

НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО
ЛЕЙКОЗА у ВЗРОСЛЫХ**

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

2014 год

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко

Авторы и эксперты:

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

¹ ФГБУ «Гематологический Научный центр» Минздрава России, г.Москва

² НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России г.Санкт-Петербург

³ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г.Санкт-Петербург

⁴ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г.Москва

⁵ ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», г.Ярославль

⁶ ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», г.Екатеринбург

⁷ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко», г.Нижний Новгород

⁸ ГБУЗ «Областная клиническая больница», г.Иркутск

Рекомендации рассмотрены на заседании Профильной комиссии по специальности «Гематология» (июнь 2013 г.)

Список сокращений

ОМЛ - острые миелоидные лейкозы

ОПЛ - острый промиелоцитарный лейкоз

ПР - полная ремиссия

МРБ/МОБ - минимальная резидуальная/остаточная болезнь

ТКМ - трансплантация костного мозга

Ауто-ТКМ - аутологичная трансплантация костного мозга

Алло-ТКМ - аутологичная трансплантация костного мозга

CD - кластер дифференцировки

КМ - костный мозг

ПК - периферическая кровь

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

ВОЗ классификация - классификация Всемирной организации здравоохранения

ФАБ классификация - классификация Франко-Американско-Британской группы экспертов

АТРА - полностью транс-ретиноевая кислота

АТО - арсеникума триоксид

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДС - дифференцировочный синдром

СЗП - свежемороженая плазма

Оглавление

Введение	6
Методология	9
Диагностика острых промиелоцитарных лейкозов	9
Клинико-лабораторные характеристики	9
Пункция костного мозга	10
Морфологическая оценка бластных клеток	10
Иммунофенотипирование бластных клеток	11
Быстрое генетическое подтверждение диагноза	11
Кариотипирование	12
FISH (флюоресцентная <i>in situ</i> гибридизация)	12
Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР)	12
Иммуноокрашивание с помощью анти-PML моноклональных антител	13
Исследования дополнительных молекулярных маркеров	13
Подготовка образцов для молекулярно-генетических исследований и их хранение	14
Необходимые исследования до начала лечения	14
Основные принципы лечения:	15
Организационные вопросы	16
Сопроводительная терапия	17
Назначение АТРА	18
Индукционная терапия:	
Стандартный подход	19
Альтернативный подход (терапия АТО)	21
Необходимые исследования в ходе индукционной терапии	21
Сопроводительная терапия	23
Диагностика и лечение побочных эффектов АТРА	23
Оценка эффективности индукционной терапии	27
Консолидирующая терапия:	27

Полностью транс-ретиноевая кислота	28
Цитарабин	28
АТО	28
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	29
Поддерживающая терапия	29
Профилактика вовлечения центральной нервной системы	30
Рекомендации по мониторингу МРБ	31
Особые случаи ОПЛ:	
Пожилые пациенты	34
Пациенты с тяжелой сопутствующей патологией	34
Лечение ОПЛ при беременности	34
Приложение	36
Литература	44

1. Введение

Острые промиелоцитарные лейкозы относят к острым миелоидным лейкозам, которые представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний системы крови, возникающих в результате мутации в стволовой клетке-предшественнице гемопоэза, в результате чего происходит блок дифференцировки и начинается неконтролируемая пролиферация недифференцируемых опухолевых кроветворных клеток, вытесняющих нормальные.

Истинная частота возникновения острых промиелоцитарных лейкозов неизвестна, поскольку в регистры заболеваемости острыми лейкозами ОПЛ вносят вместе с другими вариантами острых миелоидных лейкозов. Считается, что острый промиелоцитарный лейкоз встречается в 5-15% всех случаев ОМЛ. И, если в 2005 году в США предполагаемая частота возникновения ОМЛ оценивалась как 11.930 случаев в год, то вероятная частота диагностики ОПЛ составляет 600-800 случаев в год.

Существует несколько отличий в эпидемиологических характеристиках между ОМЛ и ОПЛ, особенно это касается вероятности возникновения ОПЛ в зависимости от возраста. Так, для ОМЛ вероятность возникновения постепенно увеличивается пропорционально возрасту до 55 лет, а затем отмечается резкий экспоненциальный рост заболеваемости. При ОПЛ эта закономерность не выявляется. Хотя заболевание диагностируется во всех возрастных группах, но его частота крайне низка у больных в возрасте до 10 лет. В возрастной группе от 0 до 17 лет частота ОПЛ среди всех случаев острых миелоидных лейкозов составляет 3-4%. В возрасте от 10 лет до 20 лет вероятность возникновения ОПЛ постепенно возрастает, затем наблюдается плато до возраста 60 лет, после чего вероятность возникновения заболевания снижается. Большинство случаев ОПЛ диагностируют в возрасте от 20 до 60 лет. Медиана возраста при диагностике ОПЛ составляет 38 лет. По данным Российского регистрационного исследования, проводимого с 2006 года и включившего 814 больных из 19 центров, ОПЛ диагностируют в 7.25% случаев всех острых лейкозов взрослых, и медиана возраста составляет 47 лет (без учета больных детского возраста). Реальных показателей заболеваемости и распространенности острых промиелоцитарных лейкозов в России не существует.

Что касается частоты возникновения ОПЛ у больных различных этнических групп, то эти данные противоречивы. Было опубликовано, что частота встречаемости ОПЛ у больных из Латинской Америки значительно выше, чем у представителей других этнических групп, – 24,3%,. Однако особенностей клинического течения заболевания или каких-либо принципиальных биологических отличий у них не обнаруживается. Следует отметить, что эта первичная информация была подтверждена исследователями из Мексики, Перу и Испании. Подтверждением этому стало и исследование из Исследовательского

Ракового Центра М.Д.Андерсена Центра по исследованию Рака, в котором общая частота ОПЛ среди больных, страдающих ОМЛ, составила 9,6%, но среди больных латиноамериканского происхождения – 18,2%, афроамериканцев – 10,3%, белых - 7,7%. В исследовании из Коста-Рики сообщается о 34% случаев ОПЛ из 167 случаев *de novo* ОМЛ. И хотя существует большой объем информации, свидетельствующий о том, что у потомков испанцев, которые колонизировали Центральную и Южную Америку, вероятность возникновения ОПЛ выше, тем не менее, существуют и скептическая оценка этих данных. Распределение вероятностей возникновения ОПЛ в самой Испании существенно отличается в зависимости от региона. Так, на юге Испании 21,6% случаев ОМЛ были отнесены к ОПЛ, а на севере и в центральной части – 12,5% и 17%, соответственно.

В последние годы все больше описывается случаев возникновения ОПЛ как вторичного лейкоза, связанного с предшествующей химиотерапией и облучением. Большие многоцентровые исследования свидетельствуют о том, что вторичный ОПЛ в большинстве случаев возникает не позднее трех лет после завершения химиотерапии по поводу первичного онкологического заболевания ингибиторами топоизомеразы II (антрациклины, или митоксантрон, реже - этопозид). У 57% больных первичной опухолью был рак молочной железы, далее следуют лимфомы, значительно реже лимфогранулематоз. Среднее время от завершения терапии по поводу первичной опухоли до момента диагностики вторичного ОПЛ составляет 24 месяца (от 15 мес до 8 лет). По мере увеличения агрессивности химиотерапевтического воздействия увеличивается вероятность развития вторичного ОПЛ, как впрочем, может уменьшаться и временной интервал от момента завершения химиотерапии и возникновения острого лейкоза.

Интересно отметить, что описаны промиелоцитарные бластные кризы хронического миелолейкоза (ХМЛ). В описываемых случаях промиелоцитарный бластный криз был диагностирован у больных с ранее доказанным хроническим миелолейкозом.

ОПЛ представляет собой четко очерченную нозологическую форму в рамках острых миелоидных лейкозов с настолько характерными клинико-лабораторными признаками (типичная морфология опухолевых клеток, тяжелый геморрагический синдром, гематомный тип кровоточивости, избыточно активированный фибринолиз, ДВС-синдром, обычно лейкопения), что диагноз порой можно установить, основываясь лишь на клинических проявлениях. Тем не менее, именно этот вариант ОМЛ требует жесткой верификации диагноза молекулярно-генетическими методами.

Это обусловлено тем, что именно с острым промиелоцитарным лейкозом связано одно из самых принципиальных открытий в области биологии лейкозов: обнаружен феномен дифференцировки бластных клеток промиелоцитарного лейкоза под воздействием дериватов

ретиноевой кислоты - 13-цис-ретиноевой, полностью транс-ретиноевой (АТРА), 9-цис-ретиноевой кислоты. Именно АТРА стала первым, так называемым, «таргетным» препаратом. Применение полностью транс-ретиноевой кислоты (АТРА; третиноин) революционным образом изменило исходы терапии ОПЛ.

После появления АТРА, арсенал патогенетических эффективных методов терапии был расширен за счет триоксида мышьяка (АТО), являющегося, вероятнее всего, одним из наиболее активных биологических средств в лечении ОПЛ. И уже не вызывает сомнения тот факт, что острые промиелоцитарные лейкозы могут быть излечены даже без применения цитостатических препаратов.

Лечение ОПЛ освещается в текстах национальных рекомендаций из США и Великобритании, посвящённых терапии ОМЛ, которые включают лишь некоторые конкретные пункты, касающиеся терапии ОПЛ. В 2009 году европейская организация LeukemiaNet, объединив международных экспертов, разработала европейские рекомендации по лечению ОПЛ, основанные как на результатах уже проведенных исследований, так и на мнениях ведущих экспертов. Российская исследовательская группа по лечению острых лейкозов с 1997 года, когда АТРА (полностью трансретиноевая кислота) стала основной частью программного лечения ОПЛ, провела несколько проспективных многоцентровых и одноцентровых исследований по лечению ОПЛ. Опыт российских гематологов и международные публикации стали основой представляемых Национальных рекомендаций по лечению ОПЛ взрослых.

Публикация национальных рекомендаций по лечению такого «коварного» варианта острых миелоидных лейкозов необходима по разным причинам. Во-первых, ОПЛ является редким заболеванием, и большинству пациентов терапия осуществляется в учреждениях с ограниченным опытом лечения этого варианта острых лейкозов. Во-вторых, прекрасные долгосрочные результаты, представленные в литературе, могут породить ложное чувство безопасности и удовлетворенности, что может привести к недооценке важности некоторых аспектов терапии ОПЛ. В-третьих, на некоторые вопросы, связанные с лечением ОПЛ, до сих пор не найдены однозначные ответы, они лишены большой доказательной базы, и следовательно, могут повышать риск принятия ошибочных решений, которые, хотя и соответствуют общей стратегии лечения других видов ОМЛ, неприемлемы при терапии ОПЛ.

