

НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

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

Рекомендации утверждены
на IV Конгрессе гематологов России
(апрель 2018г)

2018

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 «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» 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 «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г.Москва
5. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 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 (март 2018г).

Список сокращений

ОМЛ - острый миелоидный лейкоз

ОПЛ - острый промиелоцитарный лейкоз

МДС - миелодиспластический синдром

ПР - полная ремиссия

МРБ - минимальная резидуальная болезнь

ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Ауто-ТГСК - аутологичная трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток

Алло-ТГСК - аутологичная трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток

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 продолжаются 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 аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), как самого эффективного метода лечения лейкемии. С каждым годом в мире увеличивается число больных, которым выполнена трансплантация, 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 (2016) учтены и генетические и молекулярные варианты ОМЛ. Изданы Европейские рекомендации по оптимальной интеграции алло-ТГСК в программную терапию ОМЛ.

2. Методы

Российская исследовательская группа по изучению ОЛ с 1992 г. провела 5 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.

Основными направлениями этих исследований были:

- 1) применение 5-дневного курса этопозида в качестве второго цитостатического воздействия после стандартной программы 7 + 3 (ОМЛ-92) в период индукции и консолидации;
- 2) сокращение периода поддерживающего лечения с трех лет до одного года при увеличении дозы даунорубицина с 45 мг/м^2 (на введение) до 60 мг/м^2 в программе 7 + 3 (ОМЛ-95);
- 3) сравнение двух курсов высокодозной химиотерапии со стандартными курсами консолидации и годичной поддерживающей терапии после двух индукционных курсов 7 + 3 + этопозид;
- 4) значительная интенсификация консолидирующей терапии за счет четырех курсов цитарабина в высоких дозах с митоксантроном и без него после одного курса 7 + 3 с дозой даунорубицина 45 мг/м^2 на введение;
- 5) оценка эффективности двух курсов консолидации — с цитарабином либо в стандартной дозе (7 + 3), либо в высокой дозе (ВДЦ, 1 г/м^2 2 раза в сутки в течение 1—3 дней), в сочетании с идарубицином (8 мг/м^2 в течение 3 дней) и митоксантроном (10 мг/м^2 в течение 3 дней) — после выполнения 2 индукционных курсов 7 + 3 с даунорубицином в дозе 60 мг/м^2 на введение и последующей поддерживающей терапией шестью курсами 5 + 5 (цитарабин + меркаптопурин).

Главные итоги этих исследований таковы:

- Несмотря на различные, в том числе и интенсифицированные, протоколы терапии, общие показатели пятилетней общей и безрецидивной выживаемости больных в пяти российских исследованиях существенно не отличаются (рис. 1).
- Цитарабин в высоких дозах, используемый в консолидации как с антрациклинами так и без них, существенно не изменил долгосрочные результаты терапии, но увеличил ее токсичность и ухудшил воспроизводимость протоколов.
- Применение антрациклинов в суммарно высокой дозе ($\sim 680 \text{ мг/м}^2$ в перерасчете на даунорубицин) позволяет получать результаты, сопоставимые с применением цитарабина в средних или высоких дозах.

- Цитогенетические группы риска четко определяют прогноз во всех протоколах терапии.
- Выполнение поддерживающей терапии существенно улучшает долгосрочные результаты даже после применения цитарабина в высоких дозах.
- Увеличение числа алло-ТГСК в первой полной ремиссии несколько улучшает долгосрочные результаты.
- Общая и безрецидивная выживаемость больных ОМЛ существенно отличается в академических и региональных центрах. Во всех исследованиях было продемонстрировано: чем больше больных включено в исследование, тем больше опыт лечения больных по интенсивным программам и тем выше долгосрочные показатели.

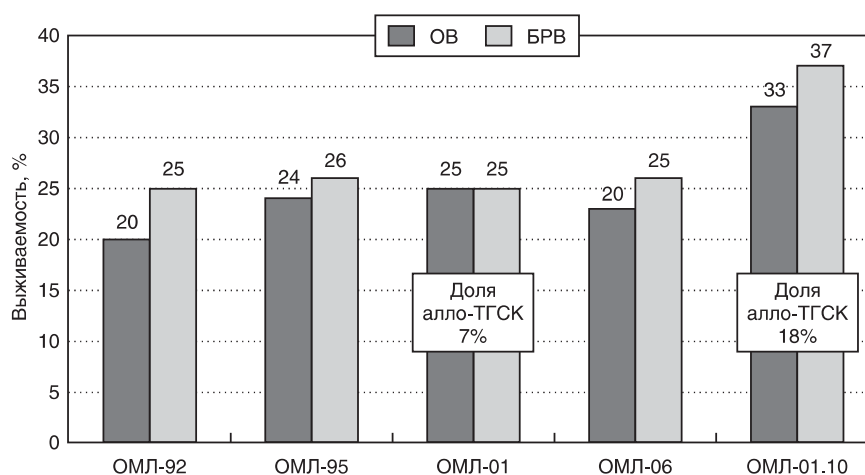


Рисунок 1. Показатели 5-летней общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости больных.

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 (2016) подразделяет все ОМЛ, основываясь на их цитогенетических и молекулярно-генетических особенностях, и именно эти особенности формируют клинко-патологические группы (**табл. 1**).

Таблица 1
Перечень вариантов ОМЛ и других опухолей с миелоидной дифференцировкой (ВОЗ, 2016)

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*
- ОМЛ с t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*
- ОМЛ с t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-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*
- ОМЛ с *BCR/ABL1**
- ОМЛ с генными мутациями*:
- ОМЛ с мутированным геном *NPM1**
- ОМЛ с биаллельной мутацией гена *CEBPA**
- ОМЛ с мутированным геном *RUNX1**

ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией

Миелоидные неоплазии, связанные с предшествующей ХТ

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.: экстремедуллярная 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 неопределенной линии дифференцировки

- Острый недифференцированный лейкоз

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

Острый лейкоз смешанного фенотипа с $t(v;11q23.3)$; реарранжировка гена *KMT2A* (ранее – *MLL*)

Острый лейкоз смешанного фенотипа, В/миелоидный, NOS

Острый лейкоз смешанного фенотипа, Т/миелоидный, NOS

Острый лейкоз смешанного фенотипа NOS*

Острые лейкозы неопределенной линии дифференцировки NOS*

*- новые группы, введенные в классификацию ВОЗ 2016

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 $t(11;19)(q23;p13.3)$; *MLLMLLT1*; 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 выделены новые категории: «ОМЛ с мутированным геном *NPM1* [нуклеофозмин (ядерный фосфопротеин В23, нуматрин)]» и «ОМЛ с биаллельной мутацией гена *CEBPA* [белок, связывающий энхансер ССАТ альфа (ССАТ/enhancer binding protein (С/ЕВР) alpha)]» и «ОМЛ с мутированным геном *RUNX1*»

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 мутациям 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 (2016) определяется как «ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией». ОМЛ могут относиться к категории «ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией», если:

