

НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ ВЗРОСЛЫХ**

Рекомендации утверждены
на II Конгрессе гематологов России
(апрель 2014г)

2014

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко**Авторы и эксперты:**

Савченко В.Г.¹, Паровичникова Е.Н.¹, Афанасьев Б.В.², Грицаев С.В.³, Семочкин С.В.⁴, Бондаренко С.Н.², Троицкая В.В.¹, Соколов А.Н.¹, Кузьмина Л.А.¹, Клясова Г.А.¹, Гапонова Т.В.¹, Баранова О.Ю.⁵, Лапин В.А.⁶, Константинова Т.С.⁷, Самойлова О.С.⁸, Капорская Т.С.⁹, Шатохин С.А.¹⁰.

- 1 ФГБУ «Гематологический Научный центр» Минздрава России, г.Москва
- 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России г.Санкт-Петербург
- 3 ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г.Санкт-Петербург
- 4 ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г.Москва
- 5 ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, г.Москва
- 6 ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», г.Ярославль
- 7 ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», г.Екатеринбург
- 8 ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко», г.Нижний Новгород
- 9 ГБУЗ «Областная клиническая больница», г.Иркутск
- 10 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Ростов

Рекомендации обсуждены на заседании Проблемной комиссии по гематологии (февраль 2014г).

Список сокращений

ОМЛ - острые миелоидные лейкозы

ОПЛ - острый промиелоцитарный лейкоз

МДС - миелодиспластический синдром

ПР - полная ремиссия

МРБ - минимальная резидуальная болезнь

ТКМ - трансплантация костного мозга

Ауто-ТКМ - аутологичная трансплантация костного мозга

Алло-ТКМ - аутологичная трансплантация костного мозга

CD - кластер дифференцировки

FISH-исследование - исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ*

ВОЗ классификация - классификация Всемирной организации здравоохранения

ФАБ классификация - классификация Франко-Американско-Британской группы экспертов

МДЦ - цитарабин в малых дозах

ВДЦ - цитарабин в высоких дозах

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение	5
2. Методы	6
3. Классификация ВОЗ	7
4. Диагностика ОМЛ	10
4.1. Морфологическое исследование	10
4.2. Иммунофенотипирование	12
4.3. Цитогенетика	15
4.4. Молекулярная цитогенетика	16
4.5. Молекулярная генетика	16
4.6. Биобанкинг	16
4.7. Другие диагностические тесты	17
5. Прогностические факторы	18
5.1. Факторы прогноза, связанные с пациентом	19
5.2. Факторы прогноза, связанные с заболеванием (ОМЛ)	19
5.3. Факторы прогноза, связанные с неадекватной ХТ	22
6. Этапы химиотерапии	23
7. Определение основных клиничко-лабораторных понятий и критериев эффективности терапии. <u>Оценка эффективности индукционной терапии</u>	24
8. Лечение больных ОМЛ в возрасте от 18--60 лет	30
8.1. Индукционная терапия	30
8.2. Постремиссионная терапия	35
9. Постремиссионная терапия согласно цитогенетическому и молекулярному рискам	
9.1. ОМЛ из группы благоприятного риска	38
9.2. ОМЛ из группы промежуточного риска	39
9.3. ОМЛ из группы неблагоприятного риска	39
10. Интегрированные риск-адаптированные показания к выполнению трансплантации аллогенного костного мозга у больных ОМЛ в первой полной ремиссии	40
11. Унифицированный алгоритм принятия решений у больных моложе 60 лет	42
12. Первичная рефрактерность	43
13. Лечение больных ОМЛ старшей возрастной группы	44
13.1. Варианты интенсивной химиотерапии пожилых больных ОМЛ	44
13.2. Низкоинтенсивная терапия для пожилых больных ОМЛ	46
14. Острые миелоидные лейкозы, связанные с терапией	49
15. Рецидивы ОМЛ	51
15.1. Прогностические факторы при рецидиве ОМЛ	51
15.2. Реиндукция ремиссии	52
15.3. Терапия консолидации повторной ремиссии, включающая ТКМ	53
16. «Молекулярная» терапия	54
17. Тирозинкиназные ингибиторы	54
18. Ведение больных с особыми ситуациями	55
18.1. Гиперлейкоцитоз	55
18.2. Вовлечение ЦНС	56
18.3. Миелоидная саркома	57
18.4. Беременность	58
19. Сопроводительная терапия	60
19.1. Профилактическая антибактериальная терапия	60
19.2. Факторы роста	61
19.3. Трансфузионная поддержка	61
20. Литература	64

1. Введение

Эффективность химиотерапии (ХТ) острых лейкозов (ОЛ) зависит от двух ключевых факторов – специфичности цитостатического воздействия и адекватности сопроводительного лечения. Конечно, биологические особенности лейкомического клона – цитогенетические аномалии, молекулярные маркеры, кинетические свойства опухолевых клеток, их химиочувствительность – определяют в рамках современной ХТ прогноз заболевания, но только при условии соблюдения основного принципа лечения ОЛ – максимум эффективности (за счет специфичности и адекватности воздействия) при минимуме токсичности (за счет грамотной сопроводительной терапии). Долгосрочные результаты лечения острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) взрослых в течение последних 20 лет, несмотря на совершенствование терапии выхаживания и использования ряда новых препаратов, принципиально не изменились. В среднем 5-летняя общая выживаемость больных в возрасте до 60 лет по данным больших кооперативных исследовательских групп составляет 35--50%, варьируя от 10 до 90% в зависимости от молекулярно-генетических особенностей лейкемии. Доля летальных исходов, связанных с лечением, у этих больных составляет 7--18%. В лечении пожилых больных долгосрочные результаты не претерпели практически никаких изменений в течение 3 последних десятилетий, и 5-летняя выживаемость не превышает 10--12%. Именно ОМЛ является той областью клинической гематологии, в которой продолжают интенсивные как клинические, так и лабораторные исследования, направленные на хоть какой-то положительный сдвиг в устоявшихся долгосрочных результатах.

Международные эксперты настоятельно советуют включать больных в клинические исследования и сохранять биологические образцы для возможности их сопоставления в дальнейшем с полученными результатами терапии и установления корреляции между лабораторными данными и исходом заболевания. Использование принципов «доказательной» медицины в такой области как гематология является необходимым, поскольку, пожалуй, ни в какой другой области медицинских знаний не приходится постоянно сталкиваться с критическими ситуациями и принятием критических решений.

Считается, что ОМЛ заболевает в среднем 3--5 человек на 100 тыс. населения в год. При этом заболеваемость резко возрастает в возрасте старше 60 лет, и составляет 12--13 человек на 100 тыс. у людей в возрасте старше 80 лет. Медиана возраста этого заболевания составляет 65 лет. По опубликованным в США статистическим данным, предполагалось, что в 2013 г. при населении в 320 млн ОМЛ заболеют около 16 тыс. граждан США, при этом ОМЛ станет причиной смерти у 10 тыс. больных. В России объективных эпидемиологических данных к сожалению не существует. Сведения, приводимые в отчетах Ракового регистра, представляются заниженными: 2287 больных ОМЛ в год (данные за 2011 г.: графы острый

миелолейкоз + другие острые лейкозы -- моноцитарный и прочие). При численности населения 140 млн жителей РФ расчетный показатель заболеваемости (исходя из Европейский и Американских данных) должен составлять около 5 тыс. заболевших.

Кроме этого, по результатам регистрационного исследования, выполненного Российской исследовательской группой по изучению ОЛ в ряде регионов РФ, медиана возраста диагностики ОМЛ составляет 53 года, что более чем на 10 лет меньше, чем в западных странах. Эти показатели свидетельствуют как о не достаточной диагностике ОМЛ у больных старшей возрастной группы, так и меньшей продолжительности жизни населения в нашей стране. И хотя ОМЛ относят к орфанным заболеваниям, социальная значимость лечения этого самого грозного заболевания системы крови определяет необходимость организации адекватной специализированной помощи, предусматривающей взаимодействие многих медицинских дисциплин, совокупность клинических, лабораторных, инструментальных и научных исследований, преемственность стационарной и амбулаторной помощи. Более того, ОМЛ остается основным показанием для выполнения трансплантации аллогенного костного мозга, как самого эффективного метода лечения лейкемии. С каждым годом в мире увеличивается число трансплантированных больных как за счет налаживания кооперации между трансплантационными и гематологическими центрами, увеличения числа центров трансплантации, так и за счет расширения показаний для больных пожилого возраста вследствие появления новых режимов кондиционирования пониженной интенсивности.

В 2010 г. были опубликованы Рекомендации европейских экспертов по диагностике и лечению ОМЛ. В течение десятка лет в США разрабатываются и постоянно обновляются рекомендации, так называемой Национальной общественной противораковой сети (NCCN). В последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярно-генетической и эпигенетической основы развития ОМЛ, что позволило определить новые диагностические и прогностические маркеры заболевания. В классификации ВОЗ (2008) учтены и генетические и молекулярные варианты ОМЛ. Изданы Европейские рекомендации по оптимальной интеграции трансплантации аллогенного костного мозга в программную терапию ОМЛ.

2. Методы

Российская исследовательская группа по изучению ОЛ с 1992 г. провела 4 рандомизированных клинических исследования у больных ОМЛ в возрасте от 16 до 60 лет, и одно пилотное исследование по лечению ОМЛ у больных старше 60 лет, в которых принимали участие гематологические центры из более, чем 30 городов России. Результаты этих исследований неоднократно опубликованы и обсуждены на ежегодных рабочих совещаниях исследовательской группы. Кроме того, при создании национальных рекомендаций использован опыт и ряда федеральных гематологических центров.

Таким образом, итоги этих исследований и опыт по внедрению программной терапии ОМЛ в регионах РФ, а также заключения Европейских и Американских экспертных групп, были положены в основу настоящих рекомендаций. Все рекомендации, за исключением отдельно отмеченных знаком {С}, носят уровень доказательности не менее 2А.

3. Классификация ВОЗ

Острый миелоидный лейкоз – это клональное опухолевое заболевание кроветворной ткани, связанное с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становится блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток.

Диагноз острого миелоидного лейкоза устанавливают при обнаружении в костном мозге 20% бластных клеток и более (детальнее – см. далее).

Классификация ВОЗ (2008) подразделяет все ОМЛ, основываясь на их цитогенетических и молекулярно-генетических особенностях, и именно эти особенности формируют клинико-патологические группы (табл. 1).

Таблица 1

Перечень вариантов ОМЛ и других опухолей с миелоидной дифференцировкой (ВОЗ, 2008)

ОМЛ с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями

ОМЛ с t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*

ОМЛ с inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*

ОПЛ с t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*

ОМЛ с t(9;11)(p22;q23); *MLL3-MLL*

ОМЛ с t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*

ОМЛ с inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVII*

ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*

Предварительная подкатегория: ОМЛ с нормальным кариотипом и мутированным геном NPM1

Предварительная подкатегория: ОМЛ с нормальным кариотипом и мутированным геном СЕВРА

ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией

Миелоидные неоплазии, связанные с предшествующей ХТ (исключенная категория)

ОМЛ, по-другому не специфицированные (NOS)

Острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой

Острый миелобластный лейкоз без созревания

Острый миелобластный лейкоз с созреванием

Острый миеломонобластный лейкоз

Острый монобластный/моноцитарный лейкоз

Острый эритромиелоз

Острый мегакариобластный лейкоз

Острый лейкоз из базофилов

Острый панмиелоз с миелофиброзом (син.: острый миелофиброз; острый миелосклероз)

Миелоидная саркома (син.: экстрamedулярная миелоидная опухоль; гранулоцитарная саркома; хлорома)

Миелоидные опухоли, связанные с синдромом Дауна

Транзиторный аномальный миелопоэз (син.: транзиторное МПЗ)

Миелоидный лейкоз, связанный с синдромом Дауна

Опухоль из плазмацитоидных дендритных клеток

Острые лейкозы неясной линии дифференцировки

Острый недифференцированный лейкоз

Острый лейкоз смешанного фенотипа с t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*

Острый лейкоз смешанного фенотипа с t(v;11q23); реарранжировка гена *MLL*

Острый лейкоз смешанного фенотипа, В/миелоидный, NOS

Острый лейкоз смешанного фенотипа, Т/миелоидный, NOS

Предварительная подкатегория: лимфобластный лейкоз/лимфома из клеток натуральных киллеров?

Следует отметить, что *BCR-ABL1*-позитивный ОЛ может быть диагностирован как ОЛ смешанного фенотипа, но терапия больным с этим вариантом проводится по программам лечения *BCR-ABL1*-позитивного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ).

Как представлено в **табл. 1** подгруппа «ОМЛ с устойчиво выявляемыми хромосомными аномалиями» объединяет несколько вариантов ОМЛ:

«ОМЛ с t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*»

«ОМЛ с inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*» (при выявлении указанных хромосомных перестроек, несмотря на число бластных клеток в пунктате костного мозга, всегда устанавливают диагноз острого миелоидного лейкоза).

«ОПЛ с t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*»; транслокации *RARA* с другими партнерами выделяются в отдельные формы ОМЛ, например, ОМЛ с t(11;17)(q23;q12); *ZBTB16-RARA*; ОМЛ с t(11;17)(q13;q12); *NUMA1-RARA*; ОМЛ с t(5;17)(q35;q12); *NPM1-RARA*; ОМЛ с *STAT5BRARA*.

Ранее выделяемая категория «ОМЛ с аномалиями 11q23 (*MLL*)» была пересмотрена в категорию «ОМЛ с t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*»; другие транслокации, отличающиеся от тех, что включают *MLLT3*, должны быть отдельно указаны в диагнозе, например ОМЛ с t(6;11)(q27;q23); *MLLT4-MLL*;

ОМЛ с $t(11;19)(q23;p13.3)$; *MLLMLL1*; ОМЛ с $t(11;19)(q23;p13.1)$; *MLL-ELL*;
ОМЛ с $t(10;11)(p12;q23)$; *MLLT10- MLL*

Были выделены три новых подгруппы: «ОМЛ с $t(6;9)(p23;q34)$; *DEK-NUP214*», «ОМЛ с $inv(3)(q21q26.2)$ or $t(3;3)(q21; q26.2)$; *RPN1-EVII*» и «ОМЛ (мегакариобластный) с $t(1; 22)(p13;q13)$; *RBM15-MKL1*», редкий вариант ОЛ, наиболее часто диагностируемый у детей.

У больных ОМЛ с нормальным кариотипом были выделены две новые категории: «ОМЛ с мутированным геном *NPM1* [нуклеофозмин (ядерный фосфопротеин В23, нуматрин)]» и «ОМЛ с мутированным геном *CEBPA* [белок, связывающий энхансер ССААТ альфа (ССААТ/enhancer binding protein (C/EBP) alpha)]». Накапливается все больше доказательств в пользу того, что эти мутации определяют нарушения дифференцировки гемопоэтических клеток, и относятся к так называемым мутациям 2-го класса.

Мутации в гене *fms*-связанной тирозинкиназы 3 (*fms*-related tyrosine kinase, *FLT3*) обнаруживаются при многих вариантах ОМЛ, и их относят к мутациями 1-го класса, т.е. к тем, которые определяют преимущество опухолевых клеток в пролиферации и/или выживании. ОМЛ с мутациями *FLT3* не выделяется в отдельную категорию, однако, необходимо определять эти мутации, так как они имеют прогностическую значимость.

Ранее выделяемая подгруппа «ОМЛ с мультилинейной дисплазией» в классификации ВОЗ (2008) определяется как «ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией». ОМЛ могут относиться к категории «ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией», если:

- 1) существует предшествующая история миелодиспластического синдрома (МДС) или иного миелопролиферативного заболевания (МПЗ);
- 2) существуют цитогенетические аномалии, ассоциированные с миелодисплазией:
 - a* -- комплексный кариотип (3 хромосомных аномалии и более);
 - б* -- несбалансированные перестройки: -7 or $del(7q)$; -5 or $del(5q)$; $i(17q)$ or $t(17p)$; -13 or $del(13q)$; $del(11q)$; $del(12p)$ or $t(12p)$; $del(9q)$; $idic(X)(q13)$;
 - в* -- сбалансированные перестройки (транслокации): $t(11;16)(q23;p13.3)$; $t(3;21)(q26.2;q22.1)$; $t(1;3)(p36.3; q21.1)$; $t(2;11)(p21;q23)$; $t(5;12)(q33;p12)$; $t(5;7)(q33;q11.2)$; $t(5;17)(q33;p13)$; $t(5; 10)(q33;q21)$; $t(3;5)(q25;q34)$.
- 3) мультилинейная дисплазия или, если 50% и более клеток в двух и более линиях клеточной дифференцировки имеют черты дисплазии;
- 4) отсутствуют «устойчиво выявляемые хромосомные аномалии»;
- 5) не проводилась ХТ по поводу другого заболевания.

ОМЛ, как другие миелоидные опухоли, возникшие вследствие ранее проводимой ХТ по поводу других заболеваний, в отдельную форму ОМЛ не выделяются.

В Российской Федерации классификация ВОЗ до настоящего времени не имеет широкого применения. Это связано в первую очередь с отсутствием рутинного кариотипирования во многих региональных центрах, не говоря уже от возможности выполнения молекулярных исследований. Даже при проведении многоцентровых исследований с участием “продвинутых” гематологических центров, доля выполнения цитогенетического исследования составляет не более 60%.

До сих пор основой классифицирования ОМЛ в РФ является классификация, предложенная франко-американо-британской (ФАБ) группой экспертов в 1976 г., и пересмотренная и дополненная в 1991 г. Эта ситуация не может считаться нормальной, поскольку любая классификация определяет применение прецизионных рискадаптированных терапевтических подходов, направленных на излечение как можно большего числа больных. ФАБ-классификация не обладает такими характеристиками.

4. Диагностика ОМЛ

4.1. Морфологическое исследование

Диагностика ОЛ базируется на оценке морфологических особенностей клеток костного мозга и периферической крови. Диагноз устанавливают лишь при обнаружении так называемых бластных клеток, характеризующихся нежно-сетчатой структурой ядерного хроматина, в костном мозге или периферической крови.

Пункционное исследование (аспирация) костного мозга является обязательной рутинной диагностической процедурой. Выполнение трепанобиопсии не является обязательным, за исключением ситуаций с так называемым «сухим проколом» или очень скудным пунктатом костного мозга. Мазки периферической крови и костного мозга исследуют с помощью окраски по May--Grunwald--Giemsa или Wright--Giemsa.

Рекомендовано исследовать как минимум 200 лейкоцитов в мазке периферической крови и как минимум 500 ядродержащих клеток в мазке костного мозга.

Для установления диагноза ОМЛ в мазке периферической крови или костного мозга необходимо наличие 20% или более бластных клеток. Следует подчеркнуть, что пункцию костного мозга необходимо выполнять во всех случаях, независимо от процентного содержания бластных клеток в периферической крови.

При обнаружении менее 20% (5--19%) бластных клеток в пунктате костного мозга через 7 дней выполняют повторную пункцию, и, если доля бластных клеток не превышает 20%, в соответствии с классификацией ВОЗ устанавливают диагноз рефрактерной анемии с избытком бластов 1-го или 2-го типа (5--9% и 10--20% бластных клеток в пунктате костного мозга). Терапию осуществляют по отдельным программам.

Когда доля ядродержащих эритроидных клеток составляет менее 50% от всех ядродержащих клеток в пунктате костного мозга, то подсчет процента бластных клеток осуществляется по отношению ко всем ядродержащим элементам костного мозга.