2. Методология составления клинических рекомендаций

2.1. Состав экспертной Группы

Группа экспертов представлена сотрудниками Гематологического Научного Центра МЗ РФ, Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета, а также региональными гематологами РФ, принимавшими участие в кооперированных многоцентровых проспективных исследованиях по лечению ОПЛ в Российской Федерации.

2.2. Охват рассмотрения проблемы

Использована литература, опубликованная в базах данных PubMed и Medline на английском языке; поиск был проведен с использованием ключевые слова «острый промиелоцитарный лейкоз» с подзаголовками "Антрациклины", "полностью транс-ретиноевая кислота", "триоксид мышьяка", "ретиноевая кислота / синдром дифференцировки", "беременность", "синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (DIC)", "трансплантация стволовых клеток", и "Фебрильная нейтропения." Протоколы лечения острых промиелоцитарных лейкозов были неоднократно рассмотрены на заседаниях Национального общества гематологов (ранее – на заседаниях Научно-исследовательской группы гематологических центров России). Авторы рекомендаций имеют значительный опыт в этой области. Уровни доказательности рекомендаций были определены согласно "Общим руководствам по методологии исследования оценок в традиционной медицине, " .

3. Диагностика острых промиелоцитарных лейкозов

3.1. Клинико-лабораторные характеристики

Как уже отмечалось, клиническая картина ОПЛ имеет достаточно яркие характеристики, и диагноз этого варианта ОМЛ может быть заподозрен даже до выполнения необходимых лабораторных тестов. При этом в клинической практике можно столкнуться и со случаями ОПЛ, которые протекают не столь драматично, – отсутствуют проявления геморрагического синдрома, больные в течение нескольких недель могут наблюдаться по поводу лейкопении, умеренной тромбоцитопении.

У 80 % больных манифестация заболевания характеризуется лейкопенией (медиана числа лейкоцитов составляет $1,8 \cdot 10^9/\text{л}$). Хотелось бы отметить, что если у больного в момент диагностики острого лейкоза определяется лейкопения менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$, особенно в сочетании с гипофибриногенемией, то с большой долей вероятности можно предполагать промиелоцитарный вариант ОМЛ. У 15-20% пациентов в дебюте болезни определяется выявляется лейкоцитоз (медиана $83 \cdot 10^9/\text{л}$) с увеличением числа лейкоцитов до 150 и более тысяч. У подавляющего числа больных (80-90%) определяется анемия, причем, у половины из них концентрация гемоглобина составляет менее 100 г/л. У 75% больных

содержание тромбоцитов снижается до $50 \cdot 10^9/\text{л}$ и ниже. Лабораторные признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и истощенного фибринолиза определяются у 80-90% пациентов.

Проявления геморрагического синдрома (гематомы, кровоточивость десен, повышенная травмируемость кожных покровов, распространенные петехиальные высыпания, нередко кровотечения из носа, желудочно-кишечного тракта) имеются у 90% пациентов на момент диагностики. Гепатоспленомегалия или лимфаденопатия определяются менее чем, у 20 % пациентов.

4. Подход к больному с подозрением на ОПЛ

4.1 Пункция костного мозга

Всем больным, у которых подозревается диагноз острого (промиелоцитарного в частности) лейкоза, должна быть выполнена пункция костного мозга. Эта диагностическая процедура может не проводиться (исключительно) только в том случае, когда количество бластных клеток в периферической крови достаточно для выполнения молекулярно-генетических исследований, а у пациента регистрируется массивный геморрагический синдром гематомного типа, при котором любое вмешательство может сопровождаться развитием новых объемных гематом. Для ОПЛ исключительно важным является получение адекватного костномозгового пунктата, так как большинство форм характеризуется глубокой лейкопенией.

Хотя существует общий консенсус в отношении необходимости молекулярно-генетического подтверждения диагноза ОПЛ, дифференцирующая (таргетная) и сопроводительная терапия должны быть начаты до получения результатов генетических тестов. Необходимо учитывать любые подозрения на ОПЛ: наличие у пациента тяжелой коагулопатии, геморрагического синдрома, лейкопении, характерной морфологической картины бластных клеток. **Во всех таких случаях следует начинать терапию АТРА немедленно и продолжать ее до момента подтверждения диагноза или его опровержения на основе генетического исследования.**

4.2. Морфологическая оценка бластных клеток

В большинстве случаев диагноз может быть заподозрен при морфологической оценке лейкоцитарных клеток. Бластные клетки при ОПЛ в большинстве прежде всего характеризуются значительным ядерным полиморфизмом и наличием крупной фиолетово-бурой зернистости, густо заполняющей цитоплазму, большим количеством палочек Ауэра (классический гипергранулярный вариант ОПЛ). У 15-20% больных в цитоплазме опухолевых клеток обнаруживается лишь несколько мелких гранул или они не выявляются вовсе, при этом все

остальные признаки (клинические, цитохимические, цитогенетические) ОПЛ присутствуют.

Классическим признаком опухолевых клеток ОПЛ является очень выраженная цитохимическая реакция на миелопероксидазу (МРО), липиды, которая выявляется с помощью суданового черного (SBB), и на хлорацетатэстеразу.

4.3. Иммунофенотипирование бластных клеток

Иммунофенотипирование с использованием многоцветной проточной цитометрии может повысить точность морфологических исследований ОПЛ, но не является ключевым методом диагностики.. Как правило, PML / RARA-положительные бластные клетки имеют иммунофенотип, аналогичный нормальным промиелоцитам (CD34-/+ гетерогенный, CD117-/+ dim, HLADR-/+ dim, CD13+/,+, CD11b-). Тем не менее, в отличие от нормальных промиелоцитов PML/RAR-положительные промиелоциты имеют крайне низкий уровень CD15 (CD15-/+ dim , вместо CD15+,,+). Бластные клетки при гипогранулярной (вариантной) форме ОПЛ (M3V) часто коэкспрессируют T-линейные маркеры, такие как CD2, совместно с миелоидными маркерами такими как CD13 и CD33.

В литературе описаны случаи острых миелоидных лейкозов с морфологическими и/или иммунофенотипическими характеристиками ОПЛ, однако без PML/RARA, и наоборот.

4.4. Быстрое генетическое подтверждение диагноза

Поскольку эффективность таргетного лечения на основе ретиноидов и/или производных мышьяка строго зависит от наличия химерного гена PML/RARA, генетическое подтверждение диагноза является обязательным во всех случаях.

В 1977 году J.D.Rowley и соавт. было доказано, что практически во всех случаях промиелоцитарного лейкоза обнаруживается транслокация (15;17)(q22;q12-21). В результате этой транслокации ген промиелоцитарного лейкоза (*PML*-ген), расположенный на 15 хромосоме, переносится на длинное плечо 17 хромосомы в область, где находится ген альфа-рецептора ретиноевой кислоты (*RARa*). Эту транслокацию относят к группе реципрокных, сбалансированных, что означает, что генетический материал не утрачивается и передается с одной на другую хромосому. В результате t(15;17) появляется два сливных аномальных гена: *PML/RARa* на деривате (der) 15 хромосомы и *RARa/PML* на (der) 17 хромосомы.

Генетическое подтверждение диагноза должно выполняться, если возможно, на бластных клетках, полученных из костного мозга (КМ). Идентификация ОПЛ-специфических генетических поломок в бластных клетках осуществляется на уровне анализа хромосом, ДНК, РНК и химерного белка с использованием стандартного кариотипирования,

флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР), или анти-PML моноклональных антител. Соответственно, каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки.

Рекомендации по диагностике ОПЛ приведены в таблице 1.

Кариотипирование. Кариотипирование на G-окрашенных метафазах, полученных из образцов костного мозга (КМ) выполняется обычными методами на прямой, 24-часовой и 48-часовой культуре. Несмотря на высокую специфичность, цитогенетический анализ дорог, отнимает много времени, нуждается в метафазах хорошего качества (потери до 20%), и по определению, не в состоянии обнаружить случаи, когда PML / RARA является результатом так называемой криптогенной перестройки (ложно отрицательный результат).

Этот метод позволяет обнаруживать дополнительные хромосомные перестройки, но они не имеют существенного прогностического значения при ОПЛ. Также, цитогенетический анализ может быть полезен в тех случаях ОПЛ, когда синтез химерного белка PML/RARA не осуществляется. Стандартная цитогенетика также может способствовать выявлению редких вариантов ОПЛ в том числе с $t(11, 17)(q23; q21)$, $t(11, 17)(q13; q21)$ и $t(5, 17)(q35; q21)$, приводящих к синтезу химерных продуктов PLZF-RARA, NuMA RARA и NPM1-RARA соответственно, а также другим, описанным совсем недавно.

FISH (флуоресцентная *in situ* гибридизация).

FISH анализ PML/RARa выполняется с использованием флуоресцентных зондов. Хотя в некоторых случаях образцы периферической крови (ПК) пригодны для исследования (в частности, когда на момент установления диагноза имеется гиперлейкоцитоз), FISH анализ лучше выполнять на образцах КМ. Этот метод высоко специфичен, обладает достаточной чувствительностью, намного дешевле и менее трудоемок, чем кариотипирование. Однако FISH не дает никакой информации об изоформе химерного транскрипта PML/RARA, который необходим для осуществления молекулярного мониторинга минимальной остаточной болезни.

Тем не менее, FISH может быть полезен в диагностике предполагаемых случаев ОПЛ, при которых не выявляется химерный транскрипт PML-RARa. Так, FISH-исследование может выявить реаранжировку гена RARA, который может быть партнером другого – не PML- гена.

Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР)

ОТ-ПЦР анализ PML-RARa проводят на РНК, выделенной из клеток КМ, хотя химерный транскрипт, как правило, легко определяется и в ПК,

даже в случаях с лейкопенией. ОТ-ПЦР анализ для выявления химерного продукта PML-RARA был создан и стандартизован в рамках международной кооперации (Biomed-1 Concerted Action). ОТ-ПЦР является «золотым стандартом» для подтверждения диагноза ОПЛ. Помимо своей высокой специфичности и чувствительности, важно, он определяет расположение точки разрыва PML, устанавливая тем самым маркер для следующего мониторинга МОБ. Однако, малое количество РНК (и как следствие – ложноотрицательный результат), контаминация/артефакты (ложноположительный результат), а также относительно длительный период пробоподготовки (около 2 дней) являются основными недостатками этого метода. Кроме того, очень желательно, чтобы детекцию химерных транскриптов и мониторинг образцов проводили в референс-лабораториях с хорошо обученным персоналом и большим опытом.

