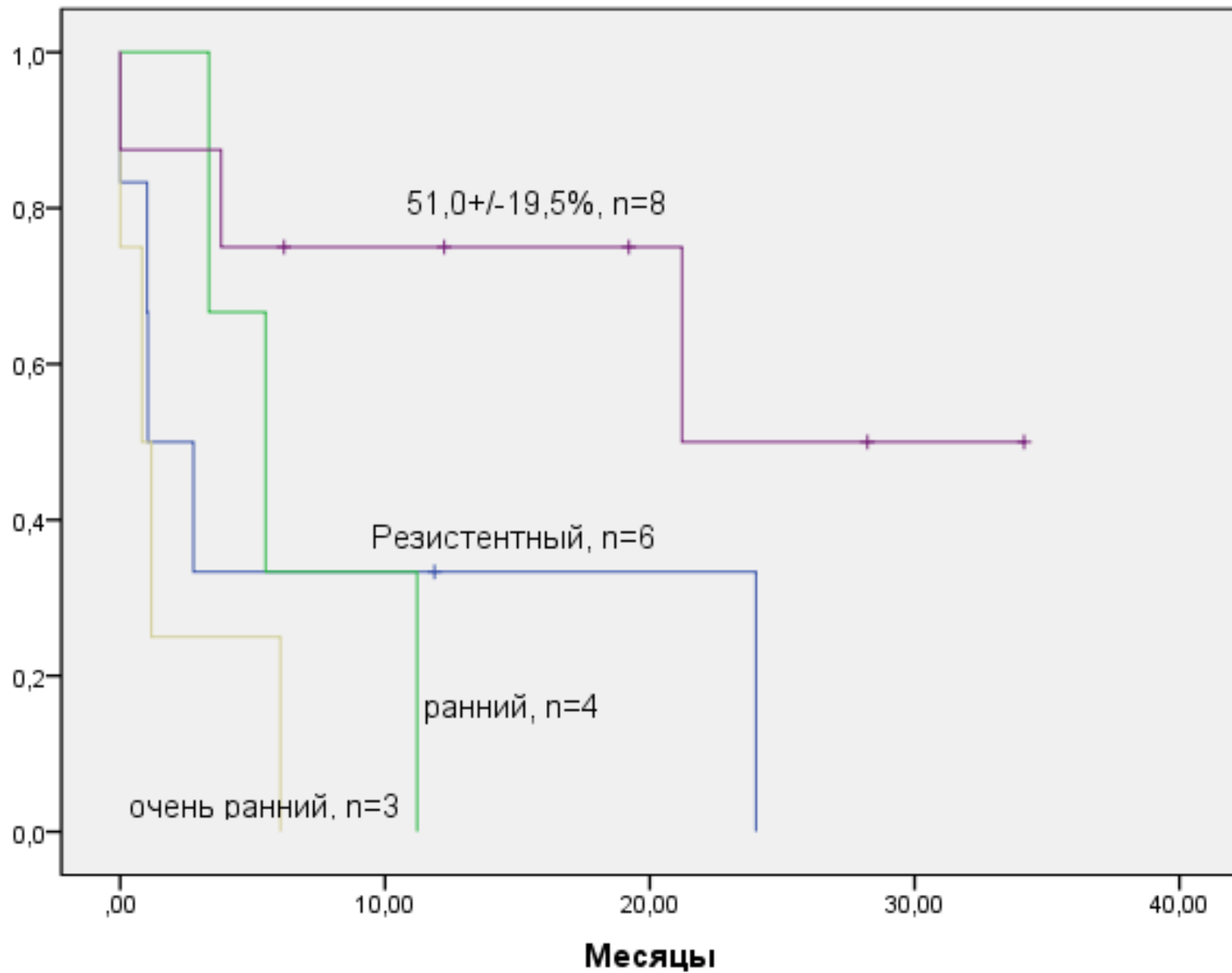
Распределение больных, получавших лечение по противорецидивному протоколу с велкейдом, в зависимости от локализации и времени развития рецидива