Если доля ядродержащих клеток эритроидного ряда составляет 50% и более, то, в зависимости от процентного содержания бластных клеток, может проводиться их перерасчет на неэритроидные ядродержащие клетки костного мозга: при доле бластных клеток, равном 20% и более, перерасчет не производят, при доле бластных клеток менее 20% их процентное содержание высчитывается из числа всех ядродержащих неэритроидных элементов костного мозга. Эти расчеты используют для дифференциальной диагностики между ОМЛ и МДС.

При ОМЛ с $t(15;17)$, $t(8;21)$, $inv(16)$ or $t(16;16)$ и при некоторых случаях острого эритромиелоза доля бластных клеток может быть менее 20%.

Миелобласты, монобласты и мегакариобласты включаются в общее число бластных клеток. В случаях ОМЛ с моноцитарной и миеломоноцитарной дифференцировкой, монобласты и промоноциты, но не аномальные моноциты, также считаются эквивалентами бластных клеток. Эритробласты не считаются как бластные клетки, за исключением редких случаев эритромиелоза.

Выполнение цитохимического анализа клеток костного мозга необходимо, даже если определяется высокое содержание бластных клеток в периферической крови. Это связано с тем, что в ряде случаев цитохимические реакции могут давать различные результаты в клетках периферической крови и костного мозга, что может повлечь за собой установление ошибочного диагноза. Диагноз основывается на результатах анализа, полученного на клетках костного мозга.

Для идентификации линии клеточной дифференцировки опираются в большей степени на данные цитохимического исследования, чем на иммунофенотипирование (выполняемое обычно методом проточной цитофлуориметрии). Используют реакции на миелопероксидазу (МРО) или судановый черный, неспецифическую эстеразу, альфа-нафтилэстеразу (подавляемая или нет фторидом натрия) и PAS. Обнаружение миелопероксидазы в 3% и более бластных клеток указывает на миелоидную линию дифференцировки, но ее отсутствие не исключает миелоидную направленность клеток, потому что в ранних миелобластах и монобластах МРО может отсутствовать. Окраска судановым черным аналогична МРО, но является менее специфичной. Неспецифическая эстераза имеет диффузную цитоплазматическую активность в монобластах (обычно 80% позитивны) и моноцитах (20% позитивны). Также для определения моноцитарной линии дифференцировки используют реакцию альфа-нафтилэстеразу, которая должна подавляться фторидом натрия. При ОМЛ PAS-реакция определяется в диффузном виде, при моноцитарной дифференцировке – в ряде клеток она диффузно-гранулярная. Также и при остром эритромиелозе PAS-реакция должна быть положительной в диффузно-гранулярном виде.

4.2. Иммунофенотипирование

К задачам иммунофенотипирования как современного метода диагностики можно отнести следующие: 1) подтверждение диагноза; 2) установление варианта ОЛ в том случае, когда цитоморфологический метод не достаточно информативен (например, при установлении диагноза ОМЛ с минимальной дифференцировкой – М0-вариант); 3) определение бифенотипических и билинейных вариантов ОЛ; 4) характеристика aberrантного иммунофенотипа в дебюте заболевания с целью дальнейшего мониторинга минимальной остаточной популяции клеток в период ремиссии ОЛ.

Для ОМЛ иммунофенотипирование с помощью мультипараметрической проточной цитофлуориметрии (обычно как минимум 3- или 4-цветной) является дополняющим методом в диагностике. Его используют для более четкого определения принадлежности бластных клеток к той или иной линии клеточной дифференцировки после установления морфологического диагноза ОМЛ (табл. 2).

Таблица 2

Иммунологические маркеры, характерные для разных морфоцитохимических вариантов ОМЛ

ОМЛ	Экспрессия антигенов кластеров дифференцировки								
	CD11	CD13	CD14	CD15	CD33	CD34	HLA-DR	CD41	CD42b
М0	-	+	-	-	+	+	-	-	-
М1	-	+	-	-	+	+	+	-	-
М2	+	+	+/-	+	+	-	+	-	-
М3	+	+	-	+/-	+	-	-	-	-
М4	+	+	+	+	+	-	+	-	-
М5	+/-	+	+	+	+	-	+	-	-
М6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
М7	-	-	-	-	-	-	-	+	+

Бластные клетки считаются позитивными по экспрессии того или иного антигена, если он определяется на 20% бластных клеток и более (пороговой значение). Для ряда маркеров (таких как цитоплазматические CD3, MPO, TdT, CD34, CD117) используют более низкий порог -- 10%.

Характеристика, подсчет и сочетание экспрессии некоторых поверхностных и цитоплазматических антигенов являются необходимыми для установления клеточной линии, диагностики ОЛ смешанного фенотипа и детекции aberrантных клеточных фенотипов, что в дальнейшем позволяет

мониторировать минимальную остаточную популяцию бластных клеток, так называемую минимальную резидуальную болезнь (МРБ). Определение процента бластных клеток методом проточной цитофлюориметрии не является заменой морфологического подсчета, и очень часто результаты двух исследований не совпадают.

Иммунофенотипирование необходимо для установления диагноза ОМЛ с минимальной дифференцировкой, острого мегакариоцитарного лейкоза и ОЛ с неопределенной дифференцировкой. ОМЛ с минимальной дифференцировкой – это ОМЛ без морфологического и цитохимического подтверждения миелоидной дифференцировки. В большинстве случаев клетки ОМЛ с минимальной дифференцировкой экспрессируют так называемые ранние маркеры гемопоэза (такие, как CD34, CD38, и HLA-DR), и на них отсутствуют маркеры миелоидного и моноцитоидного созревания. МРО при цитохимическом исследовании всегда отрицательна, но может определяться при исследовании методом проточной цитофлюориметрии (положительным считается порог 5--7%).

Острый мегакариобластный лейкоз – это лейкоз с 20% или более бластных клеток, из которых 50% или более относят к мегакариоцитарной линии дифференцировки; мегакариобласты обычно экспрессируют один или более гликопротеинов тромбоцитов CD41 и/или CD61 и реже CD42.

ОЛ неопределенной клеточной принадлежности являются редкими типами лейкозов и включают случаи, которые не имеют признаки клеточной дифференцировки (такие как острый недифференцированный лейкоз) или таковые с бластными клетками, которые экспрессируют маркеры более, чем одной линии клеточной дифференцировки (такие как острый бифенотипический лейкоз). Клетки острого недифференцированного лейкоза обычно экспрессируют HLA-DR, CD34 и/или CD38, но при этом у них отсутствуют маркеры определенной линии дифференцировки. При остром бифенотипическом лейкозе могут быть как сразу несколько популяций бластных клеток, так и клетки одной популяции, но экспрессирующие сразу несколько маркеров или комбинация обоих вариантов. Острый бифенотипический лейкоз по классификации ВОЗ может включать несколько подтипов как с определенными генетическими аномалиями, так и без них. Например, острый *BCR-ABL1*-положительный лейкоз при иммунофенотипическом может выглядеть как острый бифенотипический. Такие лейкозы должны лечиться скорее не как ОМЛ, а как ОЛЛ, с включением тирозинкиназных ингибиторов. Также при *BCR-ABL1*-положительных ОЛ всегда должен проводиться дифференциальный диагноз с бластным кризом хронического миелолейкоза (ХМЛ). Некоторые ОМЛ с множественными хромосомными аномалиями имеют определенные иммунофенотипические особенности, ОМЛ с *inv(16)* зачастую экспрессируют маркер Т-клеточной дифференцировки CD214, а клетки ОМЛ с мутацией *NPM1* зачастую экспрессируют CD33 при низкой или отсутствии экспрессии CD34.

Для достоверной диагностики билинейного или бифенотипического ОЛ необходимо выполнить расчеты в соответствии со шкалой EGIL и ВОЗ: если сумма баллов для каждой линии кроветворения составляет более 2, то указанный диагноз может быть установлен (**табл. 3**).

Таблица 3. Бальная оценка по шкале

Баллы	Антигены		
	В-клеточной линии	Т-клеточной линии	миелоидной линии
2	CD79	CD3цит/мем	Анти –MPO
	цит IgM	Анти TCR α/β	(антилизоцим)
	Цит CD22	Анти TCR γ/δ	
1	CD19	CD2	CD13
	CD10	CD5	CD33
	CD20	CD8	CDw65
		CD10	CD117
0,5	TdT	TdT	CD14
	CD24	CD7	CD15
		CD1a	CD64

Объединенная цитохимическая и иммунофенотипическая характеристика бластных клеток при острых миелоидных лейкозах представлена в **табл. 4**.

Таблица 4. Экспрессия поверхностно-клеточных и цитоплазматических маркеров для диагностики ОМЛ и ОЛ смешанного фенотипа

Диагноз	Маркеры	Антигены кластеров дифференцировки
ОМЛ	Предшественников	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR
	гранулоцитов	CD13, CD15, CD16, CD3, cMPO
	Моноцитов	Неспецифическая эстераза (NSE), CD11c, CD14, CD64, лизоцим, CD4, CD11b, CD36, NG2 гомолог* (не используется в РФ)

	Мегакариоцитов	CD41 (гликопротеин Пб/Ша), CD61, (гликопротеин Ша), CD42, (гликопротеин 1b)
	Эритроидные	CD235a (гликофорин А)
Диагноз ОЛ смешанного фенотипа	Миелоидная линия	МРО или подтверждение моноцитарной дифференцировки (как минимум два из следующих: NSE, CD11c, CD14, CD64, лизоцим)
	В-линия	CD19 (сильная) + как минимум 1 из следующих: CD79a, сCD22, CD10, или CD19 (слабая) + как минимум 2 из следующих: CD79a, сCD22, CD10
	Т-линия	сCD3, или поверхностный CD3

Примечание. * -- в большинстве случаев ОМЛ с аномалией 11q23 обнаруживают экспрессию NG2-гомолога (кодируемого геном *CSPG4*), детектируемую с помощью моноклонального антитела 7.1.

Требования к определению миелоидной направленности бластных клеток при ОЛ смешанного фенотипа more stringent, чем для установления диагноза ОМЛ. Также следует отметить, что диагноз ОЛ смешанного фенотипа устанавливаются и при обнаружении двух популяций бластных клеток – миелоидной и лимфоидной.

4.3. Цитогенетика

Стандартное цитогенетическое исследование является необходимым компонентом диагностических процедур у пациента с подозрением на ОЛ. Хромосомные аномалии детектируются в примерно у половины больных ОМЛ. Семь транслокаций и инверсий (и их варианты) определяются ВОЗ в категорию «ОМЛ с устойчиво выявляемыми хромосомными аномалиями». Более того, обнаружение некоторых генетических аномалий является достаточным для установления диагноза «ОМЛ с мультилинейной дисплазией» при наличии 20% и более бластных клеток в костном мозге (см. **табл. 1**).

Для определения кариотипа достоверным считается только исследование как минимум 20 метафаз. Аномалии в кариотипе могут устанавливаться и на основании исследования клеток периферической крови.

Определение тех или иных цитогенетических аномалий уже на момент диагностики ОМЛ может определить терапевтическую тактику для

конкретного больного: например, выявление комплексных изменений кариотипа или моносомного кариотипа свидетельствует о необходимости предельно раннего включения аллогенной ТКМ в программу лечения ОМЛ, вплоть до проведения аллогенной ТКМ в аплазии после первого индукционного курса.

4.4. Молекулярная цитогенетика

При неудавшемся цитогенетическом исследовании опциональным вариантом для детекции реаранжировок генов является флюоресцентная *in situ* гибридизация (FISH), таких как *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *MLL* и *EVII* или потеря хромосомы 5q и 7q. FISH зачастую необходим для идентификации слияний *MLL* при транслокациях региона 11q23.

4.5. Молекулярная генетика

При ведении больных ОМЛ взятие образцов костного мозга и периферической крови с целью молекулярного исследования является рутинной процедурой. В идеале необходимо провести выделение ДНК и РНК и заморозить клетки, если клеток ограниченное количество, то выделению РНК должно отдаваться предпочтение, так как РНК подходит для молекулярного скрининга на предмет слияний генов и мутаций, связанных с лейкозом.

При некоторых обстоятельствах полезным является ОТ-ПЦР для слияний генов таких, как *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *MLL3-MLL*, *DEK-NUP214*. ОТ-ПЦР, для которой стандартизированные протоколы были разработаны и опубликованы группой BIOMED-1, применяется для детекции этих реаранжировок, если морфология хромосом недостаточного качества для цитогенетического исследования или в случаях, когда при типичной морфологии не выявляются предполагаемые цитогенетические аномалии. В некоторых генах идентифицированы соматические мутации, например, гены *NPM1*, *FLT3*, *CEBPA*, *MLL*, *NRAS*, *WT1*, *KIT*, *RUNX1*, *TET2* и *IDH1*. Частота этих мутаций варьирует среди цитогенетических групп.

ОМЛ с мутациями в генах *NPM1* или *CEBPA* определены ВОЗ как условные категории. Скрининг этих двух маркеров, так же как и *FLT3*, должен выполняться при проведении клинических испытаний. Хотя тестирование на *NPM1*, *CEBPA* и *FLT3* не является обязательным вне клинических испытаний, ВОЗ рекомендует детектировать эти мутации у больных с цитогенетически нормальным ОМЛ, кому будут проводить терапию не паллиативную, а направленную на излечение, включая трансплантацию стволовых гемопоэтических клеток.

4.6. Биобанкинг

И в рамках кооперированных исследований и взаимодействия, а также в обычной клинической практике рекомендуется выделять и сохранять первичную ДНК или РНК больных в биобанке, или направлять материал на хранение в лаборатории Федеральных Центров. Первичный материал должен

включать замороженную выделенную ДНК или РНК, хранимую при температуре -80°C и живые клетки, хранимые при температуре -196°C . Также для хранения рекомендуется сохранять ДНК, цитогенетических осадков до лечения и на разных его этапах (время достижения ПР, момент рецидива) для определения МРБ. Сохранение первичного материала позволит в случае необходимости оценить прогноз и четко определить терапевтическую тактику.

4.7. Другие диагностические тесты

Дополнительные диагностические тесты перечислены в **табл. 5**.

Таблица 5. Тесты, применяемые у больных первичным ОМЛ

Показатель	Исследования	Необходимость проведения исследования
Исследования, необходимые для установления диагноза	Клинический анализ крови с формулой	Да
	Аспират костного мозга	Да
	Трепанобиопсия	По показаниям*
	Иммунофенотипирование	Да
	Цитогенетика	Да
	FISH	По показаниям**
	Скрининг <i>RUNX1-RUNX1T1</i> , <i>CBFB-MYH1</i> , <i>PML/RARA</i> или других генов	По показаниям***
	Люмбальная пункция	Да
Необходимые исследования до начала лечения	Анамнез жизни и заболевания	Да
	Статус больного (по шкалам ECOG/WHO)	Да
	Исследование коморбидностей	Да
	Биохимическое исследование, коагулограмма	Да
	Тест на беременность	Да
	Криоконсервирование яйцеклеток и спермы	При необходимости и с согласия больного
	HLA-типирование	Да
	Тестирование крови на маркеры вирусов гепатитов В, С; ВИЧ	Да
	Рентгенография органов грудной клетки	Да
	КТ органов грудной клетки, головного мозга	Да

	ЭКГ; ЭХО-КГ	Да
	Биобанкинг ^{4*}	Рекомендательно
Исследование прогностических маркеров	Мутации генов <i>NPM1, CEBPA, FLT3</i>	Рекомендательно
	Мутации генов <i>WT1, RUNX1, MLL, KIT</i>	В рамках исследований
	<i>RAS, TP53, TET2, IDH1</i>	В рамках исследований
	Экспрессия генов <i>ERG, MNI, EVII, BAALC</i>	В рамках исследований
	Определение МРБ	В рамках исследований

Примечание. * -- трепанобиопсия не является обязательной процедурой, но при получении так называемых «сухих» пунктатов, трепанобиопсия может стать единственным методом, позволяющим установить диагноз; ** -- исследование FISH может быть рекомендовано в тех случаях, когда при выполнении стандартного цитогенетического исследования не было получено митозов, а также в тех ситуациях, когда выявлен нормальный кариотип, но при этом имеются яркие клинико-лабораторные симптомы, например, острого промиелоцитарного лейкоза или миелобластного лейкоза с *inv16*; *** -- молекулярный скрининг на указанные маркеры самостоятельного значения не имеет, но как вспомогательный метод может быть использован при отсутствии результатов стандартного цитогенетического исследования. Тем не менее, выявление того или молекулярного маркера не позволяет достоверно установить диагноз и требует дополнительного FISH-исследования; ^{4*} -- сохранение первичного биологического материала (ДНК, выделенная из костно-мозговых клеток, или замороженные клетки) для выполнения в будущем молекулярных исследований, позволяющих четко определить группы риска.

5. Прогностические факторы

Прогностические факторы могут быть подразделены на 2 основные группы:

1-я группа – факторы, основанные на характеристиках пациента и состоянии его общего здоровья;

2-я группа – факторы, обусловленные биологическими характеристиками лейкомического клона;

3-я группа, отмеченная в этой главе, является не объективным критерием, а субъективным, но исключительно принципиальным, фактором, особенно в условиях Российской Федерации.

5.1. Факторы прогноза, связанные с пациентом

Возраст является одним из универсальных, независимых и устойчивых факторов прогноза. Долгосрочные результаты лечения больных ОМЛ в возрасте старше 60 лет значительно хуже в сравнении с таковыми у больных моложе 60 лет.

Это обусловлено, как минимум, двумя причинами. Во-первых, увеличением с возрастом частоты неблагоприятных цитогенетических поломок: отмечается постепенное нарастание случаев с несбалансированными хромосомными aberrациями, с комплексным и моносомным кариотипом. Одновременно с этим снижается частота обнаружения сбалансированных aberrаций, включая такие благоприятные варианты как транслокации $t(8;21)$, $t(15;17)$ и инверсия 16-й хромосомы $inv(16)$. Не исключено, что данный феномен может быть обусловлен тем, что с возрастом увеличивается частота возникновения ОМЛ из предшествующего МДС, включая и случаи, когда МДС остается не диагностированным. Подтверждением этому может быть значимое нарастание у больных ОМЛ старше 60 лет МДС-ассоциированных хромосомных aberrаций, а также идентичность цитогенетических поломок у пожилых больных ОМЛ и МДС. Предполагается, что более высокая частота обнаружения мутаций генов *FLT3*, *MLL* и *NRAS* у больных старше 60 лет также свидетельствует о возможном существовании предшествующего МДС клона, клетки которого приобрели признаки лейкозного генотипа отчасти из-за возникновения вышеуказанных мутаций.

Другой признак, который определяет негативное влияние возраста на прогноз ОМЛ – присоединение сопутствующих заболеваний, наличие которых определяет значительное ухудшение общесоматического статуса по сравнению с молодыми больными при прочих равных условиях. Наличие сопутствующих заболеваний усугубляет повреждающее действие цитостатических препаратов на жизненно важные органы: сердце, печень, легкие, почки. Даже в отсутствии значимой соматической патологии у пожилых больных переносимость лекарственного воздействия (не только цитостатического) существенно ниже, а вероятность развития токсических осложнений значительно выше.

5.2. Факторы прогноза, связанные с заболеванием (ОМЛ)

Факторы, связанные с заболеванием и влияющие на результаты терапии, следует анализировать на всех этапах лечения. Это обусловлено тем, что лейкозассоциированные факторы прогноза позволяют оценить объем опухолевой массы, чувствительность бластных клеток к цитостатическим препаратам, скорость элиминации лейкоэмических клеток и объем минимальной остаточной (резидуальной) болезни (МРБ).