Иммуноокрашивание с помощью анти-PML моноклональных антител

Иммуноокрашивание с помощью анти-PML моноклональных антител на сухих мазках КМ или ПК (при условии наличия бластных клеток) позволяет очень быстро установить диагноз. Этот метод является весьма специфичным при наличии химерного белка PML-RAR. Результат иммунофлуоресцентного анализа может быть получен в течение всего 2х часов. К сожалению, этот тест не применяется в РФ.

Все вышеупомянутые методы диагностики одинаково специфичны, но не одинаково надежны. В частности, кариотипирование (стандартная цитогенетика) гораздо менее эффективно, чем другие методы. Для быстроты диагностики оптимальным является использование метода FISH. Однако эти технологии не должны заменять ОТ-ПЦР, которая позволяет определять изоформы PML-RARA и мониторировать МОБ.

Исследования дополнительных молекулярных маркеров.

Мутации в гене, кодирующем FMS-подобную тирозинкиназу 3 (FLT3), при ОПЛ наблюдаются чаще, чем при других ОМЛ – у 30-40% больных. Однако, хотя FLT3-мутации ассоциированы с более высоким числом лейкоцитов в момент диагностики острого лейкоза, они не являются каким-либо прогностическим фактором и не оказывают влияние на выбор терапевтической тактики. Таким образом, рутинное исследование этой мутаций при ОПЛ на основе имеющихся данных не рекомендуется.

4.5. Подготовка образцов для молекулярно-генетических исследований и их хранение

FISH

Для FISH необходимо от 3 до 4 мазков КМ и от 3 до 4 мазков ПК, полученных на момент установления диагноза. Образцы могут быть отправлены при комнатной температуре. Мазки, которые не используются немедленно, должны храниться на -20°C , покрытые алюминиевой бумагой.

ОТ-ПЦР.

Для выделения РНК и ОТ-ПЦР, требуется одна пробирка с КМ (2-3 мл) или одна пробирка с ПК (20-30 мл, поскольку часто при ОПЛ регистрируется глубокая лейкопения), содержащая либо цитрат натрия, либо этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA). Образцы костного мозга или периферической крови должны быть обработаны в течение 24 часов. Выделенные моноклеарные клетки в гуанидине изотиоцианате могут храниться на -20°C . Для всех исследований предпочтителен костный мозг.

Кариотипирование и FISH.

Для обычного кариотипирования и FISH исследования, КМ объемом (1-2 мл) должен быть помещен в пробирку с гепарином и отправлен при комнатной температуре. Образцы, обработанные при поступлении в лабораторию в виде осажденных ядер, фиксированных с помощью метанола и уксусной кислоты (3:1), могут храниться при температуре -20°C .

Перечень необходимых исследований до начала лечения ОПЛ

- Гемограмма
- Миелограмма
- Цитохимическое исследование бластных клеток
- Цитогенетическое исследование бластных клеток*
- FISH-исследование со специфическими пробами для выявления перестройки генов RARa и PML*
- Молекулярное исследование*
- Биохимический анализ крови
- Коагулограмма, тромбоэластограмма (оптимально)
- Рентгенография грудной клетки (при необходимости КТ грудной клетки)

- ЭКГ, ЭХО-КГ (обязательно!)
- УЗИ органов брюшной полости (оптимально)
- КТ головы (особенно у больных с кровоизлияниями в склеры, глазное дно)
- Осмотр глазного дна

*В клиниках, где нет возможности выполнить цитогенетическое исследование, диагноз должен быть подтвержден в референс-лаборатории. Образцы костного мозга или периферической крови должны быть доставлены в лабораторию до начала терапии.

5. Основные принципы лечения острых промиелоцитарных лейкозов

Самым важным правилом в лечении острых промиелоцитарных лейкозов является сочетанное применение препаратов полностью транс-ретиноевой кислоты и антрациклиновых антибиотиков с цитарабином или без него.

Диагноз ОПЛ - это всегда ургентная ситуация.

АТРА назначается всегда и сразу же при малейшем клиническом подозрении на ОПЛ (морфологическая характеристика бластных клеток, геморрагический синдром, низкие показатели протромбина и фибриногена).

Индукционное лечение ОПЛ требует массивной трансфузионной терапии тромбоконцентратами (необходимо поддерживать тромбоциты на уровне минимум $30 \cdot 10^9/\text{л}$, оптимально - $50 \cdot 10^9/\text{л}$ и выше) и свежемороженой плазмой/криопреципитатом (уровень фибриногена более 2 г/л, протромбинового индекса - более 80%). Использование АТРА не отменило агрессивной заместительной терапии компонентами крови, а лишь несколько уменьшило объемы используемых трансфузионных средств.

Всем больным, независимо от инициального лейкоцитоза, курс химиотерапии должен быть начат не позднее третьего дня от начала лечения ретиноевой кислотой. Больным с числом лейкоцитов более $10 \cdot 10^9/\text{л}$ курс цитостатическими препаратами начинают одновременно с АТРА. Оптимальным днем начала курса химиотерапии для больных с числом лейкоцитов менее $10 \cdot 10^9/\text{л}$ может считаться второй день от начала приема АТРА, поскольку к этому времени уже должен быть подтвержден диагноз ОПЛ, и вероятность развития раннего ретиноидного синдрома крайне мала.

Назначение гидроксимочевины при ОПЛ не показано (увеличивает риск тяжелых геморрагических осложнений)

При гиперлейкоцитозе (особенно более $50 \cdot 10^9/\text{л}$) на фоне проведения программы химиотерапии целесообразно выполнение плазмаферезов (плазмаобменов до 1,5-2 л). Выполнение плазмаферезов показано не только в качестве процедуры, направленной на профилактику и лечение синдрома распада опухоли, но также и на коррекцию коагуляционных осложнений (ДВС-синдром).

Лейкаферезы противопоказаны.

На фоне приема АТРА, даже если вводятся цитостатические препараты, всегда есть вероятность развития ретиноидного синдрома, или синдрома дифференцировки опухолевых клеток (фебрильная лихорадка, одышка, признаки острой почечной и/или печеночной недостаточности, задержка жидкости).

При малейших признаках, даже при малейшем подозрении на развитие РС больному назначают дексаметазон $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ 2 раза в день. Обычно признаки ретиноидного синдрома очень быстро купируются, поэтому длительная терапия дексаметазоном не показана. Отмены АТРА обычно не требуется, однако в случае развития тяжелого РС, препарат может быть отменен до купирования РС. Его прием может быть возобновлен в половинных дозах.

При ОПЛ необходимо выполнять постоянный мониторинг минимальной остаточной болезни с целью своевременного изменения терапевтического воздействия при развитии молекулярного рецидива.

ОПЛ необходимо лечить интенсивно как в период индукции/консолидации, так и продолжать терапию и в постремиссионном периоде в течение минимум двух лет.

6. Лечение

6.1. Организационные вопросы

Учитывая рекомендации европейского и мирового сообщества, а также собственный опыт по лечению острых миелоидных и промиелоцитарных лейкозов в академических и региональных центрах, хотелось бы подчеркнуть, что лечение больных острыми лейкозами (в частности ОПЛ) должно осуществляться лишь в тех медицинских учреждениях, в которых есть специалисты всех специальностей (многопрофильные клинические больницы, при которых существуют собственные отделения переливания крови или доступна круглосуточная трансфузионная помощь), и охват населения у которых составляет не менее 500 000. Индукционная терапия должна проводиться лишь в тех центрах, в которых число больных ОМЛ в год составляет не менее 5, и в которых выполняется, в том числе, и высокодозная химиотерапия. В соответствии с этими рекомендациями центры, которые проводят лечение 5-10 пациентов с ОМЛ в год, будут сталкиваться не более чем с одним

больным ОПЛ каждые 2 года. Хотя это и ограничивает опыт небольших центров в лечении ОПЛ, совершенно ясно, что оптимальный результат зависит от быстрого проведения диагностических процедур, доступа к АТРА и компонентам крови. Это подчеркивает необходимость создания национальных рекомендаций, клинических протоколов, проведения кооперированных исследований с целью повышения клинической настороженности и быстроты действий, которые необходимы для своевременной диагностики ОПЛ и адекватной сопроводительной терапии направленной на снижение летальности в период индукции независимо от величины гематологического центра.

6.2. Первичные действия по проведению сопроводительной терапии при подозрении на диагноз ОПЛ

6.2.1. Сопроводительная терапия, направленная на коррекцию гемостаза

Рекомендации по сопроводительному лечению отражены в таблице 1.

Внутричерепные кровоизлияния, легочные и другие кровотечения являются частыми жизнеугрожающими осложнениями ОПЛ вследствие грубых коагуляционных нарушений. Эти осложнения не только являются наиболее частой причиной смерти на ранних этапах индукционной терапии, но нередко развиваются до установления диагноза ОПЛ и начала терапии. По данным испанских исследователей 3% больных ОПЛ погибают вследствие геморрагий до начала лечения. Половина случаев из 5% геморрагических смертей происходит в течение первой недели лечения АТРА.

В связи с этим целесообразно рекомендовать начало сопроводительной терапии, направленной на коррекцию коагулопатии немедленно при минимальном подозрении на ОПЛ. Терапия должна включать свежезамороженную плазму и криопреципитат, трансфузию тромбоцитов для поддержания концентрации фибриногена выше 1,0-1,5 г/л и количества тромбоцитов более $50 \cdot 10^9$ /л. Мониторинг этих показателей должен выполняться, по крайней мере (!), один раз в день (чаще при необходимости). Такая терапия должна продолжаться в течение всего периода индукционной терапии до исчезновения всех клинических и лабораторных признаков коагулопатии. Следует обращать внимание на факторы, повышающие риск развития фатальных кровоизлияний и кровотечений. Эти факторы следующие: уже состоявшееся или активное кровотечение, гипофибриногемия ($<1,0$ г/л), повышение уровня продуктов деградации фибрина или D-димеров в сочетании с увеличением протромбинового времени или активированного частичного тромбопластинового времени, а также гиперлейкоцитоз, наличие бластных клеток в периферической крови, высокий уровень креатинина, плохой соматический статус. Следует избегать катетеризации центральных вен, спинномозговых пункций и других

инвазивных процедур (например, бронхоскопии) перед началом терапии и в период индукции ремиссии в связи с высоким риском геморрагических осложнений. Установка центрального венозного катетера должна выполняться опытными врачами только после коррекции коагуляционных нарушений. Кроме того, прокагуляционный статус при ОПЛ может приводить не только к увеличению риска геморрагических осложнений, но и увеличивать риск тромбозов. Преимущество от использования гепарина, транексамовой кислоты, аминокaproновой кислоты других антикоагулянтов или антифибринолитиков спорно и не доказано, и эти препараты не должны использоваться вне клинических испытаний. Есть также сообщения о случаях использования рекомбинантного фактора VIIa в случае тяжелого, жизнеугрожающего кровотечения.

