

**ГОУ ВПО «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. профессора В. Ф. Войно – Ясенецкого
Минздравсоцразвития РФ»
Кафедра Внутренних болезней № 2 с курсом ПО.**

**Зав. кафедрой: проф., д.м.н. Демко И.В.
Проверил: к.м.н. Соловьева И.А.**

**РЕФЕРАТ на тему:
«Современные подходы к лечению острых
миелолейкозов»**

Выполнил: врач-ординатор Веселов А.Е.

Красноярск, 2018 г.

Содержание:

- Введение
- Диагностика
- Этапы химиотерапии
- Лечение больных ОМЛ старшей возрастной группы
- Список литературы

Введение

Долгосрочные результаты лечения острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) взрослых в течение последних 20 лет, несмотря на совершенствование терапии выхаживания и использования ряда новых препаратов, принципиально не изменились. В среднем 5-летняя общая выживаемость больных в возрасте до 60 лет по данным больших кооперативных исследовательских групп составляет 35--50%, варьируя от 10 до 90% в зависимости от молекулярно-генетических особенностей лейкемии. Доля летальных исходов, связанных с лечением, у этих больных составляет 7--18%. В лечении пожилых больных долгосрочные результаты не претерпели практически никаких изменений в течение 3 последних десятилетий, и 5-летняя выживаемость не превышает 10--12%. Именно ОМЛ является той областью клинической гематологии, в которой продолжают интенсивно как клинические, так и лабораторные исследования, направленные на хоть какой-то положительный сдвиг в устоявшихся долгосрочных результатах.

Диагностика

Морфологическое исследование

Диагностика ОЛ базируется на оценке морфологических особенностей клеток костного мозга и периферической крови. Диагноз устанавливают лишь при обнаружении бластных клеток, характеризующихся нежносетчатой 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.

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%.

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 -- M0, или мегакариобластный лейкоз - M7-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.

Для подтверждения миелоидной направленности опухолевых клеток необходимо оценить экспрессию миелоидных антигенов. Миелопероксидаза (МРО) -- 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 МРО не выявляется, а опухолевые клетки экспрессируют другие, менее специфичные миелоидные маркеры, и исключен лимфобластный вариант ОЛ.

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

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.

Молекулярная цитогенетика

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

Молекулярная генетика

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

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

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

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.

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 нейрорлейкемии**. Этот этап распределяется на все периоды программного лечения -- индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающее лечение. Обычно профилактику нейрорлейкемии (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 нейрорлейкемии 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 больных ОМЛ в возрасте от 18-60 лет

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 лейкоцитарной инфильтрацией почек);
- 3) печеночная недостаточность (за исключением случаев, обусловленных лейкоцитарной 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 лейкоцитарными 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 tumor-лизис синдрома выполнить плазмаферез.

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

Стандартная индукционная химиотерапия

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

Рандомизированные исследования по сравнению эффективности даунорубицина в дозе 45--60 мг/м² с другими антрациклинами, такими, как идарубицин или аklarубицин или амсакрин или митоксантрон, были проведены в начале 1990-х годов. Ни в одном из этих исследований не было показано преимуществ в долгосрочных результатах альтернативных даунорубицину препаратов в эквивалентных дозах. Исследование американской группы (ECOG) по применению даунорубицина в дозе 90 мг/м², свидетельствующее в пользу высокодозного даунорубицина, с точки зрения российских и ряда европейских экспертов не должно ложиться в основу программ лечения, так как эта дозировка не имеет преимуществ перед дозой даунорубицина 60 мг/м² (по крайней мере по приводимым в исследовании долгосрочным результатам применения 90 мг/м²).

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

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.

Для крупных Федеральных и Региональных гематологических центров, где осуществляются цитогенетические и молекулярные исследования, больные могут быть стратифицированы в разные группы молекулярноцитогенетического 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-IdaAra-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 антракциклинам дополнительных цитостатических препаратов не влияет на долгосрочные результаты лечения.

Таблица 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>
Азациитидин	<p>Азациитидин 75 мг/м² 7 дней, интервал 21 день</p>

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

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 молекулярногенетических 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.

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

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
Азациитидин	Азациитидин 75 мг/м ² 7 дней, интервал 21 день
Aza-Ida-Ara-C	Азациитидин 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-ТСГК/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. АутоТГСК 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.

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.

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.

Лечение больных ОМЛ старшей возрастной группы

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

Выделяют три основных «технологии» лечения ОМЛ у пожилых больных. Первый подход -- это интенсивная ХТ, подобная таковой у молодых, представляющая собой в большинстве случаев сочетание цитарабина с антрациклинами и направленную на достижение ПР. АллоТГСК 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.

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 HOVON-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 ALFA9801 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.

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 исследовании ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Минздрава России, инициированном в 2002 г., с помощью низкодозного цитарабина (10 мг/м² 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 бластозом костного мозга от 20 до 30% (ОМЛ по классификации ВОЗ 3-я и 4-я редакции). Из 113 больных ОМЛ 55 были рандомизированы на терапию азациитидином (75 мг/м² подкожно в 1--7-й дни; каждые 28 дней) и 58 – на один из трех методов традиционного лечения по выбору врача (сопроводительная терапия – 25, низкодозный цитарабин – 18, схема «3+7» – 10). Ключевым выводом стало значимое улучшение ОВ больных в группе азациитидина: медиана 24,5 мес против 16 мес ($p = 0,004$); 2-летняя ОВ 50,2% против 15,9% ($p = 0,0007$). Доказательная база AZA-001 позволила в обновленных рекомендациях NCCN рассматривать азациитидин в качестве приоритетного метода лечения

(категория доказательности 1) МДС высокого риска и ОМЛ с бластозом 20-30%. В ряде недавних публикациях показана сходная эффективность в лечении пожилых больных ОМЛ с бластозом и более 30%.

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.

Список литературы

1. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. *Лечение острых лейкозов*. М.: Медицина; 2015.
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 2014 году (Заболеваемость и смертность)*. М.; 2013: 125—30.
4. 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.
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. 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.
10. 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 2013 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica.* 2013; 98(12): 1826—35. doi: 10.3324/haematol.2013.091025.
11. 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.

12. 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

13. Ye XN, an increased anti-leukemic effect compared to traditional chemotherapy in high-risk myeloid neoplasms. *Leuk. Lymphoma*. 2016; 57(6):1311-1318