Прежде всего, необходимо учитывать такие вполне доступные клинико-гематологические параметры, ассоциированные с неблагоприятным течением ОМЛ как лейкоцитоз выше $100 \times 10^9/\text{л}$, удлинение сроков от момента диагностики заболевания до начала терапии, персистенции

бластных клеток в периферической крови ко времени завершения индукционного курса, недостижение полной ремиссии после первого индукционного курса.

Одним из важнейших факторов прогноза, сопряженных с ОМЛ, является кариотип лейкемических клеток. Исследование кариотипа необходимо проводить в обязательном порядке всем больным с подозрением на ОМЛ. К сожалению, в РФ цитогенетическое исследование выполняется в основном лишь в крупных Федеральных Центрах и ряде региональных центров. Доля больных, которым проводят это исследование, даже в рамках кооперативного взаимодействия гематологических центров не превышает 60%.

Данные цитогенетического исследования позволяют верифицировать ОМЛ в случаях, когда принципиальным является не количество бластных клеток (меньше или больше 20%), а обнаружение характерных хромосомных aberrаций. Речь идет, в частности, о так называемом CBF (Core Binding Factor) ОМЛ, который объединяет случаи с транслокацией $t(8;21)$ и инверсией $inv(16)$ независимо от отсутствия или наличия дополнительных хромосомных aberrаций.

Помимо этого на основании изучения кариотипа представляется возможным стратифицировать больных ОМЛ на 3 основные группы: благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза. Подразделение больных ОМЛ на эти группы целесообразно с точки зрения выбора тактики постремиссионной терапии: применение цитарабина в высоких дозах, использование трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток. Необходимо помнить, что используемый термин "благоприятный" не означает отсутствие вероятности развития рецидива и нецелесообразности интенсификации цитостатической терапии. Среди больных ОМЛ с благоприятным вариантом кариотипа частота возникновения рецидивов значимо ниже, чем у остальных больных, но вероятность возврата заболевания, тем не менее, существует. Также следует подчеркнуть, что определение факторов неблагоприятного прогноза не означает, что не надо лечить вообще, а необходимо с момента диагностики рассматривать как можно более раннее проведение аллогенной ТКМ.

Доля больных ОМЛ, у которых определяются факторы неблагоприятного молекулярно-генетического прогноза по данным разных исследований, составляет 15--20%. К этим факторам относят, прежде всего, комплексные хромосомные нарушения [3 или более хромосомных aberrаций при отсутствии одной из транслокаций или инверсий, указанных в классификации ВОЗ: $t(15;17)$, $t(8;21)$, $inv(16)$ или $t(16;16)$, $t(9;11)$, $t(v;11)(v;q23)$, $t(6;9)$, $inv(3)$ или $t(3;3)$], моносомный кариотип (две и более моносомии или одна моносомия в сочетании со структурными поломками), $t(9;22)$, $t(6;9)$, -7 , $-5/5q-$, $inv3$, $t(3;3)$.

Следует отметить, что у половины больных ОМЛ определяется нормальный кариотип лейкемических клеток. Это может служить основанием в ряде случаев для проведения FISH-исследования или

молекулярно-генетических исследований с целью поиска отдельных химерных генов, ассоциированных с определенным клинико-гематологическим фенотипом ОМЛ и прогнозом: *RUNX1-RUNX1T1* [t(8;21)], *CBFB-MYH11* (inv16), *PML-RAR α* [t(15;17)], *MLL3-MLL* [t(9;11)], *DEK-NUP214* и ряда других.

Вместе с тем, необходимым является и поиск у больных ОМЛ с нормальным кариотипом мутаций отдельных генов с установленным прогностическим потенциалом. Такими мутациями на сегодняшний день являются *FLT3-ITD*, мутации генов *NPM1* и *CEBPA*. Обнаружение *FLT3-ITD* в виде единственной генетической аберрации или с другими мутациями значимо снижает показатели безрецидивной и общей выживаемости больных ОМЛ. Напротив, обнаружение мутации в гене *NPM1* или гене *CEBPA* (биаллельной) при отсутствии мутации *FLT3-ITD* ассоциируется с более благоприятным течением болезни. Молекулярно-генетическая стратификация больных ОМЛ на группы риска представлена в **табл. 6**.

Таблица 6

Молекулярно-генетическая классификация ОМЛ

Цитогенетическая группа риска	Мутации		Итоговая группа риска
Благоприятная t(15;17), (t(8;21)(q22;q22); inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22)	Любые		Благоприятная
Промежуточная Нормальный кариотип t(9;11)(p22;q23); Цитогенетические повреждения, не классифицируемые как благоприятные или неблагоприятные	<i>FLT3-ITD</i> -негативность	<u>Есть</u> мутации генов <i>NPM1</i> и <i>IDH1</i> или <i>IDH2</i>	Промежуточная
	<i>FLT3-ITD</i> -негативность	<u>Нет</u> мутаций: <i>ASXL1</i> , <i>MLL-ITD</i> , <i>PHF6</i> , <i>TET2</i>	
	<i>FLT3-ITD</i> -негативность или позитивность	<u>Есть</u> мутации <i>CEBPA</i>	
	<i>FLT3-ITD</i> -позитивность	<u>Нет</u> мутаций: <i>MLL-ITD</i> , <i>TET2</i> и <i>DNMT3A</i> и отсутствие трисомии 8	
	<i>FLT3-ITD</i> -негативность	<u>Есть</u> мутации: <i>ASXL1</i> , <i>MLL-ITD</i> , <i>PHF6</i> , <i>TET2</i>	Неблагоприятная
	<i>FLT3-ITD</i> -позитивность	<u>Есть</u> мутации: <i>MLL-ITD</i> , <i>TET2</i> и <i>DNMT3A</i> или есть трисомия 8, без мутаций в гене <i>CEBPA</i>	
Неблагоприятная	Любые	≡	≡

<p>inv(3)(q21q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2); t(6;9)(p23;q34); t(v;11)(v;q23); -5 или del(5q); -7; абберрации (17p); комплексный кариотип, моносомный кариотип</p>		
--	--	--

Примечание. Серым цветом выделена итоговая благоприятная группа риска; белым – итоговая промежуточная группа риска; желтым – итоговая неблагоприятная группа риска.

5.3. Факторы прогноза, связанные с неадекватной ХТ

В Российской Федерации, к сожалению, существует такой фактор неблагоприятного прогноза как неадекватное цитостатическое воздействие в период индукции/консолидации (уменьшение расчетных доз цитостатических препаратов и значительное удлинение интервалов между курсами), или неадекватная предлеченность. Еще в начале 1970-х годов, на первых этапах становления ХТ ОМЛ американскими исследователями было доказано, что эффективность программы “5 + 2” статистически значимо хуже, чем программы “7 + 3”. Более 20 лет назад в Российских исследованиях было продемонстрировано, что уменьшение доз антрациклиновых антибиотиков и цитарабина в классической программе “7 + 3” приводит к существенному ухудшению показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Заключая главу по прогностическим факторам, оцениваемым у больных ОМЛ, хотелось бы еще раз подчеркнуть, что все факторы прогноза могут быть значимыми лишь при условии адекватного цитостатического воздействия. При выполнении этого условия эти факторы позволяют определять терапевтическую тактику на этапах постремиссионной терапии, а также в как можно более ранние сроки решать вопрос о выполнении аллогенной ТКМ. В тех ситуациях, когда цитогенетическое и/или молекулярное исследование не выполнено, определить группу риска у больного не представляется возможным. Однако можно ориентироваться на «синтетические» -- объединяющие молекулярно-генетические и клинические признаки ОМЛ -- рекомендации европейских экспертов, которые подразделяют больных на две основные группы: благоприятного и неблагоприятного прогноза. Эти рекомендации с добавлениями от российских экспертов представлены в **табл. 7**.

Таблица 7. Молекулярно-генетические и клинические признаки ОМЛ, разделяющие больных на благоприятную и неблагоприятную прогностические группы

Цитогенетические маркеры	Молекулярные маркеры	Клинические факторы
Благоприятные прогностические факторы:		
t(15;17), (t(8;21)(q22;q22); inv(16)(p13.1;q22) или t(16;16)(p13.1;q22)	Мутированный <i>CEBPA</i> (биаллельная мутация), мутированный <i>NPM1</i> без <i>FLT3-ITD</i> при нормальном кариотипе	Негативные маркеры МРБ
Неблагоприятные прогностические факторы:		
inv(3)(q21q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2); t(9;22) (t(6;9)(p23;q34); t(v;11)(v;q23); -5 или del(5q); -7; аберрации (17p); комплексный кариотип, моносомный кариотип	Увеличена экспрессия <i>Evi1</i> ; <i>MLL</i> -реаранжировки; <i>FLT3-ITD</i> -мутация; <i>DNMT3A</i> -мутация; <i>C-KIT</i> -мутация [для t(8;21); inv(16)] <i>BAALC</i> -экспрессия <i>ERG</i> -экспрессия <i>MNI</i> -экспрессия <i>WT1</i> -полиморфизм <i>BCR-ABL</i> -позитивность	Вторичный ОМЛ Старший возраст (40—60 лет), для inv(16) старше 35 лет Гиперлейкоцитоз (>100 x 10 ⁹ /л для любого варианта, для t(8;21) -- >20 x 10 ⁹ /л) М0-вариант по ФАВ Экспрессия CD34 на бластных клетках Экстремедуллярные поражения (особенно, кожа) Отсутствие ремиссии после первого курса Персистенция маркеров МРБ

6. Этапы химиотерапии

При всех ОЛ существует несколько основных этапов терапии -- индукция ремиссии, консолидация, поддерживающая терапия и профилактика нейролейкемии для некоторых вариантов ОЛ. Период начального лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии, называется периодом **индукции** ремиссии (обычно 1--2 курса). Именно в этот период на фоне применения цитостатических средств количество лейкоэмических клеток в костном мозге уменьшается примерно в 100 раз, т.е. в момент констатации полной ремиссии в костном мозге морфологически определяется менее 5% опухолевых клеток.

Вторым этапом терапии ОЛ является **консолидация** ремиссии (закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта). В настоящее время в большинстве случаев консолидация является наиболее агрессивным и высокодозным этапом при лечении ОЛ. Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкоэмических клеток. После консолидации (обычно 1--2 курса) следует

период *противорецидивного* или *поддерживающего* лечения. При разных вариантах ОЛ длительность и интенсивность поддерживающей терапии различны, но принцип ее одинаков для всех видов ОЛ -- продолжение цитостатического воздействия в меньших дозах, чем в период индукции ремиссии, на возможно остающийся опухолевый клон.

Принципиальным этапом при лечении некоторых вариантов ОЛ (лимфобластных, промиелоцитарных, миеломоно- и монобластных) являются *профилактика* или при необходимости *лечение* нейролейкемии. Этот этап распределяется на все периоды программного лечения -- индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающее лечение. Обычно профилактику нейролейкемии (основной период -- 5 интратекальных введений) при ОЛЛ осуществляют в первой фазе индукционного лечения, затем в течение 2,5 года выполняют профилактические пункции 1 раз в 3 месяца на фоне поддерживающей терапии. При ОМЛ (вариантах М3, М4, М5 и тех, при которых число лейкоцитов в дебюте превышает $30 \times 10^9/\text{л}$) основной этап профилактики нейролейкемии проводится за период первых 3 курсов лечения, а затем в течение 1 года поддерживающего лечения выполняются пункции с частотой 1 раз в 3 месяца.

Лечение нейролейкемии осуществляют по общим законам как для лимфобластных, так и для миелоидных лейкозов. Сначала проводят интратекальные введения цитостатических препаратов с частотой 1 раз в 2--3 дня до нормализации показателей цереброспинальной жидкости и получения минимум трех нормальных люмбальных пункций. Затем пункции в течение 3 месяцев проводятся с частотой 1 раз в 2 недели. На этом этапе целесообразно решить вопрос об облучении головы в дозе 2400 рад. После облучения люмбальные пункции выполняют 1 раз в 2--3 месяца до 2 лет от момента нормализации показателей цереброспинальной жидкости. Краниоспинальное облучение также может быть использовано в программе лечения нейролейкемии, если в момент диагностики нейролейкемии были признаки поражения периферической нервной системы (например, парез нижних конечностей). В большинстве случаев такой вариант облучения приводит к выраженной депрессии кроветворения.

7. Определение основных клинико-лабораторных понятий и критериев эффективности терапии

Основные понятия и критерии эффективности лечения ОЛ разрабатывались параллельно созданию современных программ ХТ и, естественно, несколько раз в течение последних десятилетий уточнялись.

Существует несколько рекомендаций комитета международных экспертов, посвященных разным гемобластозам -- хроническому лимфолейкозу (ХЛЛ), ОМЛ, лимфогранулематозу, лимфомам. Последний пересмотр, касающийся ОМЛ, был осуществлен группой международных

экспертов в мае 2001 г. и опубликован в конце 2003 г. Эта работа была предпринята для унификации критериев эффективности в клинических исследованиях проводимых в разных странах мира с учетом современных представлений, основанных на данных молекулярных и цитогенетических исследований. К сожалению, следует отметить, что в определении некоторых понятий отсутствует четкость. Например, это касается резистентной формы ОЛ – неясно, после какого числа курсов индукционной терапии -- одного или двух -- следует относить ОМЛ к резистентной форме.

В нашей стране в течение многих лет используются критерии, созданные американскими исследователями из кооперированной Группы по изучению рака CALGB и зафиксированные в рекомендациях 1990 г. Мы сочли возможным во избежание ошибочного толкования некоторых определений оставить ранее нами опубликованные критерии с внесением комментариев из новых рекомендаций.

Полной ремиссией ОЛ принято называть то состояние кроветворной ткани, при котором в пунктате костного мозга обнаруживается 5% и менее бластных клеток при нормальном соотношении всех ростков кроветворения, при количестве нейтрофилов в периферической крови более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, при количестве тромбоцитов более или равном $100 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкемического роста. Указанные показатели должны сохраняться в стабильном состоянии в течение 1 месяца и более. Следует отметить, что, если процент бластных клеток менее 5, но в пунктате костного мозга выявляются клетки с палочками Ауэра, полная ремиссия не констатируется. По современным рекомендациям международных экспертов, время констатации морфологически полной ремиссии (соответственно, оценка резистентности) четко не оговорено. Указано, что ремиссия должна констатироваться после инициального индукционного курса, который может состоять как из одного курса ХТ, так и из двух (в зависимости от программы исследования).

Полная морфологическая ремиссия (ПР) подразделяется на три основные типа: 1) цитогенетическая (ПРц), 2) молекулярная (ПРм), 3) с неполным восстановлением показателей периферической крови, когда число нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ (ПРн). Последняя категория оговаривается специально, поскольку по ряду данных, прогноз у таких больных несколько хуже. При этом эксперты не рекомендуют констатировать у таких больных полную ремиссию. Тем не менее, вне клинических исследований эту формулировку ответа применяют редко.

Термин “частичная ремиссия” или, точнее, “частичный ответ” рекомендуют использовать только в клинических исследованиях I-II фазы, оценивающих противоопухолевую эффективность, токсичность, переносимость новых препаратов и определяющих оптимальные дозы этих препаратов. Частичная ремиссия -- это то состояние кроветворной ткани,

которое не соответствует критериям полной ремиссии, при этом регистрируется значительное уменьшение числа бластных клеток (более 50% от исходного, при этом их процент в пунктате костного мозга не должен превышать 25), нормализация показателей периферической крови с незначительными отклонениями от необходимых параметров (не обнаруживаются бластные клетки, число тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$, но не более $100 \times 10^9/\text{л}$ и т.д.).

Достижение полной ремиссии после второго индукционного курса независимо от исходных прогностических факторов относит больного к группе неблагоприятного прогноза.

Резистентная форма ОЛ по мнению большинства российских экспертов констатируется при отсутствии полной ремиссии после завершения двух курсов индукционной терапии. Однако необходимо подчеркнуть, что достижение ремиссии после второго курса индукции является крайне неблагоприятным фактором прогноза.

Как уже указывалось, нечеткость международных рекомендаций в определении резистентной формы ОМЛ заключается в том, что не указано, после какого курса индукции нужно оценивать резистентность. Указано лишь, что, поскольку в некоторых клинических исследованиях проводят два индукционных курса, следует оценивать резистентность после «блока» индукционной терапии. Важно отметить, что по международным критериям резистентность при ОМЛ можно оценивать лишь через 7 дней после завершения курса полихимиотерапии. Если больной умирает в течение курса ХТ и в течение 7 дней после него, определить, резистентная у него форма лейкоза или нет, нельзя, и больных относят к категории неудач в лечении как неопределенный исход.

Ранняя смерть – смерть больного в период индукционной терапии (1--2 курса). Следует подчеркнуть, что этот критерий является обобщающим для понятия гибели больного в процессе индукционной терапии. Этот критерий как таковой, отсутствует в международных рекомендациях. Он рассматривается, наряду с резистентностью, в категории неудач в лечении и объединяет два понятия: 1) аплазия -- смерть больного, пережившего после окончания курса ХТ 7 дней, в период миелотоксического агранулоцитоза и аплазии кроветворной ткани, доказанной пункцией костного мозга; 2) неопределенность эффекта – а) смерть больного в течение 7 дней после завершения ХТ; б) смерть больного в период проведения курса ХТ; в) смерть больного, пережившего после окончания курса ХТ 7 дней и более, у которого в периферической крови не выявляются бластные клетки, но пункция костного мозга не выполнена.

Оценка эффективности индукционной терапии

После стандартной индукционной терапии (7 + 3) или терапии аналогичной интенсивности, оценка ответа обычно осуществляется на 21—

28-й день после начала терапии либо на момент восстановления показателей периферической крови. Время может варьировать в зависимости от протоколов.

На фоне постремиссионной терапии рекомендовано повторять пункции костного мозга перед каждым курсом ХТ предусмотренным протоколом. После окончания терапии желательны выполнять пункции костного мозга 1 раз в 3 месяца в течение первого года. Большинство рецидивов происходят в течение 1--3 лет после окончания терапии. Стандартизованные временные точки взятия костного мозга необходимы при мониторинге МРБ. Исследование общего анализа крови выполняется каждый месяц в течение первых 2 лет и затем 1 раз в 2--3 месяца до 5 лет от начала лечения.

Рецидив ОЛ констатируется при обнаружении в пунктате костного мозга более 5% бластных клеток. Рецидив заболевания не констатируется при обнаружении в очередном контрольном пунктате костного мозга более 5% бластных клеток, но менее 10%, в тех случаях, когда пункция костного мозга производится в ранние сроки после курса ХТ или использовались ростовые гемопоэтические факторы с целью сокращения периода нейтропении, при этом анализ периферической крови нормальный и отсутствуют экстрамедуллярные поражения. Вторая диагностическая пункция осуществляется через 7--10 дней после первой. Если сохраняется процент бластных клеток выше 5 или отмечается их увеличение (например, с 7% до 13%), то констатируется рецидив. Ранним рецидив называется в том случае, если он регистрируется раньше, чем через 1 год от момента достижения полной ремиссии. Поздним считается тот рецидив, который возникает через 1 год и более от момента достижения полной ремиссии. Рецидивом также является и внекостно-мозговое поражение (нейролейкемия, поражение яичек, увеличение селезенки и т.д.) даже при отсутствии изменений крови и костного мозга.