- 1) $\geq 20\%$ бластных клеток в костном мозге или периферической крови
- 2) существует предшествующая история миелодиспластического синдрома (МДС) или иного миелопролиферативного заболевания (МПЗ);
- 3) существуют цитогенетические аномалии, ассоциированные с миелодисплазией:
 - a* -- комплексный кариотип (3 хромосомных аномалии и более);
 - б* -- несбалансированные перестройки: -7 или $\text{del}(7q)$; -5 или $\text{del}(5q)$; $i(17q)$ или $t(17p)$; -13 или $\text{del}(13q)$; $\text{del}(11q)$; $\text{del}(12p)$ or $t(12p)$; $\text{del}(9q)$; $\text{idic}(X)(q13)$;
 - в* -- сбалансированные перестройки (транслокации): $t(11;16)(q23;p13.3)$; $t(3;21)(q26.2;q22.1)$; $t(1;3)(p36.3; q21.1)$; $t(2;11)(p21;q23)$; $t(5;12)(q33;p12)$; $t(5;7)(q33;q11.2)$; $t(5;17)(q33;p13)$; $t(5;10)(q33;q21)$; $t(3;5)(q25;q34)$.
- 4) мультилинейная дисплазия;
- 5) отсутствуют «устойчиво выявляемые хромосомные аномалии»;
- 6) ранее 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 риск-адаптированных 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 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 Маю-Грюнвальду, Паппенгейму или Райту-Гимзе.

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 миелодиспластического синдрома 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.

В соответствии с новой классификацией ВОЗ 2016 года процент бластных клеток подсчитывается вне зависимости от доли красного ростка.

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 монобластной, моноцитарной и миеломоноцитарной дифференцировкой промоноциты (но не атипические/зрелые моноциты) также считаются эквивалентами бластных клеток. Эритробласты не включаются в общее число бластных клеток, 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 исследования, 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 (myeloperoxidase -- МРО) или судановый черный, неспецифическую эстеразу (альфа-нафтилацетатэстеразу, подавляемую или нет фторидом натрия) и PAS (Periodic Acid Schiff). Обнаружение миелопероксидазы в 3% и более бластных клеток указывает на миелоидную линию дифференцировки. В то же время ее отсутствие не исключает миелоидную направленность клеток, потому что в ранних миелобластах, а так же монобластах, мегакариобластах, эритробластах МРО < 3% или не определяется.

Окраска судановым черным аналогична МРО, но является менее специфичной. Неспецифическая эстераза имеет высокую диффузную или гранулярную цитоплазматическую активность (в зависимости от методики проведения реакции) в монобластах и промоноцитах, которая должна подавляться полностью или значительно фторидом натрия. PAS-реакция в миелобластах определяется в диффузном виде, в монобластах и промоноцитах -- в диффузно-гранулярном, в эритробластах -- в виде гранул или блоков. На основании морфоцитохимического исследования бластных клеток может быть диагностировано около 90% случаев ОМЛ, при отсутствии активности МРО и неспецифической эстеразы необходимо проведение иммунофенотипического исследования методом проточной цитофлуориметрии.

4.2. Иммунофенотипирование

К задачам иммунофенотипирования как современного метода диагностики можно отнести следующие:

1) установление варианта ОЛ в том случае, когда цитоморфологический метод недостаточно информативен (например, если морфологически и цитохимически установлен вариант ОМЛ с минимальной дифференцировкой -- М0, или мегакариобластный лейкоз -- М7-вариант по ФАБ; в этих случаях должна быть подтверждена миелоидная направленность опухолевых клеток и исключен лимфобластный вариант лейкоза);

2) диагностика острого лейкоза неоднозначной линейности;

3) характеристика аберрантного лейкоз-ассоциированного иммунофенотипа бластных клеток в дебюте заболевания с целью дальнейшего мониторинга минимальной остаточной болезни после терапии.

Определение процента бластных клеток методом проточной цитофлуориметрии при первичной диагностике не является заменой морфологического подсчета, так как результаты этих двух исследований могут не совпадать.

Для подтверждения миелоидной направленности опухолевых клеток необходимо оценить экспрессию миелоидных антигенов. Миелопероксидаза

(MPO) -- линейно-специфический маркер миелоидной линии, лизосомальный фермент гранулоцитов. К менее специфичным миелоид-ассоциированным антигенам относятся CD11b, CD11c, CD13, CD15, CD16, CD33, CD64, CD65, CD66b, лизоцим и другие. Диагноз ОМЛ может быть установлен и в том случае, если MPO не выявляется, а опухолевые клетки экспрессируют другие, менее специфичные миелоидные маркеры, и исключен лимфобластный вариант ОЛ.

Между морфоцитохимической классификацией ФАБ и иммунофенотипическими признаками нет четкой корреляции. Как видно из Таблицы 2, большинство миелоидных маркеров могут быть как позитивными, так и негативными при разных вариантах ОМЛ по ФАБ, за исключением специфических антигенов CD41a и CD61, которые характерны только для мегакариоцитарной/тромбоцитарной линии. Даже гликофорин А (CD235a), маркер эритроидной линии, может быть негативным при эритробластном лейкозе, если опухолевые клетки происходят из более ранних предшественников. Таким образом, по данным ИФТ исследования нельзя определять ФАБ-вариант ОМЛ.

Бластные клетки считаются позитивными по экспрессии мембранного антигена, если он определяется на 20% бластных клеток и более (пороговое значение). Для цитоплазматических маркеров (таких, как цитоплазматический CD3, MPO, лизоцим, ядерная TdT и другие) используют более низкий порог -- 10%.

Таблица 2

Иммунологические маркеры, характерные для разных морфоцитохимических вариантов ОМЛ

вариант ОМЛ	Экспрессия антигенов кластеров дифференцировки								
	CD13	CD14	CD15	CD33	CD34	HLA-DR	CD41a	CD61	CD235a
M0	+/-	-	-	+/-	+/-	+/-	-	-	-
M1	+/-	-	-	+/-	+/-	+/-	-	-	-
M2	+	-	+/-	+	-/+	+	-	-	-
M3	+	-	-/+	+	-/+*	-/+*	-	-	-
M4	+	+/-	+/-	+	-/+	+	-	-	-
M5	+/-	+/-	+/-	+	-/+	+	-	-	-
M6	-	-		-/+	-	-	-	-	+/-
M7	+/-	-	-	+/-	-/+	-/+	+	+	-

* - редко

Иммунофенотипирование необходимо в случае установления морфоцитохимического диагноза «ОМЛ с минимальной дифференцировкой» для подтверждения миелоидной направленности опухолевых клеток, а также

острого мегакариобластного лейкоза, острого эритроидного лейкоза и ОЛ неясной линейности.

При ОМЛ с минимальной дифференцировкой в большинстве случаев бластные клетки экспрессируют ранние маркеры (такие, как CD34, CD38, HLA-DR) при отсутствии антигенов миелоидной и моноцитарной линий, таких, как CD11b, CD15, CD14, CD65. Позитивны хотя бы два миелоид-ассоциированных антигена, обычно CD13 и CD117; примерно в 60% случаев имеется экспрессия CD33. Экспрессия одного, относительно неспецифичного миелоидного антигена (например, только CD13 или только CD33), особенно на части бластной популяции и в сочетании с ранними маркерами, более характерна для острого недифференцированного лейкоза.