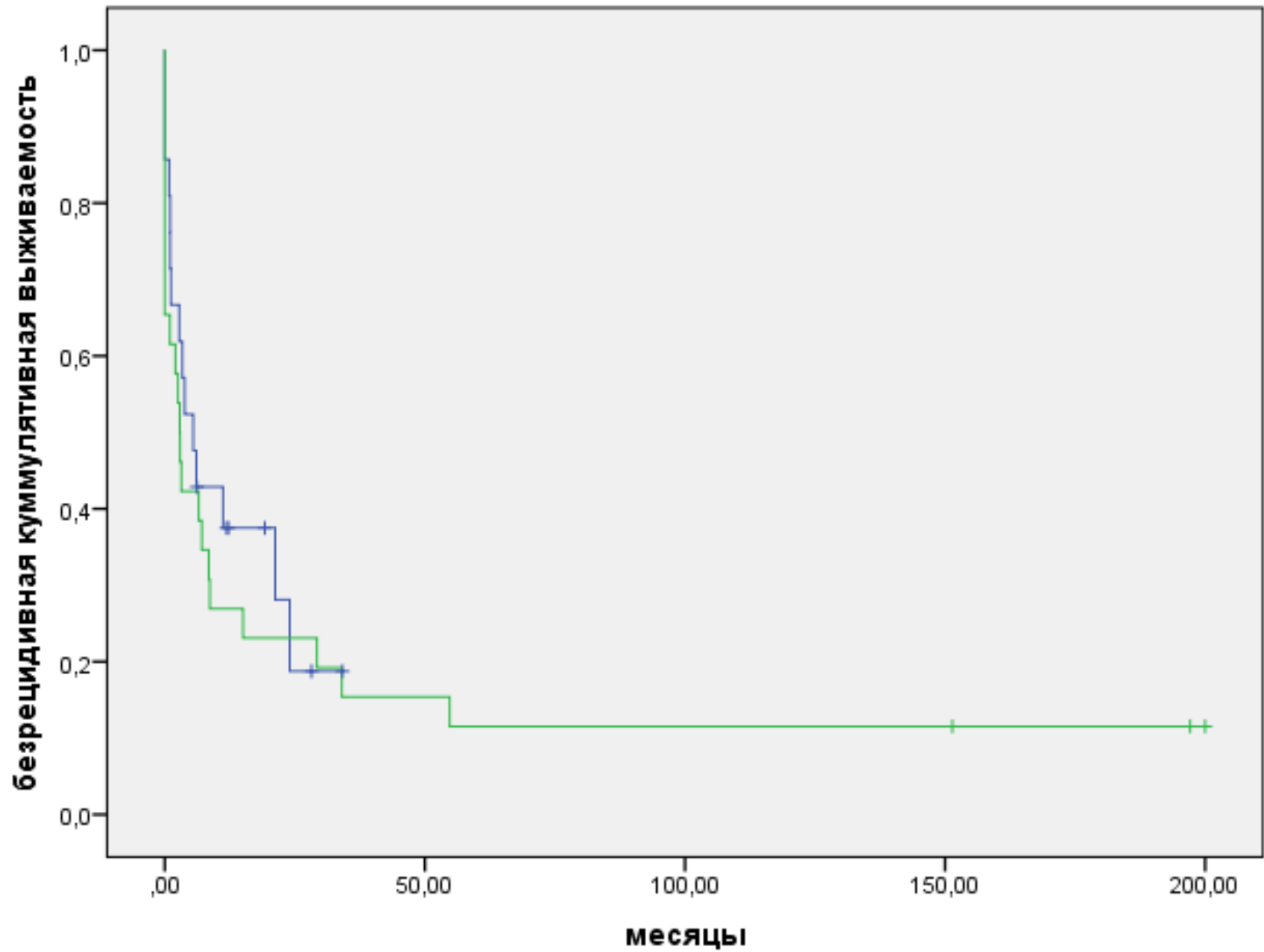
	Резистентный	Очень ранний	Ранний	Поздний
Костный мозг	6	2	0	6
Костный мозг и testis	0	0	1	2
Костный мозг и ЦНС	0	1	3	0

Достижение ремиссии

	Резистентный	Очень ранний	Ранний	Поздний
Ремиссия после первого курса	3	3	2	6
Ремиссия после второго курса	1	0	0	2
Ремиссия не достигнута	2	0	0	0
Нет данных	0	0	2	0

**Велкейд, безрецидивная кумулятивная
выживаемость**





Применение велкейда в сочетании со стандартной химиотерапией позволяет достичь полной ремиссии у 66,6%, и достигнуть длительной ремиссии у больных с поздними рецидивами заболевания.

Спасибо за внимание!