Рецидив ОЛ принципиально отличается от дебюта заболевания и должен рассматриваться как появление и пролиферация нового, чаще всего устойчивого к проводимой терапии клона лейкемических клеток, т.е. развивается вторичная резистентность как следствие опухолевой прогрессии. Внекостно-мозговые рецидивы (особенно рецидив нейролейкемии) при использовании современных протоколов лечения встречаются приблизительно в 4--8% случаев при ОЛЛ, гораздо реже при ОМЛ, и чаще всего в скором времени бластные клетки обнаруживаются и в костном мозге. Если констатирован изолированный внекостно-мозговой рецидив, то, кроме локальной терапии (лечение нейролейкемии, облучение яичка, удаление лейкемического очага в яичнике и т.д.), обязательно проведение и системной индукционной терапии по протоколам, предусмотренным для таких рецидивов.

В настоящее время стало возможным исследовать лейкемические клетки каждого больного с помощью иммунофенотипирования, цитогенетического и молекулярно-биологических методов, и определять индивидуальные

маркеры этих клеток. Указанные методы обладают высокой разрешающей способностью (обнаруживается 1 лейкемическая клетка на 10^{3-6} нормальных гемопоэтических клеток), и с их помощью можно отслеживать в динамике судьбу лейкемического клона.

Минимальной резидуальной болезнью (МРБ), или минимальной остаточной болезнью (МОБ) называют небольшую популяцию опухолевых клеток, которая не может быть зафиксирована с помощью светового микроскопа, но обнаруживается более тонкими методами исследования, выявляющими 1 лейкемическую клетку на 10^{4-6} исследуемых. По сути дела, постремиссионная терапия ОЛ (консолидация, поддерживающая терапия) направлена на лечение МРБ.

Цитогенетическая ремиссия – это полная клинико-гематологическая ремиссия, при этом методами стандартной цитогенетики не выявляются исходные аномалии кариотипа; кариотип должен быть нормальным, а число проанализированных метафаз должно составлять не менее 20. Цитогенетическая ремиссия -- новое понятие, появившееся при регулярном использовании методов цитогенетики для исследований пунктатов костного мозга в период полной ремиссии.

Цитогенетический рецидив ОЛ констатируется при наличии в пунктате костного мозга митозов с хромосомными абберациями, обнаруживается в дебюте заболевания на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

Молекулярная ремиссия – это полная клинико-гематологическая ремиссия при отсутствии исходно определявшихся методом ПЦР молекулярных маркеров ОЛ (дважды проведенный анализ). Это также новое понятие, ставшее в настоящее время ключевым. Следует отметить, что может быть достигнута цитогенетическая ремиссия, но при этом молекулярные маркеры могут еще определяться.

Молекулярный рецидив – появление исходно определявшихся молекулярных маркеров ОЛ в двух повторных анализах (проведенных с коротким интервалом времени) на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

Трансплантация костного мозга (ТКМ) -- под этим термином объединены трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга периферической крови, пуповинной (плацентарной) крови.

Важным и одним из самых точных способов оценки эффективности терапии ОЛ является построение кривых выживаемости больных, которым проводили то или иное лечение. Чаще всего оценивают общую, безрецидивную, бессобытийную выживаемость и вероятность сохранения полной ремиссии (или обратное понятие -- вероятность развития рецидива).

Общая выживаемость. Для построения кривой общей выживаемости анализируют временные параметры всех больных, включенных в

исследование. Точкой отсчета является день начала терапии. Событием считается только смерть больного от любой причины (ранняя летальность, смерть в период ремиссии от любой причины, смерть в период рецидива). Событие на кривой выживаемости графически отображается ступенькой, идущей вниз. Больных, живых во время проведения анализа, расценивают, как случай, и отмечают на кривой черточкой, т.е. цензурируют. Больных, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы. Больных, отказавшихся от лечения, цензурируют в день отказа от терапии. Больных, которым выполнялась ТКМ, цензурируют в день проведения ТКМ. Этот анализ позволяет оценить число реально оставшихся в живых больных ОМЛ на фоне проведенной терапии.

Безрецидивная выживаемость. При построении кривой безрецидивной выживаемости учитывают данные только тех больных, у которых была достигнута полная ремиссия. Точкой отсчета считается дата достижения полной ремиссии. Событиями считаются рецидив и смерть от любой причины (в период консолидации или поддерживающего лечения, от рецидива, в период ремиссии от другой причины, например, суицида). Цензурируют только тех больных, которые были живы и находились в полной ремиссии в момент проведения анализа. Больных, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы в полной ремиссии. Больных, у которых была достигнута полная ремиссия, но они отказались от лечения в ремиссии, цензурируют в день отказа от терапии. Больных, которым выполнялась ТКМ, цензурируют в день проведения ТКМ.

Вероятность сохранения полной ремиссии (обратное от вероятности развития рецидива). При построении кривой вероятности сохранения полной ремиссии учитываются данные только о тех больных, у которых достигнута полная ремиссия. При этом точкой отсчета служит дата достижения полной ремиссии. Событием считается только рецидив заболевания. Цензурируют всех больных, кто жив в полной ремиссии в момент проведения анализа. Больные, умершие в период полной ремиссии от осложнений, связанных с лечением, или от других причин, цензурируют в день смерти, как больных, находившихся в полной ремиссии. Больных, судьба которых неизвестна, цензурируют на тот момент, когда было известно, что они живы в полной ремиссии. Больных, у которых была достигнута полная ремиссия, и они отказались от лечения в период ремиссии, цензурируют в день отказа от терапии. Больные, которым выполнялась ТКМ, цензурируются на момент проведения ТКМ.

Вероятность сохранения полной ремиссии является тем показателем, который позволяет оценивать истинную противоопухолевую эффективность какой-либо терапии без учета таких субъективных моментов как выхаживание больных от осложнений, связанных с самим лечением.

Бессобытийная выживаемость. Этот показатель оценивает выживаемость всех больных, включенных в анализ, с момента начала терапии. Событием считается ранняя летальность, факт недостижения полной ремиссии через 2 месяца от начала лечения, смерть в период ремиссии от осложнений ХТ или других причин, а также рецидив заболевания. Цензурят только больных, у которых была достигнута полная ремиссия в течение первых двух курсов ХТ, и они остаются живыми, сохраняя полную ремиссию, на момент проведения анализа. Больных, которым выполнялась ТКМ, цензурят в день ее проведения.

8. Лечение больных ОМЛ в возрасте от 18--60 лет

8.1. Индукционная терапия

Индукционная ХТ должна быть начата сразу после того, как все диагностические мероприятия будут завершены, желательно, с минимальной задержкой. Данные ретроспективных исследований показали, что именно у больных моложе 60 лет отсрочка в начале лечения неблагоприятно влияет на исходы, особенно, если время от установления диагноза до начала терапии превышает 5 дней.

Тем не менее, следует подчеркнуть, что в обычной клинической практике у определенной доли больных даже молодого возраста тяжелая сопутствующая патология не позволяет выполнять адекватную цитостатическую терапию. Противопоказаниями к немедленному началу адекватной цитостатической терапии являются:

- 1) тяжелая застойная сердечная недостаточность (фракция выброса менее 50%), нестабильная стенокардия, грубые нарушения ритма и проводимости с нестабильностью гемодинамики, острый инфаркт миокарда (анамнез менее 1 месяца);
- 2) почечная недостаточность (показатель сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л (или более 200 мг/мкл); за исключением случаев, обусловленных лейкемической инфильтрацией почек);
- 3) печеночная недостаточность (за исключением случаев, обусловленных лейкемической инфильтрацией органа), острый вирусный гепатит В или С;
- 4) тяжелая пневмония (дыхательная недостаточность -- одышка более 30 ДД в мин, артериальная гипоксемия менее 80 mm Hg, при этом, следует иметь в виду, что если в течение 2--3 дней не удастся стабилизировать состояние больного, курс ХТ должен быть начат, поскольку нередко диагностируется исходное поражение легочной ткани лейкемическими клетками, и без специфической терапии шансы на излечение пневмонии чрезвычайно малы);
- 5) сепсис (при нестабильности гемодинамики); только высокая лихорадка без характерных признаков сепсиса не может служить поводом к отсрочке ХТ);
- 6) угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечный тракт, профузное маточное, кровоизлияние в головной мозг);

- 7) тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром и другие проявления продуктивной симптоматики);
- 8) физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода, кахексия (показатель общего белка ниже 35 г/л);
- 9) декомпенсированный сахарный диабет (сахар крови выше 15 ммоль/л);
- 10) неконтролируемое течение сопутствующего онкологического заболевания.

В том случае, если на момент поступления у больного было одно из вышеуказанных состояний, но его в результате интенсивного симптоматического лечения удалось купировать или взять под контроль (сепсис, пневмония, кровотечение, диабет и т.д.), то больному по истечении 3--7 дней может быть начата цитостатическая ХТ. Если в ходе симптоматического лечения сопутствующей патологии отмечается увеличение числа лейкоцитов, процентного содержания бластных клеток в периферической крови, или исходно уровень лейкоцитов составляет $100 \times 10^9/\text{л}$ и более, целесообразно к терапии осложнений добавить гидроксимочевину в дозе 100 мг/кг в день, и в случае необходимости для профилактики тумор-лизис синдрома выполнить плазмаферез.

Если состояние больного вследствие крайне тяжелых осложнений, связанных с заболеванием, или вследствие тяжелой сопутствующей патологии, не удастся стабилизировать в течение максимум 7 дней, возможно рассмотреть вопрос о паллиативном цитостатическом воздействии (например, цитарабин в малых дозах).

Стандартная индукционная химиотерапия

Первым курсом индукции, по мнению российских и международных экспертов, должно быть 7-дневное введение цитарабина в дозе 100--200 мг/м² либо 2 раза в сутки как короткая инфузия либо в виде непрерывной в/в инфузии в сочетании с 3-дневным введением антрациклинов (даунорубицина в дозе как минимум 60 мг/м², -- необходимость применения более высоких доз даунорубицина в настоящее время подвергается сомнению, или идарубицина в дозе 12 мг/м² или митоксантрона 10 мг/м²). Так называемая схема "7 + 3" в настоящее время является стандартом индукционной терапии. После применения одного такого курса удается достичь полной ремиссии у 55--65%, после двух – у 65--75% больных ОМЛ в возрасте до 60 лет. Ни один из других исследуемых режимов в настоящее время не продемонстрировал большей эффективности при сопоставимой токсичности.

Рандомизированные исследования по сравнению эффективности даунорубицина в дозе 45--60 мг/м² с другими антрациклинами, такими, как идарубицин или акларубицин или амсакрин или митоксантрон, были проведены в начале 1990-х годов. Ни в одном из этих исследований не было показано преимуществ в долгосрочных результатах альтернативных даунорубицину препаратов в эквивалентных дозах. Исследование американской группы (ECOG) по применению даунорубицина в дозе 90

мг/м², свидетельствующее в пользу высокодозного даунорубицина, с точки зрения российских и ряда европейских экспертов не должно ложиться в основу программ лечения, так как эта дозировка не имеет преимуществ перед дозой даунорубицина 60 мг/м² (по крайней мере по приводимым в исследовании долгосрочным результатам применения 90 мг/м²).

Эквивалентными нужно считать следующие разовые дозы антрациклиновых антибиотиков: даунорубин 60 мг/м², идарубин 12 мг/м², митоксантрон 10 мг/м². Амсакрин не зарегистрирован в РФ. Доксорубин (адриабластин) вообще не используют в индукции ремиссии ОМЛ.

В индукции цитарабин в высоких дозах (ВДЦ 3 г/м² 2 раза в день 1, 3, 5-й дни, или 2 г/м² 2 раза в день в 1—6-й дни) в сочетании с антрациклинами не дает долгосрочных преимуществ, может увеличивать частоту достижения полной ремиссии после первого курса, однако обладает более высокой токсичностью и, соответственно, большей вероятностью ранней летальности. Вне клинических исследований цитарабин в высоких дозах в индукционных курсах использовать *не рекомендуется*.

Попытки увеличения частоты достижения полной ремиссии путем добавления дополнительных цитотоксических препаратов к стандартному режиму ХТ (тиогуанин, этопозид, флударабин, топотекан и др.) или модуляторов механизмов множественной лекарственной резистентности не привели к успеху.

Результаты применения ростовых колониестимулирующих факторов в качестве препаратов, повышающих чувствительность лейкемических клеток к цитостатическому воздействию (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ)) – так называемого “прайминга”, крайне противоречивы: в ряде исследований получено увеличение показателей и общей и безрецидивной выживаемости -- датско-бельгийская (HOVON), швейцарская (SAKK) исследовательские группы, при этом другими исследовательскими группами показано отсутствие какого-либо влияния на долгосрочные результаты (немецкая AMLCG) или даже продемонстрировано ухудшение показателей общей выживаемости (английская MRC). Поэтому применение ГКС-Ф в рамках программы индукционной терапии остается исследовательским подходом и пока не может быть рекомендовано в рутинной практике.

Хотелось бы обратить внимание на результаты рандомизированного немецкого исследования, в котором 5 исследовательских групп рандомизировали больных на свои собственные очень разнообразные по набору, дозам цитостатическим препаратов протоколы и на одну общую стандартную ветвь (2 курса “7 + 3” с даунорубицином в дозе 60 мг/м², с последующими тремя консолидирующими курсами цитарабина в дозе 3 г/м² 2 раза в день в 1, 3, 5-й дни). Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость больных не отличалась ни в одной группе. Главным итогом этого большого исследования стало доказательство абсолютной

идентичности различных интенсивных рискадаптированных протоколов в сравнении с общей стандартной терапией.

Таким образом, индукция ремиссии при любой форме (кроме ОПЛ) острого миелоидного лейкоза должна состоять из 1 или 2 курсов ХТ (в зависимости от того, после какого курса -- 1-го или 2-го -- достигается полная ремиссия). Если полная ремиссия после двух курсов не достигнута, то констатируется первичная резистентность, и больным проводят терапию по программам лечения рефрактерных форм лейкемии. Сразу же необходимо подчеркнуть, что недостижение полной ремиссии после первого индукционного курса является достоверным фактором плохого долгосрочного прогноза ОМЛ, поэтому уже сразу после первого курса (при условии адекватности доз и длительности цитостатического воздействия) больные должны рассматриваться в качестве потенциальных кандидатов для выполнения трансплантации аллогенного костного мозга.

Если полная ремиссия не получена после первого индукционного курса “7 + 3”, то выбор второго индукционного курса может быть определен в зависимости от клинической ситуации, исходя из трех вариантов: 1) повторение курса, аналогичного первому; 2) изменение интенсивности химиотерапевтического воздействия -- выполнение высокодозного курса; 3) проведение курса цитарабином в малых дозах.

Как уже подчеркивалось, сравнительный анализ пяти различных протоколов со стандартной программой, состоящей из двух “7 + 3” с последующими тремя курсами высокодозной консолидации, показал абсолютную равнозначность используемых подходов. В связи с этим представляется разумным рекомендовать повторение программы “7 + 3” с даунорубицином 60 мг/м^2 (самое главное -- соблюдать принцип дозирования препаратов на площадь поверхности тела больного). Исключением из этой рекомендации может быть ОМЛ, при котором после первого курса индукции либо не произошло уменьшения процента бластных клеток в костном мозге более чем на 50%, либо отмечена прогрессия заболевания (увеличился процент бластных клеток, появились отсутствующие ранее экстрамедуллярные очаги). В этой ситуации вторым индукционным курсом целесообразно признать курс с цитарабином в высоких дозах в сочетании с новыми антрациклиновыми антибиотиками.

Также целесообразно иметь в виду, что при развитии у больного после первого индукционного курса жизнеугрожающих осложнений, потребовавших реанимационных мероприятий (септический шок, инфаркт миокарда, миокардит и др), или активного аспергиллеза, интенсивная индукционная/консолидирующая может быть временно заменена курсами цитарабином в малых дозах {С3}, особенно у больных, которым в дебюте заболевания была определена благоприятная цитогенетическая группа. Могут быть выполнены 1--2 курса малых доз цитарабина (МДЦ), и после купирования всех осложнений целесообразно вернуться к высокодозной консолидации и выполнить минимум 2 курса высокодозной консолидации (ВДЦ). МДЦ могут остаться основной терапией в течение 3 лет только у

больных острым эритромиелозом (М6-вариант) и мегакариобластным (М7-вариант) {С3}.

Для крупных Федеральных и Региональных гематологических центров, где осуществляются цитогенетические и молекулярные исследования, больные могут быть стратифицированы в разные группы молекулярно-цитогенетического риска и программы индукционной терапии могут варьировать в зависимости от задач, которые решает центр.

Варианты индукционного лечения, используемые различными исследовательскими группами, представлены в **табл. 8**. Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что добавление к цитарабину и антракциклинам дополнительных цитостатических препаратов не влияет на долгосрочные результаты лечения.

Таблица 8. Варианты индукционных курсов

Программа индукции	Препарат
7+3(1)	Цитарабин 100 мг/м ² в/в 2 раза в сутки в 1--7-й дни <ul style="list-style-type: none"> • даунорубицин 60 мг/м² в/в 1 раз в день в 1--3-й дни или • митоксантрон 10 мг/м² в/в 1 раз в день в 1--3-й дни или • идарубицин 12 мг/м² в/в 1 раз в день в 1--3-й дни
7+3 (2)	Цитарабин 200 мг/м ² в/в круглосуточно, в 1--7-й дни <ul style="list-style-type: none"> • даунорубицин 60 мг/м² в/в 1 раз в день в 3--5-й дни или • митоксантрон 10 мг/м² в/в 1 раз в день в 3--5-й дни или • идарубицин 12 мг/м² в/в 1 раз в день в 3--5-й дни
7+3 + VP-16	Цитарабин 100 мг/м ² в/в 2 раза в сутки в 1--7-й дни Даунорубицин 45 мг/м ² в/в 1 раз в день в 1--3-й дни Этопозид 120 мг/м ² в/в 1 раз в день в 17--21-й дни
ADE	Цитарабин 100 мг/м ² в/в 2 раза в сутки 1-10 дни Даунорубицин 50 мг/м ² в/в 1 раз в день 1-3 дни Этопозид 100 мг/м ² в/в 1 раз в день 1-5 дни
7 + 3 + 7	Цитарабин 100 мг/м ² в/в 2 раза в день в 1--7-й дни Даунорубицин 45 мг/м ² в/в 1 раз в день в 1--3-й дни Этопозид 75 мг/м ² в/в 1 раз в день в 1--7-й дни
ICE	Идарубицин 12 мг/м ² в/в 1 раз в день в 1, 3, 5-й дни Цитарабин 100 мг/м ² в/в 24-часовая инфузия в 1--7-й дни Этопозид 100 мг/м ² в/в 1 раз в день в 1--3-й дни
IVA (1)	Идарубицин 12 мг/м ² в/в 1 раз в день во 2, 4, 6-й дни Этопозид 100 мг/м ² в/в 1 раз в день в 3--7-й дни Цитарабин 100 мг/м ² в/в 24-часовая инфузия в 1--7-й дни
IVA (2)	Идарубицин 12 мг/м ² в/в 1 раз в день во 2, 4-й дни Этопозид 100 мг/м ² в/в 1 раз в день во 2--6-й дни Цитарабин 100 мг/м ² в/в 24-часовая инфузия в 1--6-й дни
MAV	Митоксантрон 10 мг/м ² в/в 1 раз в день в 4--8-й дни

	Цитарабин 100 мг/м ² в/в 24-часовая инфузия в 1--8-й дни Этопозид 100 мг/м ² в/в 1 раз в день в 4--8-й дни
FLAG-IDA	Г-КСФ 5 мкг/кг со дня 0 – до выхода из цитопении Флюдарабин 30 мг/м ² 30-минутная инфузия в 1--4-й дни Цитарабин 1000 мг/м ² в/в 4-часовая инфузия после флюдарабина в 1--4-й дни Идарубицин 8 мг/м ² в/в 1 раз в день в 1, 3-й дни
HidAC-3-7	Цитарабин 3 г/м ² в/в 2 раза в сутки в 1, 3, 5, 7-й дни Даунорубицин 45 мг/м ² в/в 1 раз в день в 1--3-й дни Этопозид 75 мг/м ² в/в 1 раз в день в 1--7-й дни

Профилактика нейролейкемии

Европейские исследователи полагают, что не существует в настоящее время показаний для интратекальной профилактики развития нейролейкемии у больных без неврологической симптоматики, хотя она может проводиться в особых ситуациях, например, при гиперлейкоцитозе. Длительный опыт российских исследователей позволяет нам рекомендовать профилактику нейролейкемии с помощью интратекальных введений при миеломонобластном (M4) и монобластном (M5) варианте ОМЛ, при лейкоцитозе свыше $30 \times 10^9/\text{л}$, при всех формах ОМЛ, при которых диагностируют экстрамедуллярные образования {СЗ}.