Острый мегакариобластный лейкоз – это лейкоз с 20% или более бластных клеток, из которых 50% или более относят к мегакариоцитарной линии дифференцировки; мегакариобласты обычно экспрессируют гликопротеины тромбоцитов CD41a и CD61, а экспрессия CD42b (в норме появляется на более зрелых стадиях), чаще не определяется. С высокой частотой на опухолевых клетках мегакариоцитарного ряда встречается экспрессия CD36 (неспецифичный маркер, характерный для моноцитарной, эритроцитарной и мегакариоцитарной линий). Бластные клетки обычно не имеют ранних маркеров (CD34, HLA-DR) и общелейкоцитарного CD45. Из миелоид-ассоциированных антигенов возможна экспрессия CD13, CD33. Экспрессия МРО и остальных маркеров миелоидной линии отсутствует.

При остром эритроидном лейкозе опухолевые клетки имеют иммунофенотип, схожий с ранними эритроидными предшественниками. В типичных случаях они негативны по CD45 и миелоидным антигенам, включая миелопероксидазу; экспрессия CD235a чаще гетерогенна или отсутствует. На бластных клетках часто выявляется CD117, экспрессия CD34, HLA-DR не характерна.

ОЛ неясной линейности являются редкими типами лейкозов и включают случаи, которые не имеют признаков принадлежности к какой-либо клеточной линии (острый недифференцированный лейкоз) или такие, бластные клетки которых экспрессируют маркеры более чем одной линии дифференцировки (острый лейкоз смешанного фенотипа -- ОЛСФ). В классификации EGIL последний подразделяется на острый бифенотипический лейкоз, когда одна опухолевая популяция экспрессирует антигены нескольких линий дифференцировки, и острый билинейный лейкоз, при котором существуют две и более популяции бластных клеток разной линейности. В классификации ВОЗ эти варианты объединены в ОЛСФ.

Клетки острого недифференцированного лейкоза экспрессируют только ранние маркеры HLA-DR, CD34 и/или CD38, при этом у них отсутствуют маркеры определенной линии дифференцировки. При остром лейкозе смешанного фенотипа могут быть как сразу несколько популяций бластных клеток, так и одна популяция, экспрессирующая маркеры нескольких линий дифференцировки или сочетание обоих вариантов.

Для достоверной диагностики ОЛСФ в классификации ВОЗ предусмотрены следующие критерии, описанные в табл. 3. Шкала EGIL в настоящее время применяется редко, так как приводит к гипердиагностике ОЛСФ.

Таблица 3. Критерии диагностики ОЛСФ при единой бластной популяции

<p>Миелоидная направленность</p> <ul style="list-style-type: none"> • миелопероксидаза, позитивный результат при проведении цитохимической реакции и/или проточной цитофлуориметрии и/или иммуногистохимическом исследовании; • два и более моноцитарных антигена: неспецифическая эстераза, выявленная при проведении цитохимической реакции; и CD11c, CD64, CD14, лизоцим, выявленные при проточной цитофлуориметрии.
<p>Т-клеточная направленность</p> <ul style="list-style-type: none"> • цитоплазматическая экспрессия CD3 (при проточной цитофлуориметрии должны быть использованы антитела к ϵ-цепи антигена CD3) или • поверхностная экспрессия CD3
<p>В-клеточная направленность</p> <ul style="list-style-type: none"> • яркая экспрессия CD19 и яркая экспрессия хотя бы одного из следующих маркеров: CD79a, цитоплазматический CD22, CD10 или • слабая экспрессия CD19 и яркая экспрессия двух и более из следующих маркеров: CD79a, цитоплазматический CD22, CD10.

Если определяются две популяции опухолевых клеток разной линейной направленности, в применении вышеуказанных критериев нет необходимости.

Острый лейкоз смешанного фенотипа (ОЛСФ) по классификации ВОЗ может включать несколько подтипов, как с определенными генетическими аномалиями, так и без них. Например, острый BCR-ABL1-положительный лейкоз при иммунофенотипическом исследовании может выглядеть как ОЛСФ. 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. Например, при ОМЛ с inv(16) бластные клетки часто экспрессируют маркер Т-клеточной дифференцировки CD2, при ОМЛ с t(8;21) -- В-клеточный маркер CD 19, а клетки ОМЛ с мутацией NPM1 могут быть позитивны по CD33 при низкой или отсутствии экспрессии CD34. В большинстве случаев ОМЛ с аномалией 11q23 обнаруживают экспрессию NG2. Вышеописанные признаки часто встречаются, однако не являются высокоспецифичными.

Таким образом, при диагностике ОМЛ наиболее специфичным является обнаружение миелопероксидазы в цитоплазме опухолевых клеток. Если при

иммунофенотипировании или цитохимическом исследовании данный маркер не выявляется, то для установления миелоидного варианта ОЛ необходимо исследовать другие миелоидные антигены, включая маркеры редких форм ОМЛ (эритроидный, мегакариобластный), а также исключить лимфоидный вариант дифференцировки опухолевых клеток.

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 *EVI1* 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*, *MLLT3-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</i> , <i>CEBPA</i> , <i>FLT3</i>	Рекомендательно
	Мутации генов <i>WT1</i> , <i>RUNX1</i> , <i>MLL</i> , <i>KIT</i>	В рамках исследований
	<i>RAS</i> , <i>TP53</i> , <i>TET2</i> , <i>IDH1</i>	В рамках исследований
	Экспрессия генов <i>ERG</i> , <i>MNI</i> , <i>EVII</i> , <i>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 лейкомиического 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 лейкемических клеток и объем МОБ.

Прежде всего, необходимо учитывать такие вполне доступные клиничко-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 лейкоэмических 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* [$t(15;17)$], *MLLT3-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 aberrации 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. 2017 European LeukemiaNet молекулярно-генетическая классификация ОМЛ 2017г

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
	$FLT3-ITD$	Есть мутации генов	

Промежуточная Нормальный кариотип t(9;11)(p22;q23); Цитогенетические повреждения, не классифицируемые как благоприятные или неблагоприятные	негативность	NPM1 и IDH1 или IDH2	
	<i>FLT3-ITD</i> ^{low}	биаллельная мутация <i>CEBPA</i>	
	<i>FLT3-ITD</i> негативность или <i>FLT3-ITD</i> ^{low} позитивность	<u>Есть</u> - дикий тип <i>NPM1</i>	Промежуточная
	<i>FLT3-ITD</i> негативность или <i>FLT3-ITD</i> ^{high} позитивность	<u>Есть</u> Мутированный <i>NPM1</i>	
	<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> ^{high} позитивность	<u>Есть</u> мутации: дикий тип <i>NPM1</i> и мутированный <i>RUNX1</i> , <i>ASXL1</i> , <i>TP53</i>		
Неблагоприятная 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; aberrации (17p); комплексный кариотип, моносомный кариотип	Любые		

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)(p13.1q22) 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; абберрации (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 Экстрamedуллярные 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 и опубликован группой международных экспертов в 2017 г [5]. 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.

