

СОГЛАСОВАНО:

**ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН**

А.Г.РУМЯНЦЕВ

2014



УТВЕРЖДАЮ:

**ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР**

«ОБ» ИЮ

А.А.МАСЧАН

2014



**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА**

Организации-разработчики:

*ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ*

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

*Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН*

*Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.*

Ответственные исполнители:

-Самочатова Елена Владимировна- доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клинических исследований, ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

-Масчан Алексей Александрович, профессор, директор института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Рецензирование и обсуждение содержания клинических рекомендаций проходило на сайте НОДГО, совещаниях, съездах в 2012-2014гг

ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Нозологическая группа: острый миелоидный лейкоз

Код МКБ-10: С 92

Нозологические единицы: С92.4

Определение

Острый промиелоцитарный лейкоз (М3 по международной ФАБ – классификации) - особый вариант острого миелоидного лейкоза с преобладанием аномальных промиелоцитов. Согласно классификации гемопоэтических опухолей ВОЗ 2001 острый промиелоцитарный лейкоз определяется как острый миелолейкоз с t(15;17) (q22; q12); (PML-RAR α) и вариантами.

Основная информация

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) составляет до 5-10% случаев ОМЛ у детей и подростков (~0,1 – 0,2 случая на 100 000 детского населения в год)

Характерной особенностью ОПЛ является ярко выраженный геморрагический синдром вследствие фибриногенолиза и/или ДВС-синдрома, отсутствие гиперпластического синдрома и гепатоспленомегалии. Морфологическим субстратом ОПЛ являются лейкоэмические промиелоциты - крупные клетки с яркой специфической зернистостью, обильными палочками Ауэра, нередко располагающимися пучками (faggots). Типична лейкопения в периферической крови и варибельный бластоз в костном мозге, гиперлейкоцитарные случаи составляют около 10%. Помимо классического М3 выделяют также гипо(микро-)гранулярный вариант промиелоцитарного лейкоза (М3V FAB), при котором лейкоэмические клетки имеют моноцитоподобный вид с бобовидным ядром и скудной пылевидной азурофильной зернистостью. При окраске на миелопероксидазу эти клетки дают резко позитивную реакцию, нередко с визуализацией палочек Ауэра. Лейкемические клетки при ОПЛ несут специфический иммунофенотип

CD34 (-); HLA DR(-); CD13(+); CD33(+); CD2(+); CD9(+), который не может быть использован в качестве диагностического критерия.

В 90% случаев ОПЛ выявляется реципрокная транслокация t(15;17) (q22; q12), которая приводит к слиянию части PML гена, расположенного на 15-й хромосоме, с RAR α геном (17 хромосома) с образованием химерного гена PML-RAR α . Клонирование химерного гена и последующая разработка дифференцировочной терапии полностью транс-ретиноевой кислотой (all-trans retinoic acid – ATRA), а позже триоксидом мышьяка (Arsenic Trioxide – АТО), привели к началу 90-х годов к созданию современной диагностической стратегии терапии ОПЛ. Вследствие достоверно доказанной высокой эффективности комбинированного лечения – ATRA + цитостатическая химиотерапия (ХТ) - этот принцип положен в основу всех успешных протоколов лечения ОПЛ.

Назначение ATRA больным с ОПЛ быстро купирует геморрагический синдром, однако прокоагулянтная активность сохраняется, и некоторые больные разворачивают клинику глубоких венозных тромбозов. Кроме того, у значительной части (25-35%) больных ОПЛ ATRA вызывает специфическое осложнение - потенциально фатальный синдром ретиноевой кислоты (СРК) - нейтрофильный гиперлейкоцитоз с формированием тромбозов, легочного лейкостаза и тяжелой гипоксемии, отечного синдрома. Доза ATRA в протоколах для лечения взрослых больных составляет 45мг/м²/день, однако есть данные, что и меньшие дозы (25 мг/м²) могут обладать равной эффективностью.

Частота синдрома ATRA составила 15% в первых протоколах лечения ОПЛ с ATRA (APL 93) при смертности до 11%. Опыт первых исследовательских протоколов лечения ОПЛ показал:

1. применение ATRA в индукции ремиссии ОПЛ увеличивает показатели достижения ремиссии, безрецидивной и общей выживаемости;
2. применение поддерживающей терапии ATRA и ХТ улучшает безрецидивную выживаемость;
3. применение ATRA в индукции ремиссии совместно с ХТ увеличивает безрецидивную выживаемость.
4. применение ATRA в индукции ремиссии позволяет снизить тяжесть геморрагических осложнений и удешевить лечение за счет уменьшения трансфузионной нагрузки;
5. Продленный курс ATRA в индукции ремиссии эффективнее короткого.

Эти принципы лежат в основе всех протоколов лечения ОПЛ с достижением долгосрочной выживаемости у ~ 80% больных.

Критерии диагноза

Диагноз ОПЛ должен быть подтвержден на основании цитологического и цитохимического исследования костномозгового пунктата и во всех случаях верифицирован на основании цитогенетического и/или молекулярно-генетического анализа с обнаружением специфической транслокации t(15;17) и/или наличия специфического транскрипта (PML/RAR α).

Клиническая картина

Анамнез недлителен, ведущим проявлением является выраженный кожно-слизистый геморрагический синдром, который может быстро привести к развитию жизненно опасных осложнений – кровоизлияний в головной мозг, почечных кровотечений, не купируемых маточных кровотечений. Быстро нарастающий лейкоцитоз в периферической крови является причиной тромботических осложнений любой локализации с развитием соответствующей симптоматики. Гиперпластический синдром, как правило, отсутствует.

Диагностика

Как правило, предположение о диагнозе ОПЛ может быть сделано на основании данных физикального обследования, первичного анализа крови и исследования коагулограммы и определения фибриногена (резко снижен).