8.2. Постремиссионная терапия

Существует несколько подходов к постремиссионной терапии ОМЛ: традиционная высокодозная ХТ, длительная поддерживающая ХТ, выполнение аутологичной или аллогенной ТКМ.

Высокодозные курсы консолидации

Исследование, выполненное американской исследовательской группой CALGB продемонстрировало преимущество 4 курсов цитарабином в высоких дозах (3 г/м^2 каждые 12 ч в 1, 3 и 5-й дни) по сравнению с курсами цитарабином в меньших дозах (400 мг/м^2 на постоянной в/в инфузии в 1--5-й дни) или стандартными дозами (100 мг/м^2 на постоянной в/в инфузии в 1--5-й дни). Этот положительный эффект интенсификации дозы цитарабина, однако же не распространялся на больных с нормальным кариотипом и неблагоприятными цитогенетическими аномалиями. Открытыми остаются вопросы по дозам, схемам введения, количеству циклов и роли сочетания ВДЦ с другими препаратами. Вновь, возвращаясь к немецкому рандомизированному исследованию пяти различных протоколов, хотелось бы подчеркнуть, что не было получено преимуществ ни по одному показателю при использовании цитарабина в разных высоких дозах в сочетании с каким-либо препаратом, с применением эффекта «тайминга» и «прайминга», по сравнению с тремя курсами консолидации ВДЦ.

В связи с этим оптимальным представляется у больных ОМЛ в возрасте моложе 60 лет после 1--2 курсов индукции выполнить 2 (минимум) - 3 курса консолидации ВДЦ (унифицированный протокол лечения ОМЛ). Если по организационным причинам у гематологического центра нет возможности выполнить высокодозную консолидацию, как дополнительный вариант может рассматриваться выполнение еще двух курсов 7+3 с идарубицином или митоксантроном в индукционных дозах {С2}. Курсы консолидирующей терапии представлены в **табл. 9**.

Таблица 9. Курсы консолидации, используемые разными исследовательскими группами

Программа консолидации	Препарат
HD-ARA-C	Цитарабин 3 г/м ² 2 раза в день в 1, 3, 5-й дни
MidAC	Цитарабин 1 г/м ² в/в 2 раза в день в 1--3-й дни Митоксантрон 10 мг/м ² в/в 1 раз в день в 1--5-й дни
HAM (1)	Цитарабин 3 г/м ² в/в 2 раза в день в 1--3-й дни Митоксантрон 10 мг/м ² в/в 1 раз в день в 3--5-й дни
HAM (2)	Цитарабин 3 г/м ² в/в 3-часовая инфузия 1 раз в день в 1--3-й дни Митоксантрон 12 мг/м ² в/в 1 раз в день во 2 и 3-й дни
A-HAM	Цитарабин 1 г/м ² в/в 1 раз в день 12-часовая инфузия в 1--3-й дни Митоксантрон 12 мг/м ² в/в 1 раз в день в 2--3-й дни АТРА 45 мг/м ² 3-5 дни, затем 15 мг/м ² в 6--28-й дни
ID-Ara-C/DNR	Цитарабин 3 г/м ² в/в 2 раза в день 2-часовая инфузия 1-4 дни Даунорубицин 45 мг/м ² в/в 1 раз в день в 3--5-й дни
HAD	Цитарабин 3 г/м ² в/в 2 раза в день 2-часовая инфузия в 1--5-й дни Даунорубицин 45 мг/м ² в/в 1 раз в день в 3--5-й дни
H-MAC	Цитарабин 3 г/м ² в/в 2-часовая инфузия 2 раза в сутки в 1--6-й дни Митоксантрон 10 мг/м ² в/в 1 раз в день в 4--6-й дни
I-MAC	Цитарабин 1 г/м ² в/в 2-часовая инфузия 2 раза в сутки в 1--6-й дни Митоксантрон 10 мг/м ² в/в 1 раз в день в 4--6-й дни

Поддерживающая терапия

Обычно международные эксперты указывают, что поддерживающая терапия не назначается больным вне клинических испытаний. Тем не менее, итоги немецких (AMLCG) и результаты российских исследований (ОМЛ-06.06) свидетельствуют о преимуществах поддерживающей терапии.

Российские эксперты считают, что поддерживающая терапия может быть рекомендована {B2} и должна выполняться в течение как минимум одного года от начала лечения (4 курса индукции/консолидации и 6 курсов поддерживающей терапии) или в течение 2 лет от начала терапии (4 курса индукции/консолидации и 9-12 курсов поддерживающей терапии). Более

продолжительное воздействие не имеет преимуществ. Длительность поддерживающего лечения увеличивается до 3 лет лишь у больных, которым проводят курсы цитарабина в малых дозах. Особое значение поддерживающая терапия имеет у больных в возрасте старше 60 лет. Курсы поддерживающей терапии представлены в **табл. 10**.

Таблица 10. Курсы поддерживающего лечения

Программа	Препарат
5 + 6-МП (2)	Цитарабин 100 мг/м ² в/в 2 раза в день в 1--5-й дни, или 50 мг/м ² подкожно 2 раза в день в 1--5-й дни 6-Меркаптопурин 60 мг/м ² в сутки в 2 приема внутрь в 1--5-й дни
5 + ЦФ (1)	Цитарабин 100 мг/м ² в/в 2 раза в день в 1--5-й дни, или 100 мг/м ² подкожно 2 раза в день в 1--5-й дни Циклофосфан 1000 мг/м ² в 3-й день
5 + ЦФ (2)	Цитарабин 100 мг/м ² в/в 2 раза в день в 1--5-й дни, или 50 мг/м ² подкожно 2 раза в день в 1--5-й дни Циклофосфан 650 мг/м ² в 1-й день
5 + 6-МП (1)	Цитарабин 100 мг/м ² в/в 2 раза в день в 1--5-й дни, или 100 мг/м ² подкожно 2 раза в день в 1--5-й дни 6-Меркаптопурин 60 мг/м ² в сутки в 2 приема внутрь в 1--5-й дни

Трансплантация аутологичных стволовых гемопоэтических клеток

Трансплантация аутологичных стволовых гемопоэтических клеток/костного мозга (ауто-ТСКГ/ауто-ТКМ) является альтернативным подходом на этапе постремиссионной терапии у больных из группы благоприятного и промежуточного цитогенетического риска, тогда как она не может быть рекомендована больным из группы высокого риска. Ауто-ТКМ выполняется после завершения индукции/консолидации при отсутствии признаков персистирования МРБ. Однако следует помнить, что результаты ауто-ТКМ схожи с таковыми при использовании поддерживающей ХТ, и какого-либо ее преимущества показано не было.

Ауто-ТКМ не может быть рекомендована больным, у которых исходно не была определена группа риска по международным критериям и, соответственно, не выполняется мониторинг МРБ, а также тем больным, кому в период индукционного и консолидирующего лечения были редуцированы дозы цитостатических препаратов и длительность курсов (неадекватная предлеченность).

Трансплантация аллогенного костного мозга

Трансплантация аллогенного костного мозга или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТКМ/алло-ТГСК) в постремиссионной терапии ассоциирована с самым низким риском развития рецидива. Это обусловлено в основном развитием феномена «трансплантат

против лейкоза». Однако же преимущества алло-ТКМ ограничены летальностью, связанной с самой процедурой трансплантации. Метаанализ клинических исследований продемонстрировал преимущество алло-ТКМ в сравнении с просто консолидирующими курсами для больных промежуточного и высокого риска в первой полной ремиссии. Также значимость выполнения алло-ТКМ в 1ПР была убедительно доказана в рамках и шведского популяционного исследования, которое продемонстрировало статистически значимое увеличение выживаемости больных ОМЛ в том регионе, где доля реализованных алло-ТКМ составила 47% в сравнении с 23% в других областях.

Летальность, связанная с трансплантацией, может варьировать от 15 до 50%. Шкалы коморбидности, такие как НСТ-СІ, являются важным подспорьем при выборе, как соблюсти баланс между увеличением показателей общей выживаемости и смертностью, связанной с трансплантацией. Более того, шкала, изначально созданная для больных ХМЛ, включающая возраст больного, стадию заболевания, время от установления диагноза до трансплантации, тип донора и пол донора и реципиента, имеет высокую предсказательную ценность для смертности, связанной с трансплантацией, общей и безрецидивной выживаемости и у больных ОМЛ. Другие факторы риска включают инфицирование гепатитами, ЦМВ-статус донора и реципиента, генетические особенности (SNP, гены рецепторов цитокинов, микросателлиты цитокинов, и гены, ассоциированные с врожденным иммунитетом). Таким образом, в каждом конкретном случае необходимо оценивать риск течения самого заболевания и риск последствий трансплантации в каждом случае.

9. Постремиссионная терапия согласно цитогенетическому и молекулярному рискам

Отнесение больных ОМЛ к той или иной группе риска является основанием для определения терапевтической тактики, особенно -- необходимости выполнения алло-ТКМ. К сожалению, как это отмечалось ранее, при самых оптимистичных оценках лишь половине больных ОМЛ в РФ выполняются цитогенетическое и молекулярное исследования. В связи с этим в РФ формируется группа больных, которым невозможно установить группу риска исходя из международных рекомендаций.

В связи с этим считаем целесообразным всем больным, которым не выполнены молекулярно-генетические исследования на момент установления диагноза, рекомендовать выполнение алло-ТКМ в период первой полной ремиссии, особенно если есть родственные доноры и, естественно, с учетом трансплантационных рисков.

9.1. ОМЛ из группы благоприятного риска

Постремиссионная терапия с повторяющимися курсами ВДЦ (3 г/м² каждые 12 ч в 1, 3 и 5-й дни) -- минимум 2 курса -- считается оптимальным вариантом в терапии больных в возрасте до 60 лет из группы благоприятного

прогноза, а также для больных ОМЛ с мутированным *NPM1* без *FLT3-ITD* или с мутированным *CEBPA*. У этих больных большинством исследований не было показано преимуществ использования ауто- или алло-ТКМ в период первой полной ремиссии.

Тем не менее, существуют формы ОМЛ с *inv16* и транслокацией *t(8;21)* отличающиеся значительно худшим прогнозом: например, ОМЛ с *t(8;21)* и лейкоцитозом выше $20 \times 10^9/\text{л}$, ОМЛ у больных в возрасте старше 35 лет, ОМЛ с *t(8;21)* и с *inv16* и мутациями *KIT* или персистенцией МРБ, для которых алло-ТКМ является оптимальным вариантом, особенно для больных с низким трансплантационным риском (например, с риском по шкале European Bone Marrow Transplant, EBMT = 0--1, ЦМВ-негативным серостатусом, без сопутствующих коморбидностей). Эти рекомендации относятся и к больным ОМЛ с нормальным кариотипом и благоприятным молекулярным профилем, но с гиперлейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.

Таким образом, в целом, больные с благоприятным риском ОМЛ в период первой полной ремиссии обычно не являются кандидатами для выполнения ТКМ, за исключением ранее оговоренных случаев.

9.2. ОМЛ из группы промежуточного риска

Для больных из группы промежуточного риска, повторяющиеся курсы ВДЦ (3--4 цикла; 3 г/м^2 каждые 12 ч в 1, 3 и 5-й дни) широко используются многими группами. Однако итоги большинства этих исследований остаются не впечатляющими.

Существует все возрастающее число доказательств тому, что алло-ТКМ является показанием для больных из группы промежуточного риска, больных с нормальным кариотипом и неблагоприятными молекулярными маркерами в первой полной ремиссии. Преимущество алло-ТКМ особенно очевидно для больных с низким или промежуточным трансплантационным риском. В частности, хотя доказательства из проспективных рандомизированных исследований не получены, для больных с *FLT3-ITD* алло-ТКМ следует рассматривать как обязательный этап лечения.

9.3. ОМЛ из группы неблагоприятного риска

Эта категория ОМЛ характеризуется значительно меньшим процентом достижения полной ремиссии и, соответственно, большим числом рефрактерных форм ОМЛ. При этом даже в случае достижения первой полной ремиссии, ее продолжительность невелика, и никакой вариант консолидирующей ХТ не изменяет крайне плохие долгосрочные результаты лечения. Абсолютно консолидированное мнение международных и российских экспертов состоит в том, что как можно более ранняя алло-ТКМ от совместимого донора, родственного или неродственного, в настоящее время является терапией выбора для больных из группы неблагоприятного риска в первой ПР. Исходы алло-ТКМ от полностью совместимого неродственного донора идентичны таковым от родственного донора. Именно

алло-ТКМ позволяет статистически значимо улучшить долгосрочные результаты (общую и безрецидивную выживаемость).

Именно для этой группы больных крайне важно соблюдать рекомендации по HLA-типированию пациента до начала первого индукционного курса, а после достижения первой полной ремиссии -- начало поиска потенциальных доноров.

10. Интегрированные рискадаптированные показания к выполнению трансплантации аллогенного костного мозга у больных ОМЛ в первой полной ремиссии

Как ранее уже подчеркивалось, в РФ большинству больных ОМЛ не выполняются цитогенетические и молекулярные исследования, которые позволяют стратифицировать больных по группам риска. В связи с этим группа российских экспертов полагает, алло-ТКМ показана всем больным ОМЛ в первой полной ремиссии в возрасте моложе 60 лет, кому не выполнены молекулярно-генетические исследования, естественно, с учетом трансплантационных рисков и коморбидностей. Если цитогенетические и молекулярные исследования были выполнены, то показания к выполнению алло-ТКМ в первой полной ремиссии ОМЛ рассматриваются в рамках международных критериев (табл. 11).

Таблица 11. Синтетические показания к алло-ТКМ в первой полной ремиссии ОМЛ в зависимости от молекулярно-генетических, клинических характеристик ОМЛ и риска трансплантационной летальности (с модификациями из J. Cornelissen et al. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012; 9(10): 579--90)

Группа интегрированного риска	Определение группы риска	Риск развития рецидива в зависимости от выполнения		Бальная оценка прогноза летальности, не связанной с рецидивом, которая позволяет считать алло-ТКМ предпочтительным вариантом консолидации		
		ХТ или ауто-ТКМ, %	алло-ТКМ, %	шкала EBMT	шкала HCT-CI	риск смерти, не связанный с рецидивом, %
Благоприятный	<ul style="list-style-type: none"> • t(8;21) и л. $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ • inv16; t(16;16) до 35 лет • мутация <i>CEBPA</i> (2-аллельная) • мутация <i>NPM</i> без <i>FLT3-ITD</i> мутаций • ПР после 1-го 	35--40	15--20	≤ 1	<1	10--15

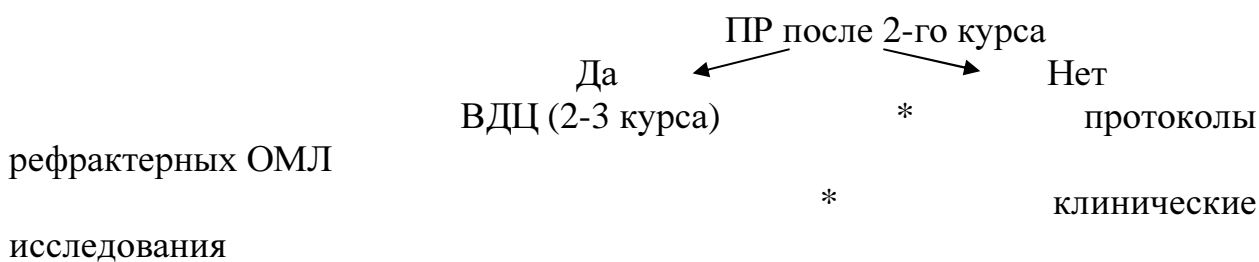
	курса индукции • Отсутствие МРБ					
Промежуточный	• t(8;21) и л. > 20 x 10 ⁹ /л • Нормальный кариотип (или потеря только X, или только Y) с л. ≤100 x 10 ⁹ /л и при достижении ПР после 1-го курса	50--55	20--25	≤2	≤ 2	< 20--25
Плохой	• Недостижение ПР после 1-го курса у больных из групп благоприятного и промежуточного риска • Нормальный кариотип и л. >100 x 10 ⁹ /л • Аномальный кариотип, неотмеченный в группе промежуточного и очень плохого прогноза	70--80	30--40	≤ 3--4	≤ 3--4	< 30
Очень плохой	Моносомный кариотип Аномалии 3q26 Гиперэкспрессия Evi-1	>90	40--50	≤ 5	≤ 5	< 40

Представленная в **табл. 11** информация, может служить подсказкой в принятии решения о выполнении ТКМ у больного ОМЛ в первой полной ремиссии. Например, если у больного, отнесенного к благоприятной группе риска, вероятность рецидива на ХТ составляет 35--40%, а при выполнении алло-ТКМ суммированный риск рецидива 15--20% и риск летальности от ТКМ 10--15% составляет те же 35%, то в описываемой ситуации в первой полной ремиссии алло-ТКМ не рекомендуется. Если же риск развития рецидива превышает на ХТ интегрированные риски после алло-ТКМ, то решение принимается в пользу ТКМ.

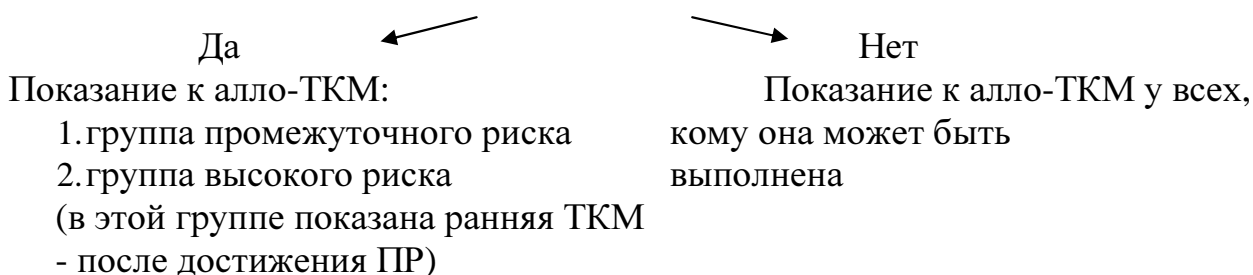
Интегрированные риски, связанные с трансплантационной летальностью приведены в **табл. 12**.