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. Также существует понятие «морфологически свободный от лейкоза статус», подразумевающий менее 5% бластных клеток в пунктате костного мозга, отсутствие бластных клеток с палочками Ауэра, отсутствие экстрамедуллярных очагов при неполном восстановлении показателей периферической крови. Причем в костном мозге не должно быть выраженной аплазии, необходимо выполнить подсчет не менее 200 клеток и клеточность КМ должна быть не менее 10%.

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.

В 2017 году введено понятие *МОБ-негативной полной ремиссии*, которая подразумевает ПР с отсутствием ранее выявляемых до начала лечения маркеров на основании количественного ПЦР-анализа в реальном времени или многоцветной цитофлюорометрии.

Резистентная форма ОЛ констатируется при отсутствии полной ремиссии после завершения двух курсов интенсивной индукционной терапии. Исключением является смерть больного в аплазии или смерть от неопределенных причин. Однако, необходимо подчеркнуть, что достижение ремиссии после второго курса индукции является крайне неблагоприятным фактором прогноза.

При недостижении ремиссии после 1-го курса по программе 7+3 международные эксперты рекомендуют проведение 2-го индукционного курса химиотерапии с использованием высоких доз цитарабина.

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 понятия: 1) смерть в аплазии -- смерть больного, пережившего после окончания курса ХТ ≥ 7 дней, в период миелотоксического агранулоцитоза и аплазии кроветворной ткани, при отсутствии персистенции лейкемии, доказанной пункцией костного мозга; 2) смерть от неопределенной причины – а) смерть больного до завершения теапии; б) смерть больного < 7 дней после завершения ХТ; в) смерть больного через 7 дней после завершения индукционной терапии, 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 желательно 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 МОБ. 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 гемопозитические 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 лейкоэмического очага в яичнике и т.д.), обязательно проведение и системной индукционной терапии по протоколам, предусмотренным для таких рецидивов.

В настоящее время стало возможным исследовать лейкоэмические 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 лейкоэмическая клетка на 10^{3-6} нормальных гемопоэтических клеток), и с их помощью можно отслеживать в динамике судьбу лейкоэмического 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 лейкоэмическую клетку на 10^{4-6} исследуемых. По сути дела, постремиссионная терапия ОЛ (консолидация, поддерживающая терапия) направлена на лечение МОБ.

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 aberrациями, 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 гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) -- 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 ТГСК, цензурируют в день проведения ТГСК.

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 ТГСК, цензурируются на момент проведения ТГСК.

Вероятность сохранения полной ремиссии является тем показателем, который позволяет оценивать истинную противоопухолевую эффективность какой-либо терапии без учета таких субъективных моментов как выживание 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. Цензурируют 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, цензурируют 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/м^2 , -- необходимость применения более высоких доз даунорубицина в настоящее время подвергается сомнению, или идарубицина в дозе 12 мг/м^2 или митоксантрона 10 мг/м^2). 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 $45\text{--}60 \text{ мг/м}^2$ 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/м^2 , 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/м^2 (по крайней мере по приводимым в исследовании долгосрочным результатам применения 90 мг/м^2).

Эквивалентными нужно считать следующие разовые дозы антрациклиновых антибиотиков: даунорубицин 60 мг/м^2 , идарубицин 12 мг/м^2 , митоксантрон 10 мг/м^2 . Амсакрин не зарегистрирован в РФ. Доксорубицин (адриабластин) вообще не используют в индукции ремиссии ОМЛ.

В индукции цитарабин в высоких дозах (ВДЦ 3 г/м^2 2 раза в день 1, 3, 5-й дни, или 2 г/м^2 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/м^2 , с последующими тремя консолидирующими курсами цитарабина в дозе 3 г/м^2 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 аллогенной ТГСК.

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. Так, для больных из группы неблагоприятного прогноза по итогам цитогенетического анализа, может быть предложен уже на этапе индукционного воздействия не классический курс 7+3, а программа низкодозного длительного цитостатического воздействия с гипометилирующим праймингом (Dac-Ida-Ara-C, Aza-Ida-Ara-C), ранее у таких больных не применявшаяся, но положительно зарекомендовавшая себя в терапии больных МДС [6].

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

Таблица 8. Варианты курсов индукции и консолидации

Программа индукции/ консолидации	Препараты
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

	<ul style="list-style-type: none"> идарубицин 12 мг/м² в/в 1 раз в день в 1--3-й дни
7+3 (2)	<p>Цитарабин 200 мг/м² в/в круглосуточно, в 1--7-й дни</p> <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	<p>Цитарабин 100 мг/м² в/в 2 раза в сутки в 1--7-й дни Даунорубицин 45 мг/м² в/в 1 раз в день в 1--3-й дни Этопозид 120 мг/м² в/в 1 раз в день в 17--21-й дни</p>
ADE	<p>Цитарабин 100 мг/м² в/в 2 раза в сутки 1-10 дни Даунорубицин 50 мг/м² в/в 1 раз в день 1-3 дни Этопозид 100 мг/м² в/в 1 раз в день 1-5 дни</p>
7 + 3 + 7	<p>Цитарабин 100 мг/м² в/в 2 раза в день в 1--7-й дни Даунорубицин 45 мг/м² в/в 1 раз в день в 1--3-й дни Этопозид 75 мг/м² в/в 1 раз в день в 1--7-й дни</p>
ICE	<p>Идарубицин 12 мг/м² в/в 1 раз в день в 1, 3, 5-й дни Цитарабин 100 мг/м² в/в 24-часовая инфузия в 1--7-й дни Этопозид 100 мг/м² в/в 1 раз в день в 1--3-й дни</p>
IVA (1)	<p>Идарубицин 12 мг/м² в/в 1 раз в день во 2, 4, 6-й дни Этопозид 100 мг/м² в/в раз в день в 3--7-й дни Цитарабин 100 мг/м² в/в 24-часовая инфузия в 1--7-й дни</p>
IVA (2)	<p>Идарубицин 12 мг/м² в/в 1 раз в день во 2, 4-й дни Этопозид 100 мг/м² в/в 1 раз в день во 2--6-й дни Цитарабин 100 мг/м² в/в 24-часовая инфузия в 1--6-й дни</p>
MAV	<p>Митоксантрон 10 мг/м² в/в 1 раз в день в 4--8-й дни Цитарабин 100 мг/м² в/в 24-часовая инфузия в 1--8-й дни Этопозид 100 мг/м² в/в 1 раз в день в 4--8-й дни</p>
FLAG-IDA	<p>Г-КСФ 5 мкг/кг со дня 0 – до выхода из цитопении Флударабин 30 мг/м² 30-минутная инфузия в 1--4-й дни Цитарабин 1000 мг/м² в/в 4-часовая инфузия после флударабина в 1--4-й дни Идарубицин 8 мг/м² в/в 1 раз в день в 1, 3-й дни</p>
HidAC-3-7	<p>Цитарабин 3 г/м² в/в 2 раза в сутки в 1, 3, 5, 7-й дни Даунорубицин 45 мг/м² в/в 1 раз в день в 1-3-й дни Этопозид 75 мг/м² в/в 1 раз в день в 1-7-й дни</p>