6.2.2. Назначение АТРА

Терапия АТРА должна быть начата до окончательного генетического подтверждения диагноза ОПЛ, желательно в тот же день, как только диагноз ОПЛ был заподозрен. И хотя нет никаких доказательств, напрямую подтверждающих эту рекомендацию, необходимость и эффективность указанного подхода не вызывает сомнения из-за крайне высоких рисков при ОПЛ. Более того, АТРА вряд ли окажет какое-либо отрицательное воздействие в случае, если диагноз ОПЛ не будет подтвержден. АТРА, как известно, быстро уменьшает проявления коагулопатии при ОПЛ, поэтому раннее назначение этого препарата снижает риск развития тяжелых кровотечений.

Для пациентов с исходно низким числом лейкоцитов в периферической крови начало соответствующей химиотерапии может быть отложено до получения генетического подтверждения. Но у больных с подозрением на ОПЛ и с числом лейкоцитов, превышающим $10 \cdot 10^9$ /л), в связи с высоким риском смерти в индукции и развитием синдрома дифференцировки, химиотерапия должна быть начата незамедлительно, даже если результаты молекулярного исследования еще не получены.

6.3. Лечение больного с впервые установленным диагнозом ОПЛ

6.3.1. Специфическая (таргетная, целенаправленная) терапия

Рекомендации по лечению в период индукционной и консолидирующей терапии приведены в таблице 2.

6.3.1.1 Индукционная терапия.

6.3.1.1. а. Стандартный подход.

Лишь сочетанное использование дифференцирующего лечения и цитостатического воздействия позволяет получить очень хорошие результаты.

Так, уже самые первые рандомизированные исследования по сочетанному применению АТРА и химиотерапии показали безусловные преимущества данного подхода перед стандартной химиотерапией. Химиотерапия состояла из курсов антрациклинами в высоких дозах в сочетании или без цитарабина. Французская группа продемонстрировала в рандомизированном исследовании APL-91, что процент достижения ремиссии в группе, где с химиотерапией применялась и ретиноевая кислота, составил 91% в сравнении с 81% в группе химиотерапии. При одинаковом проценте летальности (8-9%) резистентных форм заболевания при использовании АТРА зарегистрировано не было, при этом, если АТРА не применялась, резистентность констатирована у 10% пациентов. Анализ долгосрочной эффективности лечения этих же пациентов, показал, что четырехлетняя бессобытийная выживаемость больных, которым проводилась химиотерапия совместно с АТРА, составила 62% в сравнении с 15% у пациентов, у которых была только химиотерапия ($p < 0.0001$). Эти результаты были повторены Объединенной Североамериканской исследовательской группой (47): результаты лечения больных АТРА с химиотерапией были значительно лучше в сравнении с только химиотерапией. Больше рандомизированных исследований без использования АТРА не проводили.

Также на ранних этапах разработки стратегии лечения ОПЛ были проведены исследования по применению АТРА в качестве монотерапии, но при достижении высокого процента ПР, частота развития рецидивов была крайне высока.

Стало очевидным, что только сочетанное использование АТРА и химиотерапии на основе антрациклинов приводит к чрезвычайно высокой противоопухолевой эффективности: полная ремиссия (ПР) достигается у 90-95% пациентов. Первично резистентные случаи крайне редки, и их описание чаще всего объясняют слишком рано выполненными контрольными стерильными пункциями.

Ряд клинических исследований, проведенных в течение последнего десятилетия, позволил оптимизировать схему введения АТРА и антрациклинов. Так было четко показано в рандомизированном исследовании Европейской группы по ОПЛ, что наиболее эффективным является одновременное, а не последовательное, применение АТРА и химиотерапии. В дальнейшем это было также подтверждено в других крупных многоцентровых исследованиях. Именно итоги этих исследований привели к тому, что программа сочетанного применения АТРА и химиотерапии антрациклинами стала стандартом лечения первичных ОПЛ.

Однозначных жестких рекомендаций по выбору программы химиотерапии нет. Результаты нескольких рандомизированных клинических исследований, выполненных в Европе и США показали, что на фоне постоянного приема АТРА эффективность программы 7+3 (доза даунорубицина 60 мг/м²), испанской программы AIDA, английской программы DAT/ADE, немецкой программы TAD/HAM одинакова. Большинство исследователей склоняется к применению риск-адаптированного испанского протокола AIDA, поскольку при одинаковой эффективности у него существенно меньшие показатели токсичности. Тем не менее, два сравнительных исследования указали на целесообразность применения цитарабина в протоколе индукционного лечения у больных из группы высокого риска по Европейской шкале групп риска.

Идарубицин показал небольшое преимущество по частоте достижения полных ремиссий и выживаемости в сравнении с даунорубицином в сочетании цитарабином только у молодых пациентов с ОМЛ. При ОПЛ проспективных исследований, оценивающих эффективность этих антрациклинов, проведено не было.

Опыт Российской научно-исследовательской группы по лечению ОПЛ можно резюмировать в два этапа: 1. применение 7+3+ АТРА (одно пилотное и два рандомизированных исследования) и 2. применение программы AIDA. Итоги первого этапа продемонстрировали, что в рамках многоцентрового взаимодействия процент достижения ремиссии составил 90%, а ранней летальности, соответственно, -10%. Общая и безрецидивная выживаемость в течение 5 лет достигла 80% и 88%, соответственно, причем выживаемость больных в тех гематологических центрах, которые рекрутировали в исследование более 6 больных, значимо отличалась в лучшую сторону от тех центров, где опыт ведения таких больных был меньше. Применение протокола AIDA у больных с впервые выявленным ОПЛ столь же эффективно: общая и безрецидивная трехлетняя выживаемость составила 86,7% и 75,8%. Этап индукционного лечения сложный и требует массивной сопроводительной терапии, этапы консолидации значительно менее токсичны и могут выполняться в амбулаторном режиме.

Отказ от использования стандартного подхода должен рассматриваться только в исключительных случаях, в которых химиотерапия противопоказана (например, тяжелая органная недостаточность, терапия антикоагулянтами, пациент старше 80 лет), а также в тех случаях, когда альтернативные варианты индукционной терапии диктуются социально-экономическими факторами или проведением клинических испытаний.

6.3.1.1. б. Терапия АТО в качестве альтернативного подхода

После сообщений об успешных результатах лечения триоксидом мышьяка (АТО - арсеник триоксид) пациентов с рецидивами ОПЛ из Китая, а затем и из западных стран, были проведен ряд клинических исследований, направленных на оценку эффективности АТО в индукционной терапии первичных ОПЛ. Частота достижения ПР в этих исследованиях варьировала от 86% до 95%. Однако следует отметить, что АТО сочеталась с терапией АТРА и/или химиотерапией и/или гемтузумабом озогамицином.

В целом, эти многообещающие результаты терапии, основанной на АТО, показывают, что соответствующее сравнение со стандартным подходом АТРА+антрациклины с точки зрения эффективности, безопасности и экономической эффективности является оправданным. Это было предположение было подтверждено результатами многоцентрового рандомизированного исследования, проведенного объединенной Европейской исследовательской группой с октября 2007 по сентябрь 2010 года. Основной целью этого исследования было сравнение эффективности протокола AIDA и триоксида мышьяка (АТО) в сочетании с полностью трансретиноевой кислотой (АТРА) у больных ОПЛ из группы низкого и промежуточного риска. Анализ долгосрочных результатов показал что, 2-летняя общая и бессобытийная выживаемость больных ОПЛ, лечение которым проводили АТО+АТРА, достоверно лучше, чем при использовании протокола AIDA: 98,7% и 91,1% ($p=0,03$); 97,1% и 85,0%, соответственно ($p=0,02$). Было отмечено, что токсичность программ цитостатического воздействия значимо выше в сравнении с программой биологического лечения.

Это первое масштабное многоцентровое исследование, официально закрепившее за триоксидом мышьяка в сочетании с АТРА статус эталонной программы лечения острых промиелоцитарных лейкозов.

Поскольку триоксид мышьяка стали широко применять в качестве терапии как второй, так и первой линии у больных ОПЛ, то к побочным эффектам, возникающим вследствие его использования, постоянно уделяют существенное внимание. К серьезным осложнениям относят синдром дифференцировки опухолевых клеток ОПЛ, развитие гиперлейкоцитоза, удлинение QT/QTc интервала, периферическую полинейропатию, повреждение печени и почек.

К сожалению, препараты триоксида мышьяка пока не зарегистрированы в России, поэтому препарат может доставляться в нашу страну только по специальному разрешению МЗ РФ.

6.3.1.3. Необходимые исследования в ходе индукционной терапии

- Гемограмма (особенно число лейкоцитов и тромбоцитов) ежедневно в первые дни терапии АТРА для оценки риска

возникновения ДС (при быстром увеличении числа лейкоцитов целесообразно начать профилактику ДС, даже если не было исходного лейкоцитоза; уровень тромбоцитов не должен быть ниже $30 \cdot 10^9/\text{л}$, целевой уровень - $50 \cdot 10^9/\text{л}$ и более), затем - через день-два до констатации ремиссии. Развернутая формула - два раза в неделю.

- Коагулограмма - ежедневно в период начал терапии (в среднем 7 дней), при необходимости - 2 раза в день, до купирования геморрагического синдрома, затем - 2-3 раза в неделю до достижения ПР.