ВДЦ (2-3 курса)

клеток тот же → НАМ)



Молекулярно-генетическое исследование до начала лечения выполнено



ТКМ не может быть выполнена

↓

Поддерживающая терапия выполняется в течение как минимум одного года от начала лечения (4 курса индукция/консолидации и 6 курсов поддерживающей терапии) или в течение 2 лет от начала терапии (4 курса индукция/консолидации и 9--12 курсов поддерживающей терапии).

12. Первичная рефрактерность

Первично-рефрактерным ОМЛ считают в тех случаях, когда полная ремиссия не получена после двух индукционных курсов. Однако многие исследования продемонстрировали, что отсутствие эффекта после первого индукционного курса, является главным неблагоприятным прогностическим фактором, и стандартная ХТ не дает шансов выздороветь. Поэтому для таких больных алло-ТКМ в первой полной ремиссии, хотя и полученной после второго или третьего индукционного курса, является единственным шансом на долгосрочную выживаемость. Ретроспективные исследования показывают, что и в этих случаях высока частота развития рецидивов и значимый процент летальности, связанный с алло-ТКМ, что определяет лишь 20--30% вероятность длительной выживаемости.

Больные, у которых не достигнута ремиссия после нескольких линий индукционной терапии, не являются кандидатами для ТКМ, и должны включаться в клинические исследования по изучению новых лекарственных препаратов.

Чтобы улучшить результаты ТКМ у больных с рефрактерными ОМЛ, исследуют новые режимы кондиционирования. Одним вполне оптимистичным подходом, оцененным в многоцентровом исследовании, является последовательная стратегия применения интенсивной ХТ и через 3

дня -- режима кондиционирования пониженной интенсивности с последующей алло-ТКМ (так называемый, протокол FLAMSA-RIC) и в дальнейшем -- профилактическое использование трансфузий донорских лимфоцитов и/или терапия гипометилирующими препаратами (азациитидином, децитабином). Условием успеха в этих ситуациях является быстрый подбор совместимого донора.

Терапия цитарабином в высоких дозах (если его не применяли в первой линии индукции) в сочетании с антрациклинами может рассматриваться в качестве индукции ремиссии перед алло-ТКМ. Высокодозная ХТ может использоваться у больных без высокого риска ожидаемой избыточной токсичности, даже если нет возможности выполнить алло-ТКМ. В ряде случаев как вторая линия терапии ОМЛ при первичной резистентности может быть использована неинтенсивная терапия цитарабином в малых дозах: 1) у тех больных, у которых в связи с коморбидностью невозможно использовать высокодозный подход; 2) у больных острым эритробластным и мегакариобластным лейкозами при недостижении полной ремиссии на стандартных курсах {С3}. Возможные программы ХТ перечислены в разделе «Лечение рецидивов».

13. Лечение больных ОМЛ старшей возрастной группы

ОМЛ -- заболевание преимущественно пожилых людей. В 2012 г. в России 59% больных ОМЛ были старше 55 лет, а пик заболеваемости пришелся на возраст от 75 до 79 лет. Прогноз ОМЛ прогрессивно ухудшается с возрастом. После 55--60 лет меняется биология заболевания: увеличивается частота случаев с неблагоприятным кариотипом, с экспрессией генов множественной лекарственной резистентности и предшествующими нарушениями гемопоэза, прежде всего МДС. Долгосрочная выживаемость для больных старше 60 лет не превышает 5--7%.

Выделяют три основных «технологии» лечения ОМЛ у пожилых больных. Первый подход – это интенсивная ХТ, подобная таковой у молодых, представляющая собой в большинстве случаев сочетание цитарабина с антрациклинами и направленную на достижение ПР. Алло-ТГСК является оптимальной постремиссионной опцией в рамках этой концепции. Второй подход – это низкоинтенсивная терапия, в частности применение низкодозного цитарабина и гипометилирующих агентов (азациитидин, децитабин). Цель в данном случае заключается в сдерживании опухолевого процесса без попытки излечения. Достижение ПР в этой модели не является обязательным. Третий выбор – симптоматическая (сопроводительная) терапия, направленная на уменьшение клинической симптоматики и улучшение качества жизни.

13.1. Варианты интенсивной химиотерапии пожилых больных ОМЛ

В качестве кандидатов для интенсивного лечения могут рассматриваться больные в возрасте 60--75 лет. Сопутствующими заболеваниями, препятствующими проведению интенсивной ХТ, являются

сердечная недостаточность с фракцией выброса $\leq 50\%$; заболевания легких с диффузионной способностью по СО $\leq 65\%$, с одышкой в покое или с необходимостью в оксигенотерапии; заболевания почек, требующие проведение гемодиализа; цирроз печени класса В или С по Чайлду--Пью и острый вирусный гепатит. Активные неконтролируемые инфекции и злокачественные опухоли, плохой соматический статус по шкале ECOG ≥ 3 баллов, коррелируют с чрезмерной индукционной летальностью. Кроме того, психические заболевания, требующие госпитализации и когнитивные нарушения, затрудняющие контакт между пациентом и медицинским персоналом, также рассматриваются в качестве противопоказаний.

Индукционная терапия

Таким образом, для больных 60--75 лет с хорошим соматическим статусом и без существенных коморбидностей, оптимальным вариантом является проведение стандартной индукции, которая позволяет рассчитывать на достижение ПР в более, чем 45--60% случаев при риске токсической смерти в пределах 10--15%. Как и в случае молодых пациентов, оптимальная индукционная терапия представляет собой стандартную комбинацию по типу «3+7». Выбор конкретного антрациклина (даунорубин, идарубин или митоксантрон) существенно не влияет на конечные результаты.

Оптимальная доза антрациклинов обсуждается. Стандартной считается доза даунорубина 45 мг/м^2 . В исследованиях Германской группы по ОМЛ (AMLCG) на протяжении 15 лет использовался даунорубин в дозе 60 мг/м^2 с вполне приемлемой токсичностью. В протоколе NOVON-SAKK выполнено рандомизированное сравнение двух доз даунорубина в индукции «3+7» – 90 мг/м^2 против 45 мг/м^2 . В промежуточной группе больных 60--65 лет увеличение частоты ПР (73% против 51%) привело у улучшению 2-летней БСВ (29% против 14%; $p = 0,002$) и ОВ (38% против 23%; $p < 0,001$). Для пациентов старше 65 лет улучшения не произошло. В исследовании ALFA-9801 не выявлено разницы между тремя дозовыми режимами применения отдельных антрациклинов, включая даунорубин 80 мг/м^2 в 1—3-й день, идарубин 12 мг/м^2 в 1—3-й день и идарубин 12 мг/м^2 в 1—4-й день.

Эффективность индукционной терапии зависит от цитогенетической группы риска. Для пожилых пациентов с неблагоприятным кариотипом вероятность достижения ПР на «классической» ХТ не превышает 30%. В подобной ситуации даже для соматически сохраненных больных следует рассматривать варианты низкоинтенсивного лечения. Таким образом, исследование кариотипа является обязательным. Отсрочка в начале терапии не является столь критичной для пожилых больных ОМЛ и позволяет выполнить все диагностические мероприятия и индивидуализировать лечение.

Постремиссионная терапия

Данные, которые могли бы помочь в выборе оптимальной постремиссионной терапии, носят ограниченный характер. В английском исследовании MRC AML-11, как четыре, так и один цикл постремиссионной

терапии средней интенсивности продемонстрировали сходные показатели выживаемости. В сравнительном исследовании американской группой CALGB не выявлено различий в эффективности двух циклов относительно интенсивной (цитарабин 500 мг/м² *per* каждые 12 ч в 1—3-й дни; митоксантрон 5 мг/м² каждые 12 ч в 1—3-й дни) и четырех менее интенсивных циклов (цитарабин 100 мг/м² в виде постоянной в/в инфузии в 1—5-й дни).

В ходе выполнения протокола немецкой группы AMLCG 92 было установлено, что длительность ремиссии у больных старшей возрастной группы была продолжительнее в случае применения миелосупрессивной поддерживающей терапии (цитарабин 100 мг/м² каждые 12 ч в 1--10-й дни + антрациклин или тиогуанин; каждые 4 недели) в сравнении с одним курсом S-НАМ (цитарабин 500 мг/м² каждые 12 ч в 1, 2, 8 и 9-й дни). Во французском исследовании ALFA 9803 доказано преимущество в отношении БРВ и ОВ шести циклов консолидации «1+5» по сравнению с одним циклом «4+7». Несмотря на большую продолжительность лечения, на первой ветви требовалось меньше дней госпитализации и потребности в гемотрансфузиях.

В исследовании немецкой группы AMLSG HD98B, наоборот, короткая высокодозная консолидация (идарубицин 12 мг/м² в 1 и 3-й дни; этопозид 100 мг/м² в 1--5-й дни) продемонстрировала лучшие результаты в сравнении с поддерживающей терапией в течение 12 мес (идарубицин 5 мг *per os* в 1, 4, 7, 10 и 13-й дни; этопозид 100 мг *per os* в 1 и 13-й дни; каждые 4 недели). Возможно, имеет значение длительность самой поддерживающей терапии: не 1 год, а 3 года -- как в исследовании другой немецкой группы.

Алло-ТКМ с режимом пониженной интенсивности

Алло-ТКМ у пожилых больных является активным полем для исследований. Немиелоаблативные режимы позволили снизить риск смерти, связанный с трансплантацией. Количество выполненных операций у пожилых больных постепенно растет во всем мире. В частности, японские исследователи представили данные по 6,5 тыс. взрослым больным ОМЛ, которым выполнили алло-ТКМ. Со временем, пропорция больных старше 60 лет выросла с 1% в 1990-х годах до 11% в 2000-х. Доля трансплантаций со сниженной интенсивностью выросла с 50 до 75%. Несмотря на все риски, через 3 года были живы 60% пожилых больных, которым алло-ТКМ была выполнена в ПР. Исследователи из Гарвардской группы продемонстрировали для больных 70 лет и старше ОВ за 12 мес на уровне 55% и токсическую летальность -- 5,5%.

13.2. Низкоинтенсивная терапия для пожилых больных ОМЛ

Возможность проведения низкоинтенсивной терапии следует рассматривать в качестве выбора для больных старше 75 лет. Кандидатами для нее также являются больные в возрасте от 60 до 75 лет с плохим соматическим статусом, наличием коморбидностей или дисфункцией органов.

Низкие дозы цитарабина

В сравнительном исследовании Национального исследовательского онкологического института Великобритании AML-14 низкодозный цитарабин (20 мг 2 раза в день подкожно в течение 10 дней) продемонстрировал преимущество по сравнению с гидроксимочевинной. Частота ПР составила 18% против 1% ($p = 0,0006$). Медиана ОВ для больных, достигших ПР составила 575 дней против 66 вне ремиссии. Смертность за первые 30 дней на обоих руках была идентичной -- 26%. Низкодозный цитарабин не имеет преимуществ по сравнению с симптоматическим лечением у больных неблагоприятной цитогенетической группы. Эффективность низкодозного цитарабина, по крайней мере, у больных в возрасте 70 лет и старше, можно повысить с помощью пролонгированного использования. В большинстве публикаций препарат назначался в виде циклов по 7--14 дней. В исследование ГНЦ, инициированном в 2002 г., с помощью низкодозного цитарабина (10 мг/м² 2 раза в сутки подкожно в течение 21--28 дней) было пролечено 20 больных ОМЛ старше 60 лет. Медиана продолжительности циклов терапии составила 22 дня (разброс 13--28 дней) на цикл. В целом ремиссия была получена у 9 (75%) из 12 больных 70 лет и старше, а медиана продолжительности ремиссии составила 14 мес.

Гипометилирующие агенты

Стандартной и самой часто используемой в настоящее время низкоинтенсивной опцией для лечения пожилых больных ОМЛ и МДС высокого риска в США и странах Евросоюза стали гипометилирующие агенты (азациитидин, децитабин).

Доказательства эффективности азациитидина были получены в результате проведения двух контролируемых исследований III фазы CALGB 9221 и AZA-001. В регистрационное исследование AZA-001 были включены 358 больных МДС высокого риска, включая 113 – с бластозом костного мозга от 20 до 30% (ОМЛ по классификации ВОЗ 3-я и 4-я редакции). Из 113 больных ОМЛ 55 были рандомизированы на терапию азациитидином (75 мг/м² подкожно в 1--7-й дни; каждые 28 дней) и 58 – на один из трех методов традиционного лечения по выбору врача (сопроводительная терапия – 25, низкодозный цитарабин – 18, схема «3+7» – 10). Ключевым выводом стало значимое улучшение ОВ больных в группе азациитидина: медиана 24,5 мес против 16 мес ($p = 0,004$); 2-летняя ОВ 50,2% против 15,9% ($p = 0,0007$). Доказательная база AZA-001 позволила в обновленных рекомендациях NCCN рассматривать азациитидин в качестве приоритетного метода лечения (категория доказательности 1) МДС высокого риска и ОМЛ с бластозом 20--30%. В ряде недавних публикациях показана сходная эффективность в лечении пожилых больных ОМЛ с бластозом и более 30%.

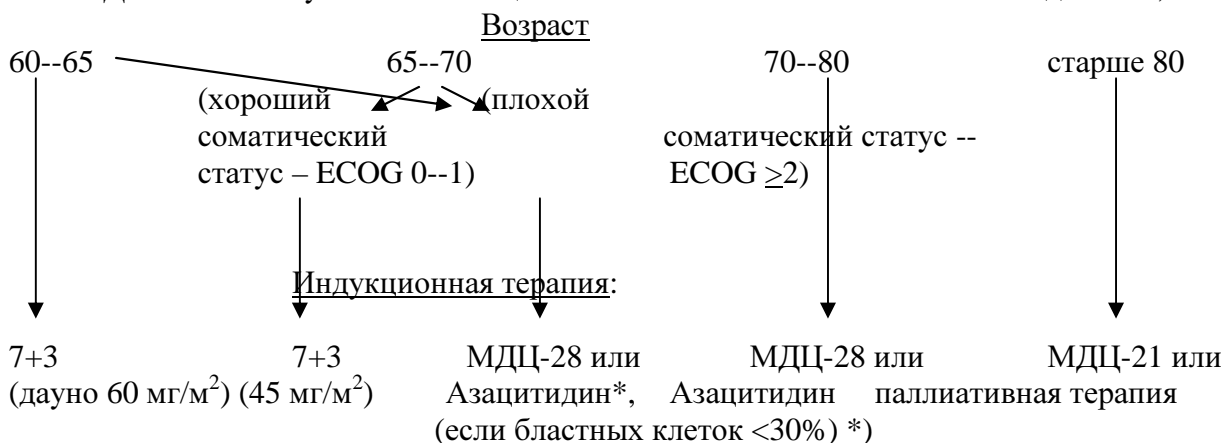
В исследование III фазы DACO-016 в период с 01.2006 г. по 04. 2009 г. были включены 485 больных первичным или вторичным ОМЛ в возрасте 65 лет и старше получать децитабин или традиционную терапию по выбору врача: 242 -- децитабин (20 мг/м² в/в в 1--5-й дни каждые 4 недели); 215 – цитарабина (20 мг/м² подкожно в 1--10-й дни каждые 4 недели) и 28 – лучшую сопроводительную терапию. Включались пациенты с бластозом \geq

20%, в том числе 206 с бластозом > 50%. Частота ПР/ПРН составила 17,8% в группе децитабина в сравнении с 7,8% на традиционной терапии ($p = 0,001$). В первой контрольной точке исследования (10.2009) не было получено различий в показателях выживаемости ($p = 0,11$), однако, небольшое преимущество было документировано во второй точке (10.2010): медиана ОВ 7,7 мес против 5 мес ($p = 0,034$).

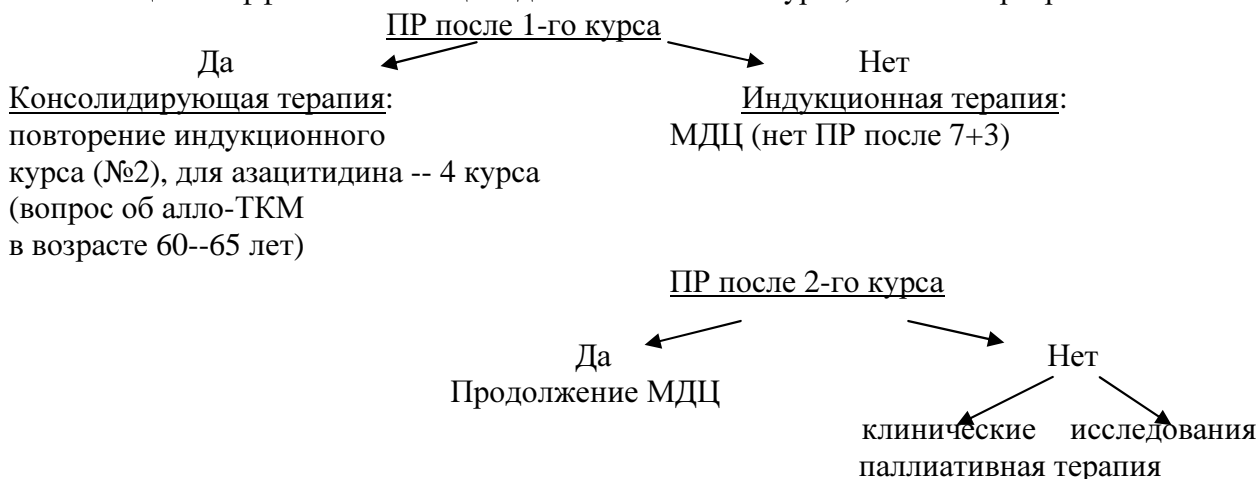
Таким образом, проблемой ХТ ОМЛ у пожилых является ее низкая долгосрочная эффективность. Оценка «пригодности» пожилых больных для отдельных видов терапии должна строиться на основании учета возраста больных, объективного определения тяжести состояния, цитогенетического и молекулярно-генетического вариантов заболевания и анализа сопутствующей патологии.

Приблизительный алгоритм принятия решений у больных ОМЛ в возрасте старше 60 лет {С3}

Диагноз ОМЛ у пожилого пациента → если нет клинического исследования, то:



оценка эффекта на 5-азациитидине -- после 4-го курса, если нет прогрессии.



Поддерживающая терапия

в течение 2 или 3 лет (предпочтительно) от момента достижения полной ремиссии

- 5+6-МП (2 дня) после индукции/консолидации 7+3
- МДЦ-28 (длительность курсов может быть уменьшена до 14—21-го дня при развитии глубоких цитопений)
- Азацитидин (возможно использование 5-дневных курсов).

14. Острые миелоидные лейкозы, связанные с терапией

Термин «вторичные ОМЛ» или его синоним «ОМЛ, связанные с терапией» используются применительно к случаям заболевания, для которых предшествующая ХТ и/или лучевая терапия может рассматриваться в качестве этиологического фактора. Данную категорию важно отличать от ОМЛ, которые являются вторыми опухолями после перенесенных ранее других онкологических заболеваний. Доказывается эта позиция случаями развития ОМЛ у больных, лечение которым по поводу первой опухоли проводили только с помощью хирургической резекции. Предполагается, что вторые “*de novo*” ОМЛ имеют общие механизмы онкогенеза, связанные с возникновением первично множественных опухолей, которые отличаются от таковых, вызванных применением цитостатических агентов. Примером является высокая частота ОМЛ и других опухолей при ряде наследственных генетических заболеваний, таких как анемия Фанкони и синдром Дауна.