Азацитидин	Азацитидин 75 мг/м ² 7 дней, интервал 21 день
Aza-Ida-Ara-C	Азацитидин 75 мг/м ² п/к 1 раз в день, 1-3 дни Идарубицин 3 мг/м ² в/в струйно, 1 раз в день, 4-10 дни Цитарабин 10 мг/м ² п/к 2 раза в сутки, 4-17 дни
Dac-Ida-Ara-C	Децитабин 20 мг/м ² в/в 1 раз в день, 1-3 дни Идарубицин 3 мг/м ² в/в струйно, 1 раз в день, 4-10 дни Цитарабин 10 мг/м ² п/к 2 раза в сутки, 4-17 дни
Малые дозы цитарабина (МДЦ)	Цитарабин 10 мг/м ² п/к 2 раза в сутки 28 дней

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 (М4) и монобластном (М5) варианте ОМЛ, при лейкоцитозе свыше $30 \times 10^9/\text{л}$, при всех формах ОМЛ, при которых диагностируют экстрамедуллярные образования {С3}.

8.2. Постремиссионная терапия

Существует несколько подходов к постремиссионной терапии ОМЛ: традиционная высокодозная ХТ, длительная поддерживающая ХТ, выполнение аутологичной или аллогенной ТКМ. Выбор тактики консолидации определяется в первую очередь возрастом больного, а также группой риска, формируемой на основании комплекса молекулярно-генетических параметров.

Высокодозные курсы консолидации, рекомендуемые международными экспертами для больных из группы благоприятного и промежуточного прогноза

Исследование, выполненное американской исследовательской группой CALGB, продемонстрировало преимущество 4 курсов цитарабином в высоких дозах (3 г/м² каждые 12 ч в 1, 3 и 5-й дни) по сравнению с курсами цитарабином в меньших дозах (400 мг/м² на постоянной в/в инфузии в 1--5-й дни) или стандартными дозами (100 мг/м² 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.

Для больных из группы промежуточного прогноза ОМЛ международные эксперты рекомендуют выполнение алло-ТГСК, либо высокодозной терапии с последующей аутологичной ТГСК. Однако, выполнение аутологичной трансплантации российской группой экспертов не рассматривается в качестве варианта постремиссионного лечения больных ОМЛ.

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 {C2}. Курсы консолидирующей терапии представлены в **табл. 9**.

Таблица 9. Курсы консолидации и терапии рецидива, 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

Азацитидин	Азацитидин 75 мг/м ² 7 дней, интервал 21 день
Aza-Ida-Ara-C	Азацитидин 75 мг/м ² п/к 1 раз в день, 1-3 дни Идарубицин 3 мг/м ² в/в струйно, 1 раз в день, 4-10 дни Цитарабин 10 мг/м ² п/к 2 раза в сутки, 4-17 дни
Dac-Ida-Ara-C	Децитабин 20 мг/м ² в/в 1 раз в день, 1-3 дни Идарубицин 3 мг/м ² в/в струйно, 1 раз в день, 4-10 дни Цитарабин 10 мг/м ² п/к 2 раза в сутки, 4-17 дни
Малые дозы цитарабина (МДЦ)	Цитарабин 10 мг/м ² п/к 2 раза в сутки 28 дней

Всем больным из группы неблагоприятного прогноза в первой полной ремиссии показано выполнение алло-ТГСК.

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

Азацитидин	Азацитидин 75 мг/м ² 7 дней, интервал 21 день
Aza-Ida-Ara-C	Азацитидин 75 мг/м ² п/к 1 раз в день, 1-3 дни Цитарабин 10 мг/м ² п/к 2 раза в сутки с 4 по 10 -17 дни
Dac-Ida-Ara-C	Децитабин 20 мг/м ² в/в 1 раз в день, 1-3 дни Цитарабин 10 мг/м ² п/к 2 раза в сутки с 4 по 10 -17 дни
Малые дозы цитарабина (МДЦ)	Цитарабин 10 мг/м ² п/к 2 раза в сутки 21-28 дней

Трансплантация аутологичных стволовых гемопоэтических клеток

Трансплантация аутологичных стволовых гемопоэтических клеток/костного мозга (ауто-ТГСК/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-ТГСК выполняется после завершения индукции/консолидации при отсутствии признаков персистирования МРБ. Однако следует помнить, что результаты ауто-ТГСК схожи с таковыми при использовании поддерживающей ХТ, и какого-либо ее преимущества показано не было.

Ауто-ТГСК не может быть рекомендована больным, у которых исходно не была определена группа риска по международным критериям и, соответственно, не выполняется мониторинг МОБ, 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-ТГСК ограничены летальностью, связанной с самой процедурой трансплантации. Мета-анализ клинических исследований продемонстрировал преимущество алло-ТГСК в сравнении с просто консолидирующими курсами для больных промежуточного и высокого риска в первой полной ремиссии. Также значимость выполнения алло-ТГСК 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-ТГСК 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 хроническим миелолейкозом (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-ТГСК. 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-ТГСК 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-ТГСК 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-ТГСК 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 ТГСК, 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-ТГСК является показанием для больных из группы промежуточного риска, больных с нормальным кариотипом и неблагоприятными молекулярными маркерами в первой полной ремиссии. Преимущество алло-ТГСК 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-ТГСК 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. Поэтому у этой группы больных может быть эффективно иное индукционное воздействие, не классический курс 7+3. Например, а программа низкодозного длительного цитостатического воздействия с гипометилирующим праймингом (Dac-Ida-Ara-C, Aza-Ida-Ara-C). 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-ТГСК от совместимого донора, родственного или неродственного, в настоящее время является терапией выбора для больных из группы неблагоприятного риска в первой ПР. Исходы алло-ТГСК от полностью совместимого неродственного донора идентичны таковым от родственного донора. Именно алло-ТГСК 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 риск-адаптированные 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-ТГСК 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-ТГСК в первой полной ремиссии ОМЛ рассматриваются в рамках международных критериев (табл. 11).

Таблица 11. Синтетические показания к алло-ТГСК 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-ТГСК предпочтительным вариантом консолидации		
		ХТ или ауто-ТГСК, %	алло-ТГСК, %	шкала ЕВМТ	шкала НСТ-СІ	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 курса индукции • Отсутствие МОБ 	35--40	15--20	≤ 1	<1	10--15
Промежуточный	<ul style="list-style-type: none"> • t(8;21) и л. $> 20 \times 10^9/\text{л}$ • Нормальный кариотип (или потеря только X, или только Y) с л. $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ и при достижении ПР после 1-го курса 	50--55	20--25	≤ 2	≤ 2	< 20--25

Плохой	<ul style="list-style-type: none"> • Недостижение ПР после 1-го курса у больных из групп благоприятного и промежуточного риска • Нормальный кариотип и л. $>100 \times 10^9/\text{л}$ • Аномальный кариотип, неотмеченный в группе промежуточного и очень плохого прогноза 	70--80	30--40	$\leq 3--4$	$\leq 3--4$	< 30
Очень плохой	<ul style="list-style-type: none"> • 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 ТГСК 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-ТГСК суммированный риск рецидива 15--20% и риск летальности от ТГСК 10--15% составляет те же 35%, то в описываемой ситуации в первой полной ремиссии алло-ТГСК не рекомендуется. Если же риск развития рецидива превышает на ХТ интегрированные риски после алло-ТГСК, то решение принимается в пользу ТГСК.