- Биохимический анализ крови - минимум 2 раза в неделю

- У больных ОПЛ после курса химиотерапии наблюдается две волны «выхода» из агранулоцитоза. Первую контрольную пункцию костного мозга следует выполнять не ранее завершения второй «волны» выхода в среднем на 30 день после завершения курса химиотерапии. Более ранний анализ пунктата костного мозга может привести к ложному подсчету процента бластных клеток – продолжающихся дифференцироваться опухолевых клеток, которые через 7-10 дней полностью исчезнут из костного мозга. Таким образом, первая контрольная пункция костного мозга осуществляется на в среднем 30 день после последнего введения идарубицина (то есть, на 36-40 день от начала курса), или при окончательном восстановлении показателей периферической крови

- Профилактика нейрорлейкемии не проводится для больных из группы низкого и промежуточного риска, то есть, если исходное число лейкоцитов не превышало $10 \cdot 10^9/\text{л}$. При инициальном лейкоцитозе более $10 \cdot 10^9/\text{л}$ (группа высокого риска) выполняется 5 люмбальных пункций (с введением трех препаратов) в период курсов индукции/консолидации, затем один раз в 3 месяца.

- При подъеме температуры выше $38,5^\circ\text{C}$, одышке выполняется компьютерная томография грудной клетки, особенно - при подозрении на развитие ДС

- КЩС - при малейших признаках дыхательной недостаточности, в случае присоединения одышки - дважды в день.

- При появлении головных болей, менингизма, сонливости, загруженности на фоне терапии ретиноидами выполняется компьютерная томография головы, люмбальная пункция после КТ (если позволяют тромбоциты)

- Папулезные высыпания на коже - биопсия кожи

- ЭХО-КГ после каждого курса химиотерапии

6.4. Сопроводительная терапия

Рекомендации по сопроводительной терапии приведены в таблице 1.

6.4.1. Особенности сопроводительной терапии.

Всем больным назначается аллопуринол (300 мг/м^2) в первые часы диагностики острого лейкоза. Объем вводимой жидкости при ОПЛ (физиологический раствор, раствор глюкозы, СЗП, криопреципитат, водорастворимый витамин К, альбумин при необходимости, тромбоциты, эритроциты) в течение суток может составлять более 3 л, поэтому необходим очень жесткий контроль водного баланса и стимуляция диуреза. Также следует помнить, что гиперволемия при ОПЛ может провоцировать более высокий риск легочных осложнений, сердечно недостаточности, имитировать синдром дифференцировки опухолевых клеток.

С учетом необходимости введения больших объемов растворов и трансфузионных средств больным после коррекции коагуляционных нарушений (переливание 10-16 доз тромбоцитов, криопреципитата, СЗП).

Регламентированное для ОМЛ использование гидроксимочевины при гиперлейкоцитозах для больных ОПЛ противопоказано вследствие развития фатальных геморрагических осложнений. При ОПЛ также не рекомендуется выполнять лейкаферезы - это усугубляет развитие ДВС-синдрома.

Важным для купирования осложнений на фоне начала химиотерапии при гиперлейкоцитозе, особенно на фоне большой волемической нагрузки и коагуляционных нарушений, является выполнение плазмаобменов.

Назначение антибактериальных, противогрибковых, противовирусных средств регламентируется при ОПЛ теми же правилами, которые используются в лечении острых миелоидных лейкозов. Применение колониестимулирующих факторов при ОПЛ не показано.

6.4.2. Диагностика и лечение побочных эффектов АТРА. Профилактика и лечение синдром дифференцировки (ДС) опухолевых клеток.

Доза полностью транс-ретиноевой кислоты составляет 45 мг/м^2 в день внутрь, доза может разделяться на два приема, утром и вечером после еды (желательно с определенным содержанием жиров). Препарат принимается ежедневно до достижения полной ремиссии (минимум 30 дней, но не более 60 дней).

На фоне терапией АТРА возможно развитие следующих побочных эффектов:

- головная боль, сонливость, могут определяться менингеальные знаки (ригидность затылочных мышц, синдром Кернига), нистагм

- тошнота, рвота (развитие панкреатита)

- температура, которая может быть как субфебрильной, так и подниматься до 40°C. При отмене АТРА температура нормализуется в среднем через 24 часа. В некоторых случаях, когда есть трудности в дифференциальной диагностике природы лихорадки - инфекционная или на фоне приема ретиноидов, возможна отмена АТРА на 1-2 дня. Фебрильная лихорадка чаще всего сопровождается симптоматикой АТРА-синдрома.

- кожный зуд, сухость кожи и слизистых

- боли в костях

- отеки

- специфические инфильтраты (как лейкемиды) в коже, на глазном дне

- появление цитоза в спинномозговой жидкости (при исходном ее нормальном составе)

- повышение уровня трансаминаз

Побочные эффекты, развившиеся на фоне применения ретиноевой кислоты, могут потребовать изменения терапии. Например, при тяжелых головных болях, болях в костях, которые не купируются анальгезирующими средствами, можно вводить небольшие дозы дексаметазона (2-4 мг), но длительность его назначения должна быть короткой (максимально 7 дней), при сохранении головных болей можно уменьшить и дозу АТРА до 25 мг/м².

При сохраняющихся головных болях (после исключения их анемической природы, или связи с введением АТРА) целесообразно выполнить: 1) КТ или МРТ исследование головы (с целью выявления кровоизлияния) 2) люмбальную пункцию после адекватной трансфузиологической подготовки (переливание тромбоконцентрата) с целью исключения нейролейкемии, инфекционного процесса (вирусный менингоэнцефалит, криптококкоз и др)

Сухость кожи и слизистых лечат симптоматическими средствами (увлажняющий крем, полоскания) кожный зуд – десенсибилизирующими средствами, при тяжелых проявлениях кожного зуда – небольшие дозы (10-15 мг преднизолона) глюкокортикоидных гормонов (очень редкая ситуация). Не использовать терфенадин и астемизол.

Повышение активности трансаминаз, изменения в анализах мочи (за исключением значительной протеинурии – более 1 г/л) не требуют, кроме постоянного контроля, какого-либо терапевтического воздействия. Вновь

возникшая значительная протеинурия может быть проявлением ДС или очень редким побочным эффектом. ДС купируют дексаметазоном, если есть изолированная протеинурия – можно уменьшить дозу АТРА до 25 мг/м².

Следует отметить, что гиперкоагуляционный синдром, развивающийся при ОПЛ, может служить основой для развития легочного аспергиллеза, особенно в условиях длительного применения по поводу высокой температуры широкого спектра антибактериальных средств и назначения дексаметазона при подозрении на синдрома дифференцировки.

Высокая температура без очевидного очага инфекции при отсутствии других побочных явлений должна жестко контролироваться (выполняется тщательный поиск инфекционного очага – катетер, парапроктит, инфильтрат половых губ, гайморит; осуществляется неоднократный рентгенологический (КТ) контроль легочной ткани, посевы крови из вены и катетера, контроль уровня галактоманна в крови и т.д.) и может быть первым признаком развития дифференцировочного синдрома.

Также нередко при переливании значительных объемов жидкости у больных развивается перегрузка по малому кругу кровообращения (отек легких), что может имитировать картину ДС, поэтому необходим жесткий контроль диуреза, стимулирование диуреза, введение в/в нитратов, калийсберегающих диуретиков, кардиотоников.

В связи с тем, что развернутый ДС является жизнеугрожающим состоянием, **при малейших признаках дифференцировочного синдрома** (1. фебрильная лихорадка без признаков инфекции, 2. дыхательная недостаточность +/- кровохарканье, 3. прибавка в весе (отеки +5 кг) 4. рентгенологическая картина с инфильтратами, похожая на легочный дистресс-синдром, 5. плевральный или перикардальный выпот, 6. гипотензия, 7. острая почечная недостаточность) - **немедленно назначается дексаметазон 10 мг/м² 2 раза в день** до купирования признаков ДС и с достаточно быстрой отменой впоследствии (общая продолжительность введения дексаметазона - оптимально 7 дней, вследствие высокого риска развития инфекционных осложнений, особенно грибковых). Такой подход настоятельно рекомендуется, несмотря на тот факт, что ни один из вышеупомянутых признаков и симптомов не является патогномичным, и они сами по себе могут быть связаны с сопутствующими соматическими проблемами, такими как бактериемия, сепсис, грибковые инфекции или застойная сердечная недостаточность. При наличии инфекционного процесса, застойной сердечной недостаточности диагноз ДС не устанавливают, но даже в этих ситуациях назначение дексаметазона оправдано. Частота назначения

дексаметазона во всех исследованиях никогда не совпадает частотой развития ДС.

Развитие синдрома дифференцировки опухолевых клеток можно ожидать как в первые дни приема АТРА, так и после завершения введения цитостатических препаратов на фоне продолжающегося приема АТРА, на выходе из агранулоцитоза, даже при низких цифрах лейкоцитов (например, менее $2 \cdot 10^9/\text{л}$). Частота диагностики ДС зависит от программы лечения и критериев диагностики, варьируя от 2 до 50%, **на программе AIDA составляя 25%**.

Выделяют ДС: средней тяжести = 2/3 симптома (в среднем у 50% больных), и тяжелый = 4 и более симптомов (в среднем у 50% больных). Также отмечают ранний ДС (до 7 дней, ~ у 54% больных) и поздний (8-14 дни =5%, 15-30=36%, 31-46 дни=5%), которые отличаются по проценту летальности: 36% и 9%, соответственно.

При тяжелом ДС (ИБЛ, ОПН) АТРА должна отменяться, ее прием возобновляется после купирования дыхательной, печеночной и почечной недостаточности (можно в половинной дозе).

Временное прекращение терапии АТРА показано лишь в случае развития серьезных проявлений синдрома дифференцировки ОПЛ (т.е. если у пациента развивается почечная недостаточность или требующий перевода в отделение интенсивной терапии респираторный дистресс синдром). Во всех других случаях терапия АТРА должна быть продолжена.

Если на фоне назначения дексаметазона и продолженного приема АТРА регистрируется прогрессия ДС или отсутствие эффекта на введение дексаметазона, то АТРА следует отменить. Если после этого ответ на введение дексаметазона получен, следует продолжить терапию до полного исчезновения симптомов, а затем возобновить АТРА.

Совершенно очевидно, что введение дексаметазона даже при малейшем подозрении на ДС является стандартным подходом к лечению ДС, при этом, прямые доказательства тому, что профилактическое введение глюкокортикостероидов снижает летальности, связанные с этим синдромом, отсутствуют. Тем не менее, в неконтролируемых исследованиях, было показано, что процент фатальных исходов при развитии синдрома дифференцировки на фоне профилактического введения глюкокортикостероидных гормонов у пациентов с лейкоцитами более $5 \cdot 10^9/\text{л}$ снижается.