По некоторым данным частота «вторичного» ОМЛ может достигать 15% от всех случаев. С появлением новых видов лечения, например, моноклональных антител, таргетных препаратов, иммуносупрессивных препаратов и факторов роста, структура ОМЛ может претерпевать изменения. В этом свете все виды предшествующей терапии должны быть тщательно документированы у каждого больного. Очевидно, что частота вторичного ОМЛ будет расти в связи с успехами терапии и улучшением выживаемости пациентов с целым рядом онкологических заболеваний.

Этиология и специфические факторы, приводящие к развитию вторичных миелоидных опухолей, полностью не изучены. В патогенез вовлечены многие генетические пути и кооперативные мутации. «Вторичные» ОМЛ, ассоциированные с применением алкилирующих агентов, часто дебютируют с МДС с моносомией или частичной делецией хромосом 5 и 7 (табл. 13). Этот тип ОМЛ возникает относительно поздно, в среднем через 5--7 лет после лечения первичной опухоли, и чаще всего характеризуется как миелобластный вариант ОМЛ. Исторически, максимальное число случаев таких ОМЛ было зарегистрировано в 1970-х годах в связи с активным применением мустаргена в схеме МОРР (мустарген, винкристин, прокарбазин, преднизолон) при лечении лимфомы Ходжкина. Вероятность возникновения вторичного ОМЛ при использовании указанной схемы в 80 раз превышает таковую в общей популяции. Риск коррелирует с кумулятивными дозами алкилирующих агентов, но не зависит от режима их назначения. Некоторые препараты обладают большим лейкозогенным потенциалом (мустарген), чем другие (циклофосфамид, хлорамбуцил).

Таблица 13. Характеристика вторичных ОМЛ, ассоциированных с применением ингибиторов топоизомеразы II и алкилирующих агентов

Класс химиопрепарата	Ингибитор топоизомеразы II	Алкилирующий агент и производная нитрозомочевины
----------------------	----------------------------	--

Основные препараты	Этопозид, тенипозид, митоксантрон, эпирубицин	Циклофосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, кармустин, ломустин
Хромосомные aberrации	Рearанжировки <i>MLL</i> -генов, $t(15;17)(PML-RAR\alpha)$, $t(8;21)(AML1-ETO)$, $inv(16)$ или $t(16;16)(CBF\beta-MYH11)$	Моносомия или делеция хромосом 5 и 7
Среднее время до развития ОМЛ, годы	2--3	5--7
Комплексные поломки кариотипа	Редко	Часто
Предшествующий МДС	Редко	Часто
Характерный возраст больных	Молодые	Пожилые

Ингибиторы топоизомеразы II, включая производные подофиллотоксина (этопозид, тенипозид) и антрациклины (митоксантрон, эпирубицин), также обладают способностью приводить к развитию вторичных ОМЛ. Пик данной патологии пришелся на конец 1980-х годов и также был связан с успехами в лечении злокачественных лимфом и солидных опухолей. Заболевание реализуется в относительно короткие сроки после терапии первой опухоли (2--3 года), и, как правило, характеризуется моноцитойдным фенотипом (миеломоно- и монобластные варианты ОМЛ) без признаков предшествующей миелодисплазии. Вторичные ОМЛ, связанные с применением ингибиторов топоизомеразы II, ассоциируются с aberrациями генов *PML-RAR α* , *AML1-ETO* и *CBF β -MYH11*. Для производных подофиллотоксина характерным является возникновение транслокаций с вовлечением 11q23 (*MLL*). Риск индуцирования ОМЛ ингибиторами топоизомеразы II, по всей видимости, не является строго дозозависимым, и в значительной степени определяется длительным применением небольших доз.

Выживаемость больных ОМЛ, связанным с лечением, за исключением случаев вторичного промиелоцитарного лейкоза, всегда хуже, чем у пациентов с первичным лейкозом. Неблагоприятный прогноз может объясняться неполным контролем первичной опухоли, по поводу которой проводилась ХТ, токсическим повреждением органов, истощением резервов гемопоэза, повреждением стромы костного мозга (особенно при лучевой терапии), хронической иммуносупрессией, приводящей к персистирующей

колонизации патогенными бактериями и грибами, а также развитием рефрактерности к трансфузиям компонентов крови. Вторичные ОМЛ ассоциируются с большей частотой неблагоприятных цитогенетических аномалий, однако, даже в случае благоприятного кариотипа выживаемость все равно хуже, чем при первичном заболевании.

Перспективных данных, касающихся лечения ОМЛ, связанного с лечением, крайне мало. Как правило, данная категория больных исключается из клинических протоколов. Не существует рандомизированных исследований, на основании которых можно было бы предложить оптимальное лечение. По данным некоторых авторов, на стандартной индукционной терапии частота ПР варьирует в диапазоне от 28 до 50%. При реализации последующей алло-ТКМ общая выживаемость может достигать 20--30%. Для больных, которые не подходят для стандартного режима кондиционирования, следует обсуждать немиелоаблативные или режимы пониженной интенсивности. В случае отсутствия HLA-идентичного донора вопрос о проведении ауто-ТКМ остается крайне проблематичным. Доказательных исследований не существует, а по ретроспективным данным ЕВМТ, 3-летняя ОВ 65 пациентов со вторичным ОМЛ, которым была выполнена ауто-ТКМ, составила 35%.

Таким образом, выбор тактики лечения вторичного ОМЛ должен проводиться с учетом цитогенетического варианта лейкоза, типа предшествующей терапии, возраста и соматического статуса больного и наличия отдельных осложнений. В случае доступности HLA-совместимого донора больной должен быть ориентирован на проведение алло-ТКМ. Алгоритм выбора терапевтической тактики у больных вторичным ОМЛ мало отличается от такового при «*de novo*».

15. Рецидивы ОМЛ

К сожалению, у большинства больных (60--70%), у кого достигнута полная ремиссия ОМЛ, в течение 3 лет развивается рецидив заболевания. В целом, прогноз пациентов после рецидива неблагоприятен и терапевтических подходов крайне мало.

15.1. Прогностические факторы при рецидиве ОМЛ

Из-за неблагоприятного прогноза пациентов в рецидиве, необходимо оценивать, насколько терапия может быть выполнена у конкретного пациента. Долгосрочная выживаемость зависит от способности успешно индуцировать повторную ремиссию и возможности проведения ТКМ в качестве консолидации. Больные с очень ранним рецидивом (длительностью ремиссии менее полугода), неблагоприятными цитогенетическими аномалиями и старшего возраста имеют плохой прогноз.

Оценка перспективы долгосрочной выживаемости может быть сделана на основе прогностического индекса рецидива (индекс был рассчитан у больных от 15 до 60 лет, исключая ОПЛ t(15;17)), который вычисляется в соответствии со следующими факторами:

- Продолжительность ремиссии до рецидива: 18 мес (0 баллов), 7--17 мес (3 балла), 6 мес и менее (5 баллов)
- Цитогенетические аномалии на момент инициального диагноза: inv(16) или t(16;16) (0 баллов); t(8;21) (3 балла); другие (5 баллов).
- Предшествующая ТКМ: нет (0 баллов); да (2 балла)
- Возраст на момент рецидива: 35 лет и менее (0 баллов), 36--45 лет (1 балл) старше 45 лет (2 балла) (**табл. 14**).

Таблица 14. Прогностический индекс для молодых больных с рецидивом ОМЛ

Риск	Суммарный индекс в баллах	Вероятность выживаемости, %	
		к 1-му году	к 5 годам
Благоприятный (9% пациентов)	0--6	70	46
Промежуточный (25% пациентов)	7--9	49	18
Неблагоприятный (66% пациентов)	10--14	16	4

Прогностический индекс можно использовать при определении лечебной тактики у конкретного больного: 1) проведение терапии, направленной на «излечение» с использованием ТКМ; 2) включение в клинические исследования по применению новых лекарственных препаратов; 3) паллиативная терапия.

В рекомендациях NCCN, которых придерживаются и российские эксперты, используется более простой принцип определения прогноза ОМЛ после развития рецидива: если рецидив ранний (продолжительность ПР менее 12 мес) -- прогноз неблагоприятный, если -- поздний (продолжительность ПР 12 мес и более). Оба подхода (прогностический индекс и деление рецидивов на ранние и поздние) к классификации рецидива ОМЛ используются в российских исследовательских центрах.

15.2. Реиндукция ремиссии

Не существует проспективных контролируемых исследований по сравнению различных схем ХТ при рецидиве ОМЛ, поэтому нет общепринятого стандарта такой терапии. Принятым подходом является терапия, направленная на достижение очередной ремиссии с проведением ТГСК в последующем.

Основой терапии 2 линии является цитарабин, который может вводиться в средней (1 г/м²) и высокой дозе (2--3 г/м²). Примером терапии «спасения» является сочетание цитарабина (3 г/м² каждые 12 ч в 1, 3, 5 и 7-й

дни) с даунорубицином (50 мг/м^2) или идарубицином (10 мг/м^2) во 2, 4 и 6-й дни. Другой программой является монотерапия цитарабином на протяжении 6 дней ($2\text{--}3 \text{ г/м}^2$ каждые 12 ч). Режимы, включающие цитарабин в высоких дозах, не могут безопасно применяться у больных старше 60 лет из-за неприемлемо высокого риска токсичности. Еще одной программой является митоксантрон (10 мг/м^2 в день) и этопозид (100 мг/м^2 в день) на протяжении 5 дней. Также может быть использована программа кладрибин внутривенно 5 мг/м^2 в течение 2 часов в 1–5-й дни, цитарабин 2 г/м^2 через 2 часа после кладрибина внутривенно в течение 4 часов в 1–5-й день, митоксантрон 10 мг/м^2 внутривенно в 1–3-й день, Г-КСФ 300 мкг подкожно в 0–5-й дни (CLAG-M). Следует отметить, что перечисленные режимы относятся к агрессивным и могут использоваться только у части больных. Для пациентов с ожидаемой избыточной токсичностью ХТ возможной опцией является использование цитарабина в дозе 10 мг/м^2 2 раза в день подкожно в течение 28 дней. У больных с продолжительностью ремиссии более 12 мес может быть использовано сочетание цитарабина в стандартных дозах (100 мг/м^2 2 раза в день или 200 мг/м^2 в день непрерывно в 1–7-й дни) и идарубицина (12 мг/м^2 1 раз в день в 1–3-й дни) (C2). Несмотря на возможность достижения длительных ремиссий, у этих больных в случае достижения второй ремиссии должен быть обсужден вопрос об использовании ТКМ. Больные с короткой 1-й ремиссией могут быть кандидатами на терапию экспериментальными лекарственными препаратами.

15.3. Терапия консолидации повторной ремиссии, включающая ТКМ

Алло-ТКМ является предпочтительной консолидирующей терапией в случае достижения очередной ремиссии. Трансплантация может быть выполнена от HLA-идентичного сиблинга или совместимого неродственного донора. Если такой донор недоступен, могут рассматриваться альтернативные источники стволовых кроветворных клеток, такие как пуповинная кровь или гаплоидентичный донор. В этой ситуации риск по заболеванию должен быть сбалансирован с риском по трансплантации. Долгосрочные прогнозы алло-ТКМ после режимов пониженной интенсивности в настоящее время продолжают исследоваться, но текущий опыт говорит о чуть более высоком риске развития рецидива по сравнению с высокодозными предтрансплантационными режимами. Если выполнение алло-ТКМ невозможно (например, из-за отсутствия подходящего донора), ауто-ТКМ может рассматриваться в качестве второй линии терапии, но ее эффективность четко не определена. В этой фазе заболевания часто бывает невозможно собрать достаточное для трансплантации число ядродержащих клеток. Ретроспективные исследования показывают, что у больных во второй полной ремиссии шансы долгосрочной выживаемости после выполнения ауто-ТКМ составляют от 20 до 50%. Больным, у которых была выполнена алло-ТКМ и развился рецидив ОМЛ после трансплантации, обычно прекращают иммуносупрессивную терапию и проводят трансфузии лимфоцитов донора (ТЛД). Эффективность ТЛД в монорежиме без

предшествующей ХТ составляет 40--50%. Проведение стандартной ХТ (7+3) или курса цитарабином в малых дозах (28 дней) позволяет увеличить вероятность достижения полной ремиссии до 70--80%. К сожалению, ТЛД невозможно выполнять у больных с активной РТПХ, поэтому целесообразно сначала выполнить курс ХТ, а затем решать вопрос о ТЛД. Наконец, больным с поздним рецидивом (более 1 года после алло-ТКМ) может быть предложена вторая ТКМ, после достижения повторной ремиссии.

16. «Молекулярная» терапия

Прогресс в изучении молекулярного патогенеза ОМЛ привел к разработке новых «молекулярных» препаратов, т.е. молекул, механизм действия которых связан с влиянием на белки, функция которых изменяется в результате мутации или транслокации. Например, генетические изменения приводят к мутациям в генах, активирующих каскады трансдукции сигнала (например, *FLT3*, *KIT*, *RAS*), к слиянию генов или мутациям, приводящим к повышению или угнетению транскрипционной активности (например, *PML-RARA*, *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *CEBPA*) или к нарушению функции генов, вовлеченных в передачу сигнала (например, *NPM1*, *NUP98*, *NUP214*). Ингибирование транскрипционной активности, за исключением препаратов АТРА и триоксида мышьяка при ОПЛ, не приводит к должной фармакологической эффективности в сравнении с ингибированием активности тирозинкиназ.

Также совершенно очевидно, что, учитывая мультимутационные вариации при ОМЛ, препараты, направленные против одного конкретного белка, вряд ли смогут привести к эрадикации лейкозного клона. Более того, хотя для некоторых препаратов, действующих на молекулярном уровне, и была продемонстрирована эффективность при ОМЛ, уже на стадии клинических испытаний было понятно, что большинство из них необходимо использовать в сочетании со стандартными цитостатическими препаратами.

17. Тирозинкиназные ингибиторы

Ярким примером эффективности тирозинкиназных ингибиторов в лечении ОЛ является применение иматиниба в сочетании с ХТ у больных Ph-позитивными ОЛ (в данном случае ОМЛ).

Некоторые FLT3-специфичные тирозинкиназные ингибиторы [такие как мидостаурин (PKC412), лестауртиниб (CEP-701), сунитиниб (SU11248)], будучи активными в экспериментах *in vitro*, проявили незначительную эффективность в качестве монотерапии при рецидивах ОМЛ с мутацией *FLT3*. Продолжаются исследования по сочетанному применению этих препаратов с ХТ, но все эти протоколы носят сугубо экспериментальный характер и не могут быть рекомендованы к применению в общей клинической практике. Однако для всех больных с мутациями *FLT3*, транслокацией t(9;22) обязательным этапом лечения должна становиться алло-ТГСК.

18. Ведение больных с особыми ситуациями

18.1. Гиперлейкоцитоз

Гиперлейкоцитозом обычно считается число лейкоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$, и это состояние закономерно связано с увеличением показателя смертности в индукции из-за геморрагических осложнений, синдрома лизиса опухоли и инфекционных осложнений.

При диагностике ОМЛ с гиперлейкоцитозом рекомендуется назначение гидроксимочевины в дозе от 50 до 100 мг/кг в день. Курс ХТ может начинаться при снижении лейкоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$. До снижения лейкоцитов не рекомендуются переливания эритроцитарной массы вследствие вероятного увеличения вязкости крови.

На фоне цитолитического синдрома необходим ежедневный мониторинг следующих лабораторных показателей: число лейкоцитов (на фоне терапии гиперлейкоцитозов 2 раза в день), коагулограммы (протромбин, фибриноген, АЧТВ), биохимических показателей (электролиты, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ), дыхательной функции (pO_2), диуреза.

У больных с гиперлейкоцитозом и значительной водной нагрузкой необходимо также обращать внимание на показатели альбумина, и при его низких значениях – менее 25--30 г/л -- введение мочегонных препаратов целесообразно осуществлять после введения альбумина с целью более эффективной стимуляции диуреза. На фоне форсированного диуреза и цитолиза опухолевых клеток необходимо корректировать показатели электролитов в сыворотке крови.

При появлении признаков тумор-лизис синдрома (усиление геморрагического синдрома, выраженная задержка жидкости, увеличение показателей креатинина, мочевины, билирубина, трансаминаз, снижение показателей фибриногена, протромбина) на фоне цитолитического синдрома рекомендуется выполнение плазмафереза в небольшом объеме (1--1,2 л) с замещением альбумином и плазмой с целью профилактики легочного дистресс-синдрома и острой почечной недостаточности.

Если число лейкоцитов в крови не уменьшается в течение 2 дней, то рекомендуется начать ХТ без дальнейшего приема гидроксимочевины. Максимальный срок приема гидроксимочевины не должен превышать 3 дня.

Если на фоне гиперлейкоцитоза (более $100 \times 10^9/\text{л}$) имеются очевидные признаки “лейкоцитарных стазов” (спутанное сознание, интерстициальное поражение легких за счет сосудистого компонента, одышка), наряду с назначением гидроксимочевины целесообразно проведение 2--3 сеансов лейкофереза. Если нет возможности осуществить лейкоферез или если нет ярких признаков “лейкоцитарных стазов” – после 2--3 дней (максимум) терапии гидроксимочевиной вводят цитостатические препараты, предусмотренные протоколом, и через 6--8 часов после введения цитарабина (до введения даунорубицина) проводят плазмаферез в объеме 1--1,5 л. Чтобы избежать «обвального» цитолиза, в указанной ситуации можно сначала ввести только цитозин-арабинозид и затем выполнить плазмаферез, а

введение даунорубицина приурочить ко второму введению цитарабина или даже отложить на 3--5 дни курса, а первые 3 дня выполнять плазмаферезы после введения цитарабина. Так как клиренс цитарабина очень быстрый, то плазмаферез не повлияет на его концентрацию в плазме, при этом плазмаферез может повлиять на концентрацию рубомицина, у которого период полувыведения достаточно длительный.

18.2. Вовлечение ЦНС

Изначальное вовлечение ЦНС при ОМЛ встречается менее, чем у 5% больных. Как ранее отмечалось, зарубежные исследователи не рекомендуют выполнять профилактику нейролейкемии у больных без неврологической симптоматики, однако российские исследователи считают профилактику нейролейкемии обязательным этапом лечения при миеломонобластном (M4) и монобластном (M5) варианте ОМЛ, при лейкоцитозе свыше $30 \times 10^9/\text{л}$, при всех формах ОМЛ, при которых диагностируют экстремедуллярные образования.

Диагностическая люмбальная пункция выполняется всем больным ОМЛ. Если у пациента регистрируется исходная глубокая цитопения (лейкоциты менее $1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты менее $20 \times 10^9/\text{л}$), то первая диагностическая пункция должна осуществляться после обязательной трансфузии тромбоцитов. Если уровень тромбоцитов не удастся повысить до $30 \times 10^9/\text{л}$ и выше, от пункции можно воздержаться до восстановления показателей после курса. Если у больного определяется лейкоцитоз выше $100 \times 10^9/\text{л}$, то первую люмбальную пункцию следует отложить до редукции числа лейкоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$.

Основной этап профилактики – 5 люмбальных пункций с введением трех препаратов (метотрексат, цитарабин, дексаметазон) – проводится в период индукции/консолидации (3--4 курса) независимо от проведения курсов цитарабином в высоких дозах.