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

Таблица 12. Факторы риска, ассоциированные с трансплантационной летальностью

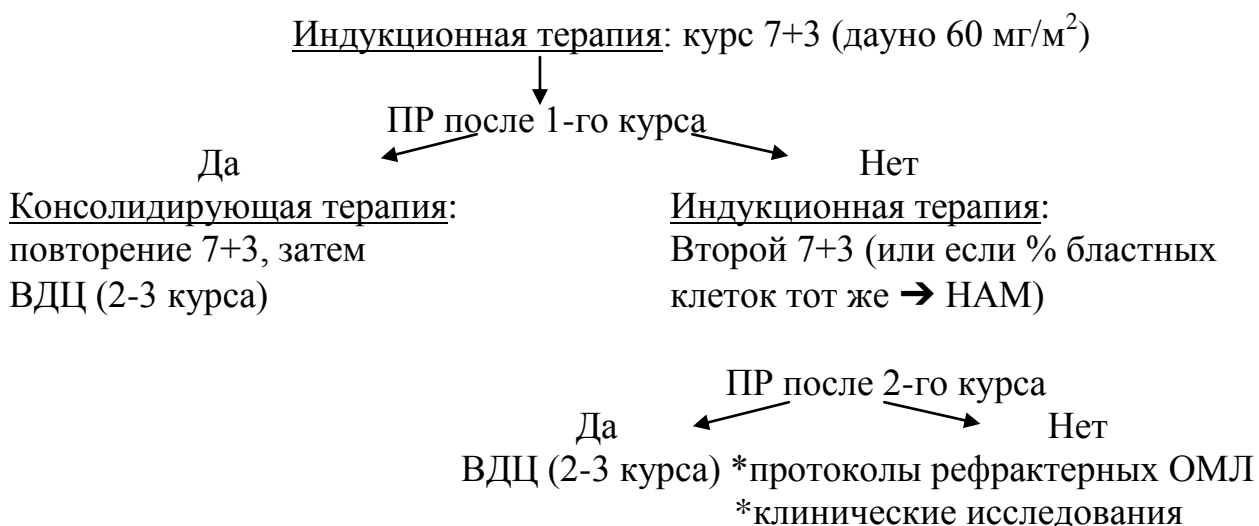
Предтрансплантационный показатель	Перитрансплантационный показатель	Посттрансплантационный показатель
<ul style="list-style-type: none"> • Благоприятный фактор: родственный HLA-совместимый донор • более короткий срок между диагностикой ОЛ и ТГСК • принадлежность к белой расе 	<ul style="list-style-type: none"> • Немиелоаблативное кондиционирование • Источник стволовых клеток (костный мозг или периферическая кровь) • Т-деплеция трансплантата 	<ul style="list-style-type: none"> • Ранняя иммунная реконституция

Неблагоприятный фактор: старший возраст реципиента пол донора и реципиента коморбидность ЦМВ-серостатус полиморфизм генов цитокинов неродственный донор HLA-несовместимость физикальный статус рефрактерная лейкоemia ОМЛ, ассоциированный с предшествующей ХТ	Миелоаблативный режим кондиционирования Альтернативный источник трансплантата (пуповинная кровь)	Тяжелая острая РТПХ (III-IV) Персистирующая хроническая РТПХ, экстенсивной формы
--	---	---

Завершая разделы, связанные с показаниями к выполнению алло-ТГСК, очень хотелось бы отметить исключительно низкую эффективность выполнения этой высокотехнологичной процедуры больным рефрактерными лейкозами, особенно в развернутой фазе заболевания: эти пациенты должны включаться в клинические исследования по испытанию новых лекарственных препаратов.

11. Унифицированный алгоритм принятия решений у больных ОМЛ, моложе 60 лет

Диагноз ОМЛ → типирование больного и его родных братьев и сестер, (начало поиска неродственного донора)



Молекулярно-генетическое исследование до начала лечения выполнено

Да → Показание к алло-ТГСК:

Нет → Показание к алло-ТГСК у всех,

- | | |
|--------------------------------|---------------------|
| 1. группа промежуточного риска | кому она может быть |
| 2. группа высокого риска | выполнена |
- (в этой группе показана ранняя ТГСК
- после достижения ПР)

ТГСК 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-ТГСК 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-ТГСК, что определяет лишь 20--30% вероятность длительной выживаемости.

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

Чтобы улучшить результаты ТГСК 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-ТГСК (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-ТГСК. Высокодозная ХТ может использоваться у больных без высокого риска ожидаемой избыточной токсичности, даже если нет возможности выполнить алло-ТГСК. 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 гемопоза, 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 (даунорубицин, идарубицин или митоксантрон) существенно не влияет на конечные результаты.

Оптимальная доза антрациклинов обсуждается. Стандартной считается доза даунорубицина 45 мг/м². В исследованиях Германской группы по ОМЛ (AMLCG) на протяжении 15 лет использовался даунорубицин в дозе 60 мг/м² с вполне приемлемой токсичностью. В протоколе NOVON-SAKK выполнено рандомизированное сравнение двух доз даунорубицина в индукции «3+7» – 90 мг/м² против 45 мг/м². В промежуточной группе больных 60--65 лет увеличение частоты ПР (73% против 51%) привело к 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 различия между тремя дозовыми режимами применения отдельных антрациклинов, включая даунорубицин 80 мг/м² в 1—3-й день, идарубицин 12 мг/м² в 1—3-й день и идарубицин 12 мг/м² 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-ТГСК с режимом пониженной интенсивности

Алло-ТГСК 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-ТГСК. 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-ТГСК 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 ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, инициированном в 2002 г., с помощью низкодозного

цитарабина (10 мг/м^2 2 раза в сутки подкожно в течение 21--28 дней) было пролечено 35 больных ОМЛ старше 60 лет. Медиана продолжительности циклов терапии составила 22 дня (разброс 13—28 дней) на цикл. В целом ремиссия была получена у 16 (62%) из 26 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).