Вероятность развития синдрома дифференцировки опухолевых клеток выше у больных с инициальным лейкоцитозом (более $5 \cdot 10^9/\text{л}$) и нарушением функции почек (креатинин более 123 мкмоль/л). Поэтому раннее начало химиотерапии в сочетании с АТРА и профилактическое введение стероидов является стандартным подходом к лечению в этой угрожающей жизни ситуации. У пациентов с числом лейкоцитов более $10 \cdot 10^9/\text{л}$, химиотерапия обычно начинается в течение нескольких часов

после приема первой дозы АТРА: именно это позволяет взять под контроль коагулопатию при одновременном снижении риска развития синдрома дифференцировки, частота которого особенно высока у этих пациентов.

6.5. Оценка эффективности индукционной терапии

Результаты морфологического, цитогенетического и молекулярного исследования в конце индукционной терапии должны интерпретироваться с большой осторожностью. Как уже отмечалось, морфологические особенности, обнаруживающиеся в процессе дифференцировки бластных клеток на фоне таргетной терапии, встречаются даже после нескольких недель от начала лечения (до 40-50 дней), и могут привести к ошибочному установлению первичной резистентности. Кроме того, задержка дифференцировки бластных клеток может привести к обнаружению клеток с t(15, 17) методами стандартной цитогенетики или FISH, особенно, когда эти тесты выполняются в ранние периоды после завершения индукционного курса. Эти морфологические и цитогенетические исследования не должны приводить к модификации лечения. А лечение с АТРА должно быть продолжено, чтобы обеспечить достаточное время для терминальной дифференцировки бластных элементов. Как обсуждалось выше, ПР достигается практически во всех случаях ОПЛ с доказанным химерным геном PML-RARa.

Молекулярное исследование после первого курса индукционной терапии не имеет большого клинического значения, так как положительный результат ПЦР на этой стадии могут отражать задержку созревания опухолевых клеток, а не истинную резистентность. Таким образом, врачи должны воздерживаться от терапевтических решений на основе результатов в эти контрольные сроки. В противоположность к этому, результаты ПЦР анализа, проведенного после завершения консолидации, позволяют определять риск рецидива у конкретного пациента

6.6. Консолидирующая терапия

Необходимость консолидации и длительной поддерживающей терапии при ОПЛ была доказана еще доретиноидную эру. С момента внедрения АТРА было показано, что молекулярная ремиссия ОПЛ достигается примерно у 95% пациентов после трех последовательных курсов химиотерапии с антрациклинами (один индукционный и два консолидирующих). Этот факт и стал основой для принятия этого подхода как стандарта консолидирующей терапии (8). Однако, некоторые вопросы, связанные с этой фазой терапии, остаются спорными.

6.6.1. Роль полностью транс-ретиноевой кислоты в консолидации

Применение АТРА в стандартной дозе (45 мг/м² в день) в течение 15 дней в сочетании с химиотерапией в период консолидирующего лечения снижает риск развития рецидива. И хотя эти результаты были получены не в рандомизированном исследовании, результаты представляются значимыми (GIMEMA и PETHEMA). Российская группа по лечению острых лейкозов рекомендует применение АТРА на всех этапах терапии ОПЛ.

6.6.2. Роль цитарабина в консолидации

Со времени первого успешного опыта использования даунорубицина в качестве монотерапии до настоящего времени, роль цитарабина при ОПЛ остается спорной. Ни одно из исследований, проведенных до появления АТРА, в том числе рандомизированных, не показало преимуществ от добавления цитарабина к антрациклинам по сравнению с использованием высоких доз антрациклинов. С включением в большинство классических протоколов АТРА, споры о роли цитарабина осталась нерешенными.

Следует отметить, что совместный анализ PETHEMA и Европейской группы ОПЛ продемонстрировал одинаково низкую частоту развития рецидивов у больных моложе 65 лет с лейкоцитами менее $10 \cdot 10^9$ /л в дебюте заболевания независимо от того, какую терапию им проводили: монотерапию антрациклинами или антрациклины в сочетании с цитарабином. Тем не менее, были получены результаты в пользу включения цитарабина у пациентов высокого риска с инициальным лейкоцитозом более $10 \cdot 10^9$ /л, поскольку частота развития рецидивов на монотерапии антрациклинами была выше. Тем не менее, показатели общей выживаемости были одинаковыми. Более того, результаты английского исследования MRC15, показали отсутствие преимуществ от включения цитарабина, независимо от инициального лейкоцитоза. Таким образом, четкого ответа о необходимости применения цитарабина не получено.

Российская исследовательская группа предлагает применять цитарабин у больных из группы высокого риска в период консолидации в качестве одного из трех курсов консолидации (цитарабин 200 мг/м² в день в виде постоянной в/в инфузии в течение 7 дней в сочетании с митоксантроном 10 мг/м² в 1-3 дни) в рамках протокола AIDA.

6.6.3. Роль АТО в консолидации

Как уже отмечалось, АТО является одним из самых эффективных препаратов в лечение ОПЛ. После одного индукционного курса необходимо его применять и в период консолидации. Доказательных исследований, указывающих на оптимальную продолжительность курсов консолидации, их число, необходимость сочетания с АТРА, пока не

проведено. В настоящее время есть лишь одно рандомизированное проспективное исследование, которое доказало высокую эффективность АТО при низкой токсичности в лечении больных ОПЛ из группы низкого и промежуточного риска. В этом исследовании были предусмотрены четыре 4-х недельных курса консолидации АТО и 8 2-х недельных курсов АТРА.

К сожалению, триоксид мышьяка не зарегистрирован на территории РФ, поэтому лечение этим препаратом может быть выполнено лишь в индивидуальном порядке после получения разрешения МЗ РФ.

6.6.4. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Выполнение трансплантации стволовых гемопоэтических клеток у больных ОПЛ в первой полной ремиссии не показано. Для крайне незначительной части пациентов с персистенцией МОБ после завершения консолидации трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток следует рассматривать лишь в том случае, если есть подходящий HLA- идентичный донор. Из-за того, что у этих больных могут отмечаться ранние рецидивы, может быть использована дополнительная терапия (например, АТО) с целью контроля заболевания и для достижения молекулярной ПР перед трансплантацией.

В настоящее время почти весь опыт в ТКСК был основан на использовании миелоаблативного режима кондиционирования. Данных о применении режима пониженной интенсивности при этом заболевании нет.

У пациентов из группы высокого риска развития рецидива после достижения молекулярной ПР может быть осуществлена заготовка аутологичных стволовых клеток крови с целью выполнения аутологичной ТКСК как консолидирующей терапии. При этом, необходимо, чтобы в собранном клеточном субстрате методом ПЦР химерный транскрипт не определялся. Несмотря на хорошие результаты, достигнутые при использовании этого подхода, роль трансплантации является неопределенной, поскольку, как показал ряд исследований, долгосрочная ремиссия может быть достигнута с помощью нескольких курсов АТО.

6.7. Поддерживающая терапия.

Несмотря на то что эффективность поддерживающей терапии была доказана в 2-х рандомизированных исследованиях, продолжают дискуссии о необходимости ее применения у больных в молекулярной ремиссии.

Российская исследовательская группа рекомендует использовать длительную двухлетнюю поддерживающую терапию у всех больных ОПЛ независимо от группы риска при обязательном молекулярном мониторинге минимальной резидуальной болезни, и оптимальным считает поддерживающее лечение по программе AIDA. Альтернативой

эту варианту поддерживающего лечения могут быть 5-дневные курсы цитарабином в сочетании с 6-МР и АТРА.

Поддерживающая терапия 6-меркаптопурином в дозе 50 мг/м² 1 раз в день постоянно (молоком не запивать) и метотрексатом в дозе 15 мг/м² один раз в неделю начинается через 30 дней после последнего курса консолидации. АТРА в течение двух недель (1-15 дни) принимается один раз в три месяца.

При проведении поддерживающего лечения обязателен **тщательный контроль** числа лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови для своевременной модификации доз цитостатических препаратов.

Контрольные пункции костного мозга в период поддерживающего лечения осуществляют один раз в три месяца. В эти же периоды выполняют молекулярный мониторинг.

Химиотерапия прекращается через два года от момента завершения консолидации, если в течение всего периода наблюдения не были определены молекулярные рецидивы.

При констатации молекулярного рецидива (дважды позитивный ответ ПЦР, или сочетание ПЦР и FISH) , возникшего на фоне поддерживающего лечения терапия изменяется.

Также всем больным при подтверждении молекулярного рецидива необходимо выполнить типирование родных братьев и сестер с целью осуществления в дальнейшем трансплантации аллогенного костного мозга. Типирование неродственных доноров и вопрос о реализации неродственной ТКМ должен обсуждаться при резистентном к новому терапевтическому воздействию молекулярном рецидиве.

6.8. Профилактика вовлечения центральной нервной системы

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) является самым частым экстрамедуллярным очагом при ОПЛ. Так, по крайней мере, около 10% гематологических рецидивов сопровождаются вовлечением ЦНС. Поэтому возможность вовлечения ЦНС следует рассматривать у любого из пациентов с ОПЛ с неврологическими симптомами, и она должна быть исключена у всех пациентов с рецидивом.

Поскольку большинство ЦНС рецидивов возникают у пациентов с гиперлейкоцитозом, некоторые исследователи включают профилактику вовлечения ЦНС у пациентов высокой группы риска. Для таких больных целесообразно отложить профилактику нейролейкемии до момента достижения ПР, так как в период индукционной терапии очень высок риск осложнений, связанных с люмбальной пункцией . Российская исследовательская группа также придерживается мнения о необходимости выполнения профилактики нейролейкемии у больных с инициальным лейкоцитозом более 10*⁹/л.