Препараты вводятся в разных шприцах. Общий объем вводимой жидкости должен составлять 10--12 мл. Для разведения используют дистиллированную воду. Метотрексат вводят в унифицированной дозе 15 мг. Приблизительно объем вводимой жидкости с метотрексатом составляет 5 мл, с цитозин-арабинозидом -- 3 мл (доза препарата 30 мг), с дексаметазоном -- 2 мл (в дозе 4 мг). Объем спинномозговой жидкости, которая берется для исследования, составляет приблизительно 1/2 объема вводимых растворов (5--6 мл). Если вследствие осложнений или технических трудностей не представляется возможным провести полную программу интратекальных введений, то больным (особенно из группы высокого риска – гиперлейкоцитозы и монобластные варианты) целесообразно выполнить фракционированное краниальное облучение в суммарной дозе 24 Гр. Если у больных с M4--M5 вариантом заболевания не было гиперлейкоцитоза и лейкоцидов, то на облучении головы в этой ситуации можно не настаивать.

В случае обнаружения в спинномозговой жидкости при первой диагностической люмбальной пункции бластных клеток при любом цитозе или цитоза $15/3$ и более (т.е. более 5 клеток в 1 мкл) диагностируется нейролейкемия. Если у больного с гиперлейкоцитозом первая люмбальная пункция была травматичной, даже при нормальном цитозе, рекомендуется расценивать это как поражение ЦНС. Лечение нейролейкемии также проводят путем введения в спинномозговой канал трех препаратов (цитарабина, метотрексата, дексаметазона -- в дозах, описанных выше).

Если диагностируется нейролейкемия, после первой диагностической последующие лечебные пункции должны производиться с интервалом в 2--3 дня, т.е., на фоне курса ХТ и после него, но до развития глубокой цитопении (лейкоцитов менее $1 \times 10^9/л$, тромбоцитов менее $20 \times 10^9/л$). Последующие пункции выполняют после завершения периода агранулоцитоза. Их осуществляют с разрывом в 3 дня перед следующими курсами консолидации. После нормализации показателей ликвора должно быть сделано минимум три пункции с таким же интервалом между введениями.

Если имеются признаки прогрессирования нейролейкемии, продолжают выполнять люмбальные пункции и на фоне цитопении, и на фоне возможных осложнений, с ней связанных, при обязательном трансфузионном обеспечении тромбоцитами. При рефрактерных нейролейкемиях целесообразно присоединить облучение головы в дозе 24 Гр.

Люмбальные пункции у больных с исходной нейролейкемией после завершения этапа лечения нейролейкемии (после получения трех нормальных показателей ликвора) выполняют в дальнейшем перед каждым курсом запланированного протокола.

18.3. Миелоидная саркома

Миелоидная саркома, МС (*син:* экстрамедуллярная миелоидная опухоль, гранулоцитарная саркома, хлорома) – это опухоль, состоящая из миелоидных клеток-предшественниц, возникающая в любом месте, отличном от костного мозга (наиболее часто, в коже, лимфатических узлах, ЖКТ, костях, мягких тканях и яичках). МС может развиваться *de novo*, предшествуя ОМЛ, возникать параллельно развитию ОМЛ или презентировать в качестве бластной трансформации МДС, МПЗ или МДС/МПЗ. Диагноз устанавливается на основании биопсии опухолевого образования и использовании в дальнейшем цитохимических (отпечатки) и иммуногистохимических (биоптат) методов. К сожалению, фактически в половине случаев гистологический диагноз полученных биоптатов МС бывает неверным – устанавливают диагноз «неходжкинской» лимфомы. Это связано с отсутствием настороженности и неширокой панелью моноклональных антител, используемых при иммуногистохимическом исследовании. При МС определяются маркеры CD68/KP1, MPO, CD117,

CD99, CD68/PG-M1, лизоцим, CD34, TdT, CD56, CD61, CD30, гликофорин. При миелобластной дифференцировке опухолевые клетки могут иметь положительные CD13, CD33-маркеры, а при монобластной -- CD14, CD163 и CD11c. Маркеры, характерные для В- и Т-лимфоцитов, такие как CD20, CD79а, CD3, CD4, CD8, должны быть включены в панель исследования, для исключения лимфопролиферативных заболеваний.

МС имеют как миелобластную, так и миеломоноцитарную или монобластную морфологию. Обязательно следует исследовать генотип и фенотип клеток миелоидных сарком для их четкой верификации и отнесения в ту или иную категорию ВОЗ-классификации. МС зачастую ассоциированы с гиперлейкоцитозом, транслокацией t(8;21), инверсией 16 хромосомы и CD56-позитивностью. МС, возникающие *de novo*, должны рассматриваться как «аналог» *de novo* ОМЛ и лечиться по программам лечения первичного ОМЛ.

Российское экспертное сообщество рекомендует использовать в качестве первого индукционного курса программу 7+3 с идарубицином (цитарабин в/в 100 мг/м² 2 раза в день в 1—7-й дни, идарубицин 12 мг/м² в 1—3-й дни). В качестве второго курса (независимо от того получена была полная ремиссия/регрессия или нет) целесообразно применять программу НАМ (цитарабин 3 г/м² 2 раза в день в 1—3-й дни, митоксантрон 10 мг/м² в 3--4-й дни), в дальнейшем – два курса консолидации цитарабином в высоких дозах (3 г/м² 2 раза в день в 1, 3, 5-й дни). Параллельно индукции и консолидации необходимо выполнение профилактики нейтролейкемии (5 профилактических введений трех препаратов). После завершения индукции и консолидации (4 курса) рекомендуется поддерживающая терапия 5-дневными курсами цитарабином в сочетании с 6-МР. При сохранении остаточного образования при доступной для облучения локализации целесообразно выполнить облучение очага вовлечения в дозе 36 Гр. Вопрос о необходимости выполнения алло-ТКМ в первой ПР должен рассматриваться индивидуально. Алло-ТКМ может быть отложена на более поздние сроки (2 ПР) у больных с МС и t(8;21), или inv16. Напротив, у больных МС и обнаружением t(9;22), алло-ТКМ должна стать обязательным этапом лечения.

18.4. Беременность

Лечение ОЛ, выявленного во время беременности, должно осуществляться совместно гематологом, акушером-гинекологом и неонатологом. Целью этого лечения является спасения двух жизней -- матери и ребенка. Прерывание беременности во II--III триместре означает неизбежную гибель плода и с крайне высокой вероятностью -- матери. Российская исследовательская группа обладает одним из самых больших опытов по лечению ОМЛ в период беременности: пролечено 18 женщин, 15 проводили ХТ на фоне, беременности, 3 больным сначала выполнено родоразрешение и затем -- ХТ; родилось 18 здоровых детей. Старшему

ребенку в настоящее время исполнилось 23 года. Все рекомендации основаны на собственном опыте российских центров.

Лечение должно быть начато немедленно, потому что любая отсрочка ухудшает прогноз матери. Считается, что в большинстве случаев при достижении ПР после стандартной ХТ, беременность не является фактором неблагоприятного прогноза при ОМЛ. Однако ОЛ у беременной женщины повышает риск развития выкидыша, задержки внутриутробного роста плода и младенческой смертности. Чем меньше срок, на котором установлен диагноз ОМЛ, тем выше риск внезапного аборта, аномалий развития и тератогенных осложнений цитостатической терапии. Наиболее высок он в период органогенеза (2—8-й недели беременности). В литературе описаны мальформаций у новорожденных, матери которых в первом триместре беременности получали терапию антрациклинами и цитарабином. Поэтому, учитывая высокий риск тератогенности цитотоксических препаратов, при диагностике ОМЛ в первом триместре беременности показано прерывание беременности по медицинским показаниям по решению консилиума. Считается, что ХТ, проводимая во II и III триместрах, относительно безопасна. При выборе антрациклиновых антибиотиков предпочтение скорее должно отдаваться даунорубицину, нежели идарубицину, учитывая его большую липофильность, облегчающую его трансплацентарный транспорт. Кроме того, идарубицин обладает и большей аффинностью к ДНК. По опыту Российских экспертов в ходе лечения ОМЛ на фоне беременности фактически у всех больных отмечается той или иной степени задержка развития плода, но ни в одном случае не были выявлены аномалии плода, все дети в настоящее время здоровы.

Диагностика ОМЛ, начиная со II триместра и до 34 недель беременности, является показанием к проведению индукционной ХТ в полных дозах. Данная тактика направлена на наиболее быстрое достижение полной ремиссии ОЛ, так как родоразрешение, при возможности, должно выполняться на фоне ремиссии ОМЛ вне цитопении, что позволит сделать необходимый для восстановления после родов интервал между курсами цитостатической терапии как минимум 2--3 недели. В среднем больным удается выполнить 1--2 курса ХТ до родоразрешения, максимально -- 3. Роды желательно планировать на сроке 35--37 недель. Следует рассчитывать время выполнения курсов таким образом, чтобы между последним курсом и родами был промежуток как минимум 2 недели.

При выявлении ОМЛ на сроке беременности более 34 недель целесообразно выполнить родоразрешение с последующим проведением индукционной ПХТ.

Все этапы ведения больной должны быть обеспечены адекватным количеством компонентов крови. Выбор антибиотических препаратов определяется с учетом разрешения их применения у беременных.

19. Сопроводительная терапия

19.1. Профилактическая антибактериальная терапия

Для проведения профилактики необходимы знания по ведущим возбудителям инфекционных осложнений в стационаре, частоте их развития, чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам. Для предотвращения развития инфекционных осложнений должны тщательно соблюдаться личная гигиена, уход за ротовой полостью, антисептическая обработка рук больного, родственников и ухаживающего персонала. Несмотря на то, что употребление сырых овощей и фруктов часто не допускается, не существуют доказательства того, что соблюдение «нейтропенической диеты» может иметь смысл в качестве профилактики инфекций.

Противогрибковая профилактика

Инвазивные микозы являются одной из главных причин смерти у пациентов с длительной нейтропенией. Инвазивные микозы преобладают в период индукции ОМЛ, а среди возбудителей в большем проценте случаев определяются грибы *Aspergillus* spp. Выделяют первичную и вторичную противогрибковую профилактику. Снижение летальности от инвазивных микозов отмечено при использовании позаконазола для первичной профилактики у больных ОМЛ. Применение позаконазола для профилактики в индукции ОМЛ оправдано в клиниках, где преобладает инвазивный аспергиллез (ИА), где частота возникновения ИА превышает 10%. Применение других противогрибковых препаратов для профилактики не привело к снижению атрибутивной летальности от инвазивных микозов. Больным, имевшим на курсах ПХТ инвазивный аспергиллез, проводится вторичная противогрибковая профилактика, и используют тот препарат, при назначении которого было достигнуто излечение от ИА. В большинстве случаев с этой целью применяют вориконазол.

Антибактериальная профилактика

Бактериальные осложнения являются важной причиной смертности у больных в нейтропении после курсов ХТ при ОМЛ. При обзоре сравнительных исследований по антибактериальной профилактике отмечено снижение частоты инфекционных осложнений, однако в них не выявлено снижения летальности от инфекций. Эти исследования относились к 1990-м годам и большую эффективность продемонстрировали препараты из группы фторхинолонов. В настоящее время профилактика бактериальных инфекций является проблемной по причине высокой регистрации резистентности энтеробактерий к антибиотикам. Профилактика фторхинолоном (ципрофлоксацин или ломефлоксацин) возможна в стационарах с низкой частотой выявления энтеробактерий – продуцентов β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС). В тех отделениях, где не выполняется бактериальный мониторинг, целесообразно ориентироваться на результаты российских исследований, проведенных в отделениях интенсивной терапии, и которые

свидетельствуют об очень высокой доле (более 40%) выявления энтеробактерий – продуцентов БЛРС. Эти исследования заставляют отказаться от тотальной профилактики фторхинолонами.

19.2. Факторы роста

Многочисленные исследования показали, что миелоидные ростовые факторы, ГМ-КСФ или Г-КСФ, ускоряют восстановление числа нейтрофилов на 2--3 дня, могут немного уменьшить время применения антибиотиков, длительность лихорадки и продолжительность койко-дней. По вопросу более длительного восстановления тромбоцитов и, особенно, влияния ростовых факторов на лейкогенез существуют противоречивые данные. Использование ростовых факторов не приводит к снижению частоты тяжелых инфекций, включая инвазивные микозы, и не улучшает выживаемость. Их применение может быть рассмотрено в исключительных случаях.

19.3. Трансфузионная поддержка

Трансфузии тромбоцитов

Применение трансфузий тромбоцитов значительно снизило смертность от геморрагических осложнений при ОМЛ. В течение многих лет трансфузии осуществляли для поддержания концентрации тромбоцитов выше $20 \times 10^9/\text{л}$. Однако в трех рандомизированных исследованиях не было показано значительных отличий в частоте развития геморрагических осложнений при снижении порогового уровня с 20 до $10 \times 10^9/\text{л}$. Общество Американских онкологов рекомендует пороговый уровень для необходимых трансфузий в $10 \times 10^9/\text{л}$, при условии отсутствия геморрагий и/или инфекционных эпизодов. Любое проявление геморрагического синдрома (петехиальные высыпания, особенно на слизистой полости рта, на лице и передней поверхности грудной клетки, любые кровотечения), повышение температуры тела выше $37,5^\circ\text{C}$ даже в отсутствии явного очага инфекции, диагностика любого инфекционного процесса, -- требует немедленного увеличения объема трансфузий тромбоцитов и поддержание их на уровне не менее $20 \times 10^9/\text{л}$. По результатам российских многоцентровых исследований на первом курсе индукции в среднем используют от 40 до 50 доз тромбоцитов, на втором от 15 до 25. Такой объем трансфузий не может быть признан достаточным, поскольку частота диагностики тяжелого геморрагического синдрома (например, желудочно-кишечное кровотечение, маточное кровотечение, кровоизлияние в головной мозг) колеблется при использовании различных протоколов от 10 до 25%. Причиной смерти геморрагический синдром становится у 30--50% больных ОМЛ.

Помимо дефицита тромбоцитов, как трансфузионной среды, что характерно для большинства гематологических учреждений РФ, огромной проблемой в плане эффективности трансфузий является феномен аллоиммунизации. Для предотвращения аллоиммунизации рекомендовано удаление лейкоцитов из концентратов тромбоцитов или иннактивация

лейкоцитов. Это может достигаться различным методом: с помощью лейкофильтров, облучения, патогенинактивации. Также при приготовлении концентратов тромбоцитов следует ограничивать использование донорской плазмы (особенно от доноров-женщин), применяя «взвешивающие» растворы. На развитие аллоиммунизации оказывает влияние также и наличие предшествующих трансфузий, аутоиммунные заболевания (нередко -- аутоиммунный тиреоидит). Таким аллосенсибилизированным больным следует переливать концентраты тромбоцитов по подбору. С целью преодоления аллосенсибилизации можно рекомендовать и выполнение серии (не менее 4--5) плазмаферезов (0,5 объема циркулирующей плазмы за сеанс с замещением альбумином) и выполнение трансфузий бóльших (12--16), чем средние (6--8) дозы тромбоцонцентратов {СЗ}.

Рандомизированные исследования продемонстрировали сопоставимую эффективность трансфузий монодонорских и полидонорских тромбоцитов. Тем не менее, в условиях РФ, где вероятность инфицирования на 2 порядка превышает ОРТИ в Европейских странах, в целях безопасности трансфузий, особенно у политрансфузируемых больных, рекомендуется отдавать предпочтение монодонорским тромбоконцентратам.

Эффективность трансфузий тромбоцитов может быть увеличена за счет предварительного введения 0,5 л карантинизированной свежемороженой плазмы, что уменьшает образование агрегатов переливаемых тромбоцитов, которые быстро утилизируются селезенкой.

Использование дополнительных гемостатических средств и препаратов (транексамовая кислота, фибриноген, антитромбин Ш, другие факторы) не имеет доказательной базы. Необходимость их применения (например, концентрата фактора VII при тяжелых профузных кровотечениях) должно быть регламентировано в каждом отдельно случае и доказываться лабораторными тестами (тромбоэластография, расширенная коагулограмма).

Трансфузии эритроцитсодержащих сред

Хотя рандомизированных исследований по сравнению различных целевых показателей гемоглобина не существует, считается, что необходимо поддерживать его на уровне не ниже 80 г/л (гематокрит не менее 20%), особенно, у пациентов с тромбоцитопенией. При осуществлении массивных трансфузий эритроцитов следует мониторировать показатели обмена железа, поскольку в рамках трансплантации аллогенного костного мозга высокий уровень ферритина определяет более высокую частоту летальных исходов, не связанных с лейкемией. Так как большинству больных ОМЛ показано выполнение алло-ТКМ, им необходимо фиксировать число выполненных трансфузий эритроцитарной массы и определять показатели ферритина с целью его возможной коррекции с помощью хелаторов железа перед ТКМ.

Трансфузии гранулоцитов

Не существует доказательств необходимости в трансфузиях гранулоцитов у больных ОМЛ.

Трансфузии до, во время и после ТКМ

Для снижения риска НЛА-иммунизации и передачи ЦМВ необходимо использовать только компоненты крови, подвергнутые лейкодеплеции. Реципиенты как аллогенных, так и аутологичных стволовых клеток крови, находятся в группе риска по развитию ОРТПХ, связанной с трансфузиями. Гамма-облучение является единственным методом ее предотвращения. То есть для всех больных, которым выполняется трансплантация аллогенных или аутологичных стволовых кроветворных клеток, все компоненты крови обязательно облучаются (!).

Все ЦМВ-негативные реципиенты, ТКМ которым была проведена от ЦМВ-негативных доноров, должны переливаться компонентами крови только от ЦМВ-негативных доноров.

Литература

1. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. *Лечение острых лейкозов*. М.: Медицина; 2005.
2. Савченко В.Г., ред. *Программное лечение заболеваний системы крови*. М.: Практика; 2012: 155—245.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2011 году (Заболеваемость и смертность)*. М.; 2013: 125—30.
4. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>
5. Swerdlow S., Campo E., Yarris N.L. et al., eds. *WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues*. Geneva: WHO PRESS; 2008: 110—55.
6. Döhner H., Estey E.H., Amadori S., Appelbaum F.R., Büchner T., Burnett A.K., et al.; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010; 115(3): 453--74. doi: 10.1182/blood-2009-07-235358.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) GUIDELINES FOR AML TREATMENT Version 2.2013 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
8. Cornelissen J.J., Gratwohl A., Schlenk R.F., Sierra J., Bornhäuser M., Juliusson G., et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012; 9(10): 579—90. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.150.
9. Büchner T., Schlenk R.F., Schaich M., Döhner K., Krahl R., Krauter J., et al. Acute Myeloid Leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm—combined prospective analysis by the German AML Intergroup. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(29): 3604—10. doi: 10.1200/JCO.2012.42.2907.
10. Juliusson G., Lazarevic V., Hörstedt A.S., Hagberg O., Höglund M.; Swedish Acute Leukemia Registry Group. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*. 2012; 119(17): 3890—9. doi: 10.1182/blood-2011-12-379008.
11. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C., Livermore D.M., Mikulska M., Viscoli C., et al.; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013; 98(12): 1826—35. doi: 10.3324/haematol.2013.091025.
12. Averbuch D., Cordonnier C., Livermore D.M., Mikulska M., Orasch C., Viscoli C., et al.; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS,

ESGICH/ESCMID and ELN. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica*. 2013; 98(12): 1836–47. doi: 10.3324/haematol.2013.091330.