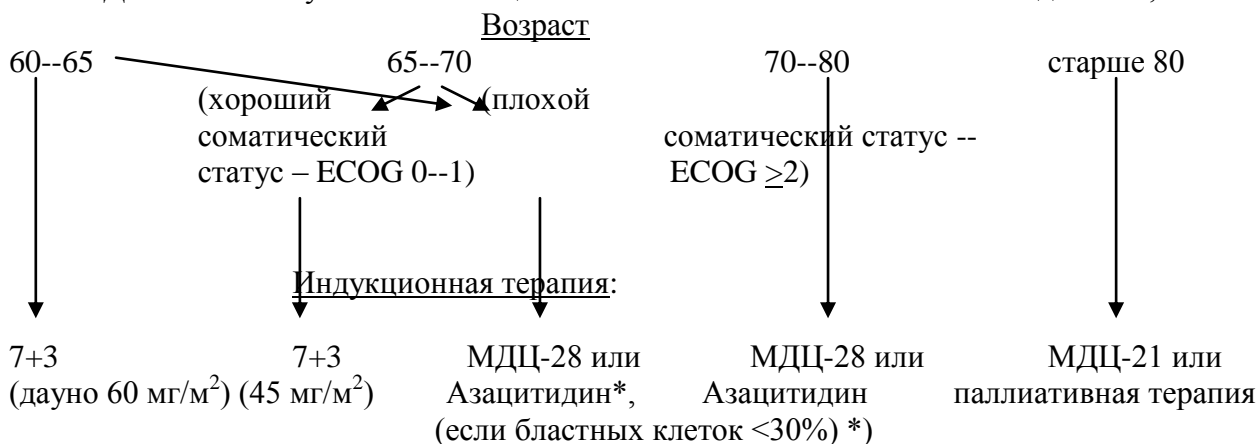
Доказательства эффективности азациитидина были получены в результате проведения двух контролируемых исследований III фазы CALGB 9221 и AZA-001. В регистрационное исследование AZA-001 были включены 358 больных МДС высокого риска, включая 113 – с бластом костного мозга от 20 до 30% (ОМЛ по классификации ВОЗ 3-я и 4-я редакции). Из 113 больных ОМЛ 55 были рандомизированы на терапию азациитидином (75 мг/м^2 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 бластом 20--30%. В ряде недавних публикациях показана сходная эффективность в лечении пожилых больных ОМЛ с бластом и более 30%.

В исследовании 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/м^2 в/в в 1—5-й дни каждые 4 недели); 215 – цитарабина (20 мг/м^2 подкожно в 1--10-й дни каждые 4 недели) и 28 – лучшую сопроводительную терапию. Включались пациенты с бластом $\geq 20\%$, в том числе 206 с бластом $>50\%$. 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 ($p = 0,034$).

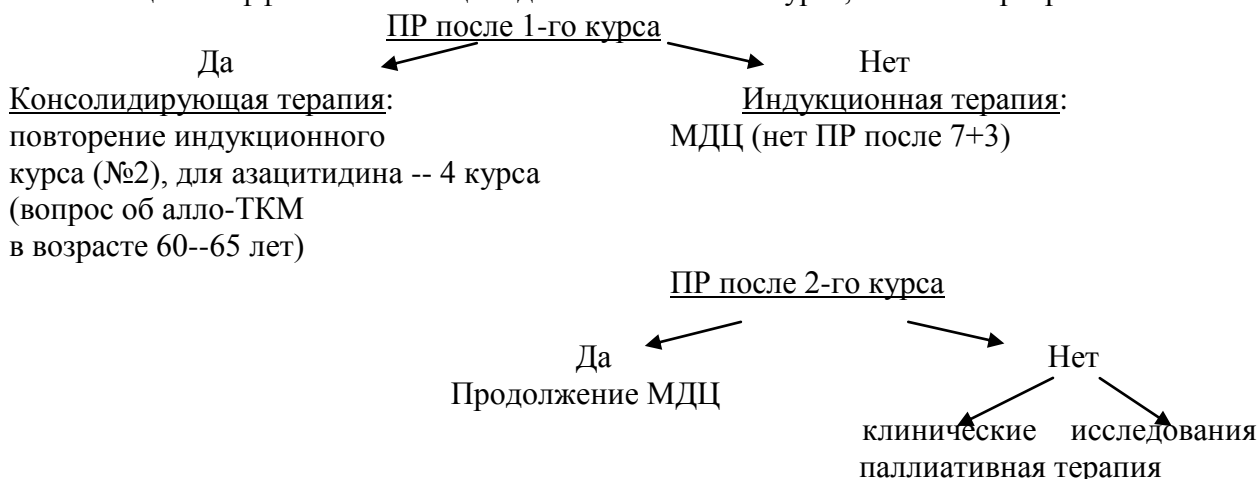
Таким образом, проблемой ХТ ОМЛ у пожилых является ее низкая долгосрочная эффективность. Оценка «пригодности» пожилых больных для отдельных видов терапии должна строиться на основании учета возраста больных, объективного определения тяжести состояния, цитогенетического и молекулярно-генетического вариантов 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 абберации	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	2--3	5--7

развития ОМЛ, годы		
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 моноцитотидным фенотипом (миеломоно- и монобластные варианты ОМЛ) без признаков предшествующей миелодисплазии. Вторичные ОМЛ, связанные с применением ингибиторов топоизомеразы II, ассоциируются с абберациями 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 гемопоза, 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-ТГСК 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-ТГСК остается крайне проблематичным. Доказательных исследований не существует, а по ретроспективным данным EBMT, 3-летняя ОВ 65 пациентов со вторичным ОМЛ, которым была выполнена ауто-ТГСК, 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-ТГСК. 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 ТГСК 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 ТГСК: 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 ТГСК; 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/м^2) и высокой дозе ($2\text{--}3 \text{ г/м}^2$). Примером терапии «спасения» является сочетание цитарабина (3 г/м^2 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.

У больных с продолжительностью ремиссии более 12 мес может быть использовано сочетание цитарабина в стандартных дозах (100 мг/м² 2 раза в день или 200 мг/м² в день непрерывно в 1—7-й дни) и идарубицина (12 мг/м² 1 раз в день в 1—3-й дни) (С2). Несмотря на возможность достижения длительных ремиссий, у этих больных в случае достижения второй ремиссии должен быть обсужден вопрос об использовании ТГСК. Больные с короткой 1-й ремиссией могут быть кандидатами на терапию экспериментальными лекарственными препаратами.

Для пациентов с ожидаемой избыточной токсичностью ХТ возможной опцией является использование цитарабина в дозе 10 мг/м² 2 раза в день подкожно в течение 28 дней.

В случае тяжелого соматического статуса пациента, особенно в возрасте старше 45-50 лет, длительной цитопении на индукционных курсах, при наличии неблагоприятных хромосомных аномалий возможно проведение программы низкодозного воздействия с гипометилирующим праймингом (дакоген/азациитидин-идарубицин-цитарабин). Выполняют два индукционных курса, и, если получена полная ПР, еще два консолидирующих. В дальнейшем осуществляют постоянную поддерживающую терапию в течение 3-х лет аналогичными курсами без идарубицина.