7. Рекомендации по мониторингу МРБ

- Все случаи ОПЛ, установленного морфологическими и цитохимическими методами исследования, должны быть подтверждены методом полимеразной цепной реакции в момент установления диагноза, так как в 5-10% случаев при отсутствии классической транслокации (15;17) обнаруживается транскрипт PML-RARa.
- Высокоэффективным методом диагностики и мониторинга минимальной остаточной болезни при ОПЛ является метод dual-FISH, чувствительность которого составляет 1:1000, однако отсутствие маркера при этом исследовании не означает отсутствие минимальной резидуальной болезни. Отсутствие МРБ всегда должно быть подтверждено методом ПЦР.
- Определение молекулярного варианта ОПЛ (PML-RARa, PLZF-RARa, NuMA-RARa, NPM-RARa и др.) может «подсказать», чувствительны ли опухолевые клетки к воздействию ATRA и мышьяка. Варианты ОПЛ с PLZF-RARa онкогеном плохо отвечают на терапию ретиноидами.
- Варианты транскрипта PML/RARa (bcr1, bcr2, bcr3) и экспрессия транскрипта RARa-PML служат маркерами для мониторинга минимальной остаточной болезни при ОПЛ с транслокацией (15;17), но не определяют прогноз заболевания.
- Мониторинг минимальной остаточной болезни необходим для определения терапевтической тактики при ОПЛ с самых ранних этапов постремиссионной терапии.
- Достигнутая молекулярная ремиссия (метод ПЦР для определения молекулярной ремиссии должен выявлять не менее одной опухолевой клетки на 10 тысяч нормальных, то есть его чувствительность составляет 10^{-4}) является принципиальным моментом в лечении ОПЛ, поскольку отсутствие молекулярной ремиссии после выполнения интенсивной консолидации свидетельствует о неизбежном рецидиве и требует изменения терапевтической тактики.
- Мониторинг минимальной остаточной болезни позволяет использовать более интенсивное лечение у больных, у которых риск развития рецидивов выше, в то время, как при меньшем риске больным может быть понижена интенсивность лечения, что позволит уменьшить как токсичность препаратов, так и вероятность возникновения вторичных опухолей
- Больным, у которых после завершения интенсивной консолидации продолжает определяться химерный транскрипт (чувствительность метода 10^{-4}), необходимо продолжить интенсивную терапию с целью предупреждения развития рецидива (использовать препараты мышьяка,

предлагать больному трансплантацию аллогенных стволовых гемопоэтических клеток).

- Больным, у которых выявлен возврат минимальной остаточной болезни (молекулярный рецидив) необходимо продолжить и модифицировать терапию с целью предупреждения развития рецидива. В случае раннего, до года полной ремиссии, молекулярного рецидива следует модифицировать терапию (например, ввести в протокол цитарабин - провести программу 7+3 с даунорубицином в дозе 60 мг/м² в сочетании с 30 дневным приемом АТРА, постараться получить молекулярный ответ и обязательно реализовать проект ТКМ). При позднем рецидиве (от года до 2-х лет полной ремиссии) на фоне постоянной поддерживающей терапии следует также выполнить курс 7+3+АТРА (с идарубицином) с дальнейшей постоянной поддерживающей терапией.
- При очень позднем молекулярном рецидиве (после снятия с программной терапии) оптимальным является применение препаратов мышьяка, но вследствие его отсутствия в списке зарегистрированных в РФ препаратов, можно рекомендовать монотерапию АТРА с частым контролем МРБ
- Оптимальной терапией при развитии любого варианта молекулярного рецидива является терапия триоксидом мышьяка в течение минимум 6 месяцев.
- Молекулярный мониторинг особенно важен в первые 12 месяцев после завершения интенсивной консолидации. По нашим наблюдениям у подавляющего большинства больных молекулярная ремиссия достигается после трех курсов химиотерапии, а большая часть молекулярных и/или гематологических рецидивов наблюдается через 18-24 месяца после достижения первой ремиссии.
- Строгость в выполнении мониторинга в течение 12 месяцев после консолидации (~18 месяцев лечения) определяется исходным числом лейкоцитов, то есть у больных с числом лейкоцитов в дебюте заболевания более 10*10⁹/л маркеры МРБ необходимо мониторировать значительно чаще - 1 раз в 2-3 месяца, поскольку вероятность рецидива у них более высокая. У больных, у которых маркер МРБ персистирует и после третьего курса консолидации, необходимо рассматривать возможность изменения терапевтической тактики (применение мышьяка, выполнение аллогенной и мониторинг следует осуществлять после каждого нового последующего метода воздействия.
- ПЦР-анализ клеток костного мозга является более чувствительным, чем ПЦР-анализ клеток крови. В нашем исследовании, помимо указанной закономерности, было обращено внимание и на возможность несоответствия результатов ПЦР, проводимой на клетках пунктата

костного мозга, взятых из подвздошной кости и грудины. Мы определяли транскрипт PML-RARa в клетках, полученных из подвздошной кости, в то время как в клетках пунктата грудины транскрипт не выявлялся.

- Прежде чем принимать терапевтические решения, основанные на данных молекулярного мониторинга, необходимо повторно получить положительный результат ПЦР-анализа. Причем, чтобы уменьшить вероятность получения ошибочных результатов из-за методических погрешностей или путаницы образцов, транскрипт PML-RARa должен выявляться при анализе свежеполученных клеток костного мозга. Все лаборатории, которые проводят ПЦР-анализ, на основании результатов которого изменяется терапия, должны иметь очень жесткий внутренний контроль качества выполнения анализов и участвовать во внешнем контроле качества. По нашим наблюдениям, для исключения ошибок в диагнозе молекулярного рецидива следует выполнять одновременно dual-FISH -анализ. В случае, когда при однократном определении транскрипта PML-RARa методом ПЦР получают положительный результат и при dual-FISH-анализе, устанавливается молекулярный рецидив. Если отсутствует возможность выполнять dual-FISH анализ, то повторный ПЦР-анализ следует выполнять в более ранние сроки – через 14 дней после получения первых положительных результатов.
- Мониторинг минимальной остаточной болезни следует проводить и у больных во второй морфологической ремиссии ОПЛ, особенно когда осуществляется подготовка к выполнению аутологичной трансплантации.
- У больных, у которых в костном мозге и в концентрате заготовленных аутологичных стволовых клеток не обнаруживается PML-RARa транскрипт, прогноз в отношении безрецидивной выживаемости благоприятный.
- У больных, у которых в костном мозге и в концентрате заготовленных аутологичных стволовых клеток обнаруживается PML-RARa транскрипт, прогноз безрецидивной выживаемости неблагоприятный.
- У больных, у которых в костном мозге PML-RARa транскрипт не обнаруживается, а в концентрате заготовленных аутологичных стволовых клеток он присутствует, или у которых в костном мозге PML-RARa транскрипт обнаруживается, а в концентрате заготовленных аутологичных стволовых клеток он отсутствует, прогноз по поводу безрецидивной выживаемости неопределенный. По нашим наблюдениям, при обнаружении транскрипта в концентрате заготовленных аутологичных стволовых клеток при отсутствии его в костном мозге перед аутологичной трансплантацией, у больного прогноз неблагоприятный.
- Определение маркеров минимальной остаточной болезни после аутологичной или аллогенной ТКМ позволяет выбирать необходимую

терапевтическую тактику. Обнаружение транскрипта PML/RAR α в течение 3 месяцев после ТКМ указывает на неизбежность рецидива и в указанной ситуации самым оптимальным препаратом является триоксид мышьяка.

8. Особые случаи ОПЛ

Рекомендации по решению особых случаев ОПЛ обобщены в таблице 3.

8.1. Пожилые пациенты

В отличие от других форм ОМЛ, ОПЛ у пожилых пациентов выявляется сравнительно редко и имеет относительно благоприятный исход. Эффективность лечения пожилых больных ОПЛ сопоставима с таковой у молодых. Кроме того, пожилых пациентов чаще всего относят к группе низкого риска по сравнению молодыми. Однако, у пожилых пациентов значительно выше показатели токсичности, обусловленной терапией (более высокие частоты развития сепсиса и увеличение смертности связанной с лечением). Российская исследовательская группа рекомендует применять у пожилых пациентов протокол AIDA испанской группы, в котором предусмотрено снижение дозировок антрациклиновых антибиотиков.

8.2. Пациенты с тяжелой сопутствующей патологией

Было разработано несколько альтернативных подходов в лечении пациентов с ОПЛ направленных на сведение к минимуму применения химиопрепаратов. Большинство из них основаны на применении ATRA, АТО с минимальной или без химиотерапии. Эти подходы могут быть использованы у пожилых и молодых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, которым интенсивная химиотерапия противопоказана (Например, у больных с кардиальной патологией или другой серьезной органной патологией). Как и при терапии ATRA с антрациклиновыми агентами, целью лечения у таких пациентов должно быть достижение молекулярной ремиссии, с постоянным мониторингом МОБ с целью определения необходимости в дополнительной терапии.

8.3. Лечение ОПЛ при беременности

Вероятность диагностики ОПЛ во время беременности событие довольно редкое, тем не менее, вполне реальное. В этой ситуации вопрос решается схожим с лечением всех острых лейкозов образом. При диагностике ОПЛ в первом триместре рекомендуется прерывание беременности. Эта процедура должна выполняться в условиях полной трансфузионной обеспеченности тромбоцитными концентратами, свежезамороженной плазмой. После аборта немедленно начинается терапия ATRA. Если на момент планируемой процедуры у больной отмечается генерализованный ДВС синдром, то прерывание

беременности целесообразно отложить до купирования геморрагических осложнений, которые могут быть нивелированы как симптоматически, так и - в случаях быстрого развития лейкоза – с помощью полнодозной адекватной химиотерапии. В последнем случае беременность может быть прервана после достижения полной ремиссии – через 30-45 дней. Выполнение программной терапии ОПЛ при беременности сталкивается с вопросом о доказанных тератогенных эффектах АТРА, которые обусловлены ее антиангиогенными свойствами. Поэтому использование ретиноевой кислоты в первом триместре, когда происходит закладка всех органов плода, потенциально опасно. Применение ее в сочетании и химиотерапией во втором и третьем триместре, после формирования плаценты не только оправдано, но и необходимо. Курсы химиотерапии могут быть стандартными (7+3 с дозой даунорубицина 60 мг/м² на введение), либо быть основаны на протоколе AIDA (монотерапия идарубицином). Международные эксперты предостерегают, что идарубицин способен проникать через плацентарный барьер в большей степени, чем даунорубицин.

Российской исследовательской группой накоплен опыт по лечению 10 беременных с доказанным ОПЛ. Применение монотерапии идарубицином в сочетании с АТРА оказалось высокоэффективным, менее токсичным в сравнении с 7+3, аномалий плода не выявлено. В литературе также существуют отдельные описания случаев по лечению ОПЛ у беременных. Во всех сообщениях лечение прошло успешно, не было зарегистрировано врожденных аномалий плода, все дети родились здоровыми. Тем не менее, в ряде сообщается о преходящих нарушениях ритма у плода. В связи с этим на фоне приема АТРА и введения антрациклиновых антибиотиков рекомендуется тщательный мониторинг сердечной деятельности у плода.

После родоразрешения рекомендуется начинать последующий курс химиотерапии не ранее, чем через 2 недели. Кормление грудью запрещено. Курс консолидации после родов должен быть выбран менее интенсивным (в частности из протокола AIDA курс однократного введения идарубицина или 4-дневное введение малых доз идарубицина), поскольку вероятность развития фатальных инфекционных осложнений у больных после родов очень высокая. Целесообразно начать прием АТРА и в конце двухнедельного цикла - выполнить введение цитостатических препаратов.

Приложение.**Таблица 1. Диагностические исследования и сопроводительная терапия**

Рекомендации	Уровень доказательности	Уровень рекомендации
1.1. При возникновении подозрений на ОПЛ клиническая ситуация и любые действия в отношении больного должны расцениваться как неотложные	IV	C
1.2. Диагноз ОПЛ должен быть подтвержден молекулярно-генетическими методами (стандартная цитогенетика, FISH и РТ-ПЦР). Самым быстрым методом, подтверждающим диагноз ОПЛ, является метод FISH.	II a	B
1.3. Методом РТ-ПЦР следует определить вариант химерного транскрипта <i>PML-RARα</i> (или другой более редкий вариант) для выполнения в дальнейшем мониторинга минимальной резидуальной болезни.	II a	B
Терапия коагулопатии		
1.4. Лечение АТРА должно быть начато немедленно при малейшем подозрении на ОПЛ.	Ib	A
1.5. Трансфузии СЗП, криопреципитата и тромбоцитов для поддержания уровня фибриногена выше 1,5 г/л и тромбоцитов и более $50 \cdot 10^9$ /л соответственно	Ib	B
1.6. Преимущество гепарина, транексамовой кислоты, других антикоагулянтов или антифибринолитиков остается спорным, и они не должны использоваться в рутинной практике	IV	C
Терапия гиперлейкоцитозов ($>10 \times 10^9$/л)		
1.7. Химиотерапия должна быть начата без промедления, без молекулярного подтверждения диагноза.	IV	C
1.8. Лейкаферез запрещен из-за риска развития фатальных геморрагических осложнений.	III	B
1.9. Могут быть назначены глюкокортикостероидные гормоны с целью профилактики развития дифференцировочного синдрома.	IV	C

Терапия дифференцировочного синдрома

1.10. Введение дексаметазона в дозе 10-20 мг (два раза в сутки внутривенно) должно быть начато немедленно при самых ранних клинических подозрениях на синдром дифференцировки. После купирования синдрома глюкокортикостероидные гормоны отменяются.	II a	B
1.11. Временное прекращение специфической терапии (АТРА) показано лишь в случаях тяжело протекающего ДС	II a	B

Таблица 2. Терапия в период индукции, консолидации и поддерживающего лечения

Рекомендации	Уровень доказательности	Уровень рекомендации
2.1. Всем больным с доказанным ОПЛ и удовлетворяющим критериям включения должно быть предложено лечение в рамках клинических исследований.	IV	C
Индукционная терапия		
2.2. Программа индукционной терапии должна включать АТРА и антрациклиновые препараты в высоких дозах. Применение цитарабина не обязательно.	Ib	A
2.3. Стандартная индукционная терапия не должна меняться в зависимости от выявления маркеров, которые рассматриваются как факторы неблагоприятного прогноза (такие как вторичные хромосомные нарушения, мутация <i>FLT3</i> , экспрессия <i>CD56</i> , и <i>BCR3 PML-RARA</i>).	II a	B
2.4. Лечение АТРА должно быть продолжено до констатации полной гематологической ремиссии, которая достигается практически у всех пациентов после применения АТРА и антрациклинсодержащих курсов.	II a	B
2.5. Врач не должен модифицировать лечение, основываясь на обнаружении бластных клеток в костном мозге даже на 50 и более день лечения (поздняя терминальная дифференцировка), и при выявлении химерного гена с помощью цитогенетического или молекулярного анализа в эти же сроки	IV	C

Консолидирующая терапия

2.6. Два или три курса химиотерапии с антрациклинами являются стандартным подходом к консолидирующей терапии.	Ib	A
2.7. Добавление АТРА к химиотерапии в период консолидации улучшает долгосрочные результаты.	II b	B
2.8. Консолидация у пациентов из высокой группы риска с числом лейкоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$ должна включать, по крайней мере, 1 курс химиотерапии, со стандартными или средними дозами цитарабина.	II b	B
2.9. Молекулярная ремиссия (по костному мозгу) должна оцениваться методом RT-PCR после завершения консолидации с чувствительностью по крайней мере 1 на 10^4 .	II a	B
2.10. Пациенты с подтвержденной молекулярной персистенцией опухоли должны рассматриваться как кандидаты для ТКМ.	IV	C
2.11. Для пациентов с молекулярной персистенцией заболевания, не являющихся кандидатами для ТКМ, может быть рассмотрен вопрос об использовании триоксида мышьяка.	II a	B

Терапия после консолидации

2.12. Поддерживающая лечение должно проводиться у всех больных после завершения индукционной и консолидирующей терапии.	Ib	A
2.13. Из-за того, что результаты лечения молекулярного рецидива лучше, чем результаты лечения развернутого рецидива, мониторинг МОБ каждые 3 месяца должен проводиться всем пациентам в течение 3 лет после завершения консолидации.	II b	B
2.14. Исследование МОБ в костном мозге более достоверно (выше чувствительность), чем исследование периферической крови, поэтому костный мозг предпочтителен в качестве материала для определения МРБ.	II a	B
2.15. Для пациентов с ПЦР-позитивным результатом, полученным после консолидации, исследование костного мозга должно быть повторено спустя 2 недели (желательно, как в местной лаборатории, так и в референс-	IV	C

лаборатории для получения независимого результата).

2.16. Профилактика нейрорлейкемии целесообразна лишь у пациентов с гиперлейкоцитозом (более $10 \cdot 10^9/\text{л}$).

IV

C

Таблица 3. Терапия в особых случаях

Рекомендации	Уровень доказательности	Уровень рекомендац
Пациенты старшей возрастной группы		
3.1. Пациенты старше 60 лет в хорошем соматическом статусе должны лечиться также как и остальные больные ОПЛ с учетом коррекции доз цитостатических препаратов	II	a
Беременные		
3.2. Терапия ОПЛ при беременности требует привлечения гематологов, акушеров и неонатологов.	III	
3.3. Ретиноиды обладают высоким тератогенным действием и запрещены для использования в первом триместре. В первом триместре рекомендуется прерывание беременности.	III	
3.4. АТРА может применяться во втором и третьем триместре беременности	III	
3.5. Производные мышьяка высоко эмбриотоксичны в любом триместре беременности.	IV	
3.6. У пациенток с ОПЛ в первом триместре беременности, не желающих прерывать беременность, в качестве индукции может быть использован даунорубицин в качестве монотерапии или в сочетании с цитарабином	IV	
3.7. Несмотря на безопасность химиотерапии во 2-м и 3-м триместре беременности, ее проведение связано с высоким риском спонтанных абортов и преждевременных родов. Родоразрешение рекомендуется выполнять в период между курсами (оптимально на 34-36 неделе).	III	
3.8. Необходимо выполнять еженедельный мониторинг состояния плода с особым вниманием к кардиальной функции на фоне программной химиотерапии ОПЛ	IV	
3.9. Для беременных на сроке 36 недель гестации перед родоразрешением рекомендуется применение глюкокортикостероидных гормонов с целью снижения риска развития легочного дистресс-синдрома у новорожденного.	II	b
3.10. После родоразрешения кормление грудью запрещено.	IV	
3.11. Женщинам с ОПЛ не рекомендуется заводить детей в период лечения АТРА во время	IV	

консолидирующей или поддерживающей терапии.

**Терапия ОПЛ, индуцированного
предшествующей химиотерапией**

3.12. Пациенты со вторичным ОПЛ должны лечиться как *de novo* ОПЛ с поправкой на возможную кардиотоксичность вследствие предшествующей терапией антрациклинами и перенесенных инфекционных осложнений.

III

Таблица 4. Терапия рецидива

Рекомендации	Уровень доказательности	Уровень рекомендации
4.1. Для пациентов с подтвержденным молекулярным рецидивом (определенным как 2 последовательных ПЦР-положительных анализа, со стабильным нарастанием уровня PML-RARA транскрипта) терапия должна быть начата незамедлительно с целью предотвращения развернутого рецидива.	II a	B
4.2. Хотя ATRA в сочетании с химиотерапией может быть использована в качестве терапии спасения, схемы на основе АТО в настоящее время считаются первой линией лечения рецидива ОПЛ.	IV	C
4.3. Пациентам, у которых получена вторая полная ремиссия, по возможности должна быть выполнена ТКМ	IV	C
4.4. Пациентам, у которых не достигнута вторая молекулярная ремиссия, рекомендуется трансплантация аллогенного костного мозга	IV	C
4.5. Пациентам во второй молекулярной ремиссии может быть выполнена аутологичная ТКМ, при этом в заготовленном аутооттрансплантате должен отсутствовать молекулярный маркер.	II a	B
4.6. Для пациентов, которым не может быть выполнена ТКМ, оптимальным лечением является применение повторных курсов АТО с и без ATRA.	IV	C
4.7. Для пациентов с рецидивом ОПЛ, протекающим только с поражением ЦНС, индукционная терапии состоит из минимум еженедельного (оптимально - 2 раза в неделю) интратекального введения трех препаратов (метотрексата, дексаметазона и цитарабина) до полной элиминации опухолевых клеток из спинномозговой жидкости; затем выполняется от 6 до 10 интратекальных введений в качестве консолидации. Параллельно должно проводиться системное лечение как при	IV	C

костномозговом рецидиве.

Литература

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) GUIDELINES FOR AML TREATMENT Version 2.2013 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
2. Савченко В.Г., ред. *Программное лечение заболеваний системы крови*. М.: Практика; 2012: 155—245.
3. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острый промиелоцитарный лейкоз. Москва, Литерра, 2010
4. Sanz MA¹, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, Naoe T, Lengfelder E, Büchner T, Döhner H, Burnett AK, Lo-Coco F. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009 Feb 26;113(9):1875-91
5. Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Кохно А.В., Махиня С.А., Галстян Г.М., Константинова Т.С., Мазурок Л.А., Горячок И.Г., Коробкин А.В., Любченко М.А., Латышкевич О.А., Зверева А.В., Курцер М.А., Савченко В.Г. Лечение острого промиелоцитарного лейкоза на фоне беременности. *Тер.архив* 2013 № 10, стр 56-63
6. Martin S. Tallman and Jessica K. Altman How I treat acute promyelocytic leukemia *Blood* 2009, 114: 5126-5135