У больных ОМЛ с мутациями гена FLT3 или с высокой экспрессией немутированного FLT3 (CD135) можно использовать в качестве постоянного воздействия ингибитор тирозинкиназ – сорафениб – параллельно с цитостатическим воздействием в дозе 800 мг/сутки в 2 приема в сочетании с полностью транс-ретиноевой кислотой (третинин – 45 мг/м² в сутки). У больных ОМЛ с мутациями гена c-kit или высокой экспрессией на бластных клетках CD117 возможно назначение панкиназного ингибитора дазатиниба (дазатиниб 140 мг в сутки постоянно). Все тирозинкиназные ингибиторы обладают побочными эффектами (при использовании сорафениба наиболее часто диагностируют кожные поражения, дазатиниба – пульмониты, плевральные выпоты, колиты). В случае развития осложнений препараты временно отменяются и через 2-3 недели прием возобновляют в сниженной дозировке с последующим постепенным возвращением к лечебной дозе.

Вариантом деинтенсифицированного подхода к лечению раннего рецидива ОМЛ или первичной резистентности является программа, сочетающая препарат, обладающий гипометилирующим действием (децитабин или азациитидин), в качестве 3-дневного прайминга с последующим введением идарубицина и цитарабина в малых дозах. Эта программа рекомендуется больным с аномалиями кариотипа, особенно из неблагоприятной группы, а также тем больным ОМЛ с нормальным кариотипом, у кого известен мутационный статус гена FLT3. Выполняют 2 курса в качестве индукции ремиссии. При достижении ПР проводят еще 2

аналогичных курса с антрациклинами, а в дальнейшем осуществляется длительная поддерживающая терапия этими же курсами, но без идарубицина.

У больных с высокой экспрессией антигена CD33 может быть рассмотрена возможность применения Гемтузумаба (моноклональных антител, конъюгированных с цитостатическим агентом калихеомицином) в дозе 3 мг/м² 1 раз в неделю (2 введения) в сочетании либо с цитарабином в малых дозах, либо с курсом 7+3. Этот препарат обладает наиболее выраженной активностью у больных ОМЛ из группы благоприятного прогноза (СВФ-лейкозы), но может быть использован и при других вариантах ОМЛ. В качестве экспериментального подхода у больных с ОМЛ с высокой aberrантной экспрессией CD19 может быть применен блинотумомаб по обычной схеме. Также в качестве экспериментального подхода терапии спасения может быть рассмотрено применение венетоклакса с цитарабином в малых дозах. Назначение венетоклакса, незарегистрированного в России препарата, требует решения консилиума, врачебной комиссии и разрешения Минздрава на ввоз незарегистрированного препарата.

Применение препаратов не по зарегистрированным показаниям (off-label) по жизненным показаниям осуществляется по решению врачебной комиссии и консилиума врачей.

15.3. Терапия консолидации повторной ремиссии, включающая ТГСК

Алло-ТГСК 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 клеточных клеток, такие как пуповинная кровь или гаплоидентичный донор. В этой ситуации риск по заболеванию должен быть сбалансирован с риском по трансплантации. Долгосрочные прогнозы алло-ТГСК 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-ТГСК невозможно (например, из-за отсутствия подходящего донора), ауто-ТГСК 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-ТГСК составляют от 20 до 50%. Больным, у которых была выполнена алло-ТГСК 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-ТГСК) может быть предложена вторая ТГСК, 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 экстрамедуллярные 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 цитарабином -- 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 – гиперлейкоцитоз 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 лейкомидов, 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, CD79a, 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: с 1990 г проведено лечение 39 женщин, которым ОМЛ диагностирован ан фоне фебеменности, 23 из них ХТ была начата на различных сроках гестации, 14 больным сначала выполнено родоразрешение и 2 больным в 1 триместре беременности

выполнено прерывание беременности по медицинским показаниям и затем – ХТ; родилось 35 здоровых детей. 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 бóльшую липофильность, облегчающую его трансплацентарный транспорт. Кроме того, идарубицин обладает и бóльшей 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 34--36 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.

Больные ОМЛ, которым диагноз установлен на различных сроках беременности или в раннем послеродовом периоде, должны быть отнесены к группе неблагоприятного прогноза. После родоразрешения (через 3-4 мес) они являются кандидатами на выполнение алло-ТГСК. Поэтому поиск

потенциального (родственного или неродственного) донора должен быть инициирован еще на этапе индукции/консолидации.

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 лейкомогенез 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 различными методами: 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 свежзамороженной плазмы, что уменьшает образование агрегатов переливаемых тромбоцитов, которые быстро утилизируются селезенкой.

Использование дополнительных гемостатических средств и препаратов (транексамовая кислота, фибриноген, антитромбин III, 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 ТГСК.

Трансфузии гранулоцитов

Не существует доказательств необходимости в трансфузиях гранулоцитов у больных ОМЛ.

Трансфузии до, во время и после ТГСК

Для снижения риска HLA-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, ТГСК 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.

13. Савченко ВГ, Паровичникова ЕН, Троицкая ВВ, Соколов АН, Клясова ГА, Кузьмина ЛА и др. ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ПО ПРОТОКОЛУ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОМЛ-10. ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ. 2016;60—5.

14. Паровичникова, Е.Н., Троицкая, В.В., Клясова, Г.А., Кузьмина, Л.А., Соколов, А.Н., Парамонова, Е.В., Галстян, Г.М., Кессельман, С.А., Дроков, М.Ю., Васильева, В.А., Обухова, Т.Н., Куликов, С.М., Савченко ВГ. Лечение больных острыми миелоидными лейкозами по протоколу российского многоцентрового рандомизированного исследования ОМЛ-01.10: результаты координационного центра. *Терапевтический архив.* 2014;86:14—23.

15. Паровичникова, Е.Н., Савченко, В.Г., Клясова, Г.А., Исаев, В.Г., Соколов, А.Н., Куликов, С.М., Устинова, Е.Н., Грибанова, Е.О., Рыжко, В.В., Хорошко, Н.Д., Кравченко, С.К., Галстян, Г.М., Константинова, Т.С., Загоскина, Т.П., Зюзгин, И.С., Капльнов, К.Д., Мо ГИ. Токсичность различных протоколов лечения острых миелоидных лейкозов взрослых: Результаты четырех Российских Многоцентровых исследований. *Терапевтический архив.* 2010;7:5—11.

16. Соколов, А.Н., Паровичникова, Е.Н., Куликов, С.М., Клясова, Г.А., Троицкая, В.В., Кошно, А.В., Анчукова, Л.В., Фролова, М.В., Капланов, К.Д., Константинова, Т.С., Капорская, Т.С., Загоскина, Т.П., Москов, В.И., Домникова, Н.П., Приступа, А.С., Гаврилова, В.Г. Долгосрочные результаты лечения острых миелоидных лейкозов у взрослых в многоцентровом клиническом исследовании ОМЛ 06.06. Клиническая онкогематология. 2012;5:30–8.
17. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447
18. Ye XN, Zhou XP, Wei JY, Xu GX, Li Y, Mao LP, et al. Epigenetic priming with decitabine followed by low-dose idarubicin/cytarabine has an increased anti-leukemic effect compared to traditional chemotherapy in high-risk myeloid neoplasms. *Leuk. Lymphoma*. 2016; 57(6):1311-1318