Лабораторная диагностика

Общий клинический анализ крови

Показатель гемоглобина и количества эритроцитов;

Лейкоциты и подсчет формулы с определением относительного содержания (%) бластных клеток (лейкемических промиелоцитов)

Тромбоциты

Исследование костного мозга (все пункции выполняются под общей анестезией), пункция грудины категорически запрещена. Сделать не менее 10 мазков костного мозга.

Миелограмма

Морфологическая оценка всех ростков кроветворения с определением относительного содержания лейкемических промиелоцитов.

Цитохимическое исследование с обязательным определением миелопероксидазы (или окраской на судан черный В).

Имунофенотипирование (CD34, CD33, CD13, CD2, CD9, HLA - DR), не является основой диагностики.

При первичном исследовании костного мозга обязательно проводится:

- забор материала для цитогенетического исследования
- и/или забор материала для молекулярно-генетического определения транскрипта PML/RAR α ; желателен проведение обоих методов исследования. Если исследование не может быть сделано немедленно, необходимо оставить материал для пересылки в соответствующую лабораторию. В некоторых случаях стандартное цитогенетическое исследование может уточнить диагноз ОПЛ, не выявленный при ПЦР – диагностике.

Коагулограмма – фибриноген, АПТВ, протромбин.

Биохимический анализ крови с обязательной оценкой показателей функции печени и почек, электролитов.

Исследование ликвора – инициальное не проводится вплоть до купирования геморрагического синдрома

Стандартно: определение группы крови и Резус-фактора, маркеров вирусных гепатитов.

ЭКГ и ЭХО-КГ проводятся до начала лечения обязательно (учитывая высокую суммарную дозу антрациклинов и необходимость контроля кардиотоксичности в процессе и по окончании лечения). При наличии изменений – консультация кардиолога.

Рентгенография органов грудной клетки.

УЗИ органов брюшной полости

КТ, МРТ головного мозга, грудной клетки и др. – по показаниям.

Консультации специалистов (окулиста, невропатолога, отолоринголога) – по показаниям.

На основании обследования устанавливается диагноз острого промиелоцитарного лейкоза с указанием варианта и группы риска.

Группа риска определяется на основании показателя числа лейкоцитов и тромбоцитов в инициальном анализе крови до начала терапии. В зависимости от числа лейкоцитов видоизменяется тактика инициальной терапии (см. лечение)

Стратификация на группы риска

Критерии определения инициальной группы риска для больных ОПЛ на основании инициальных анализов периферической крови

Группа низкого риска: лейкоциты $\leq 10 \times 10^6/\text{мм}^3$

Группа высокого риска: лейкоциты $> 10 \times 10^6/\text{мм}^3$

Показатели числа тромбоцитов и коагулограммы определяют риск тяжелых ранних осложнений и смерти от геморрагического синдрома.

Окончательное определение группы риска проводится по результатам исследования транскрипта (состояние минимальной резидуальной болезни, MRD) перед началом поддерживающей терапии – см. мониторинг транскрипта).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ОПЛ у детей и подростков относится к разряду высоких медицинских технологий, требует наличия качественной лабораторной и трансфузиологической службы, участия в лечебном процессе специалистов различного профиля.

Общие условия лечения

Установка качественного центрального катетера

Адекватная трансфузионная терапия, принципиально – достаточное количество и высокое качество тромбоконцентрата (!)

Соблюдение организационных и медикаментозных мер по профилактике инфекций

Первичные мероприятия

Если в результате первичного обследования есть основания для диагноза ОПЛ, должен быть выполнен следующий комплекс неотложных мероприятий:

1. Начать профилактику коагулопатии введением свежезамороженной плазмы, криопреципитата и концентрата тромбоцитов, поддерживая содержание фибриногена >150 мг/мл и тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$. Особенно интенсивно должны получать такую терапию больные с активным кровотечением или лабораторными признаками коагулопатии, а также больные с высоким риском геморрагических осложнений – с высоким лейкоцитозом крови (более $10\,000/\text{мкл}$) и тромбоцитопенией $<30 \times 10^9/\text{л}$. Позитивный эффект антифибринолитиков и гепарина остается спорным и их применение остается на усмотрение лечащего врача.
2. При появлении первых клинических и/или лабораторных указаний на возможность диагноза ОПЛ следует немедленно начать терапию АТРА, не дожидаясь подтверждения диагноза на цитогенетическом или молекулярно-генетическом уровне. В случае терапии АТРА должны быть приняты следующие меры:
 - клинический мониторинг признаков развития синдрома ретиновой кислоты (СРК): диспноэ, лихорадка без признаков инфекции, прибавка в весе, периферические отеки, инфильтраты в легких и выпот в полость плевры и/или перикарда;
 - при подозрении на развитие СРК немедленно начать терапию дексаметазоном в дозе 20 мг/м²/сутки в/вено за 2-3 введения.
 - отмена АТРА проводится в исключительных случаях
 - больным с инициальным лейкоцитозом $>5 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется начинать цитостатическую терапию одновременно с АТРА
3. Стандарты профилактики и терапии инфекционных осложнений, обеспечение венозного доступа, соответствуют стандарту сопроводительной терапии в индукции ОМЛ.
4. В результате длительного применения протоколов лечения ОПЛ у детей (Протоколы ОПЛ 93-98 и ОПЛ 2003) показано, что у детей высокая эффективность достигается при использовании сниженной дозы АТРА (25 мг/м²/день) при

умеренно высокой дозе даунорубицина. Отработаны детали сопроводительной терапии и лабораторного мониторинга в процессе лечения и после его отмены. За 4,5 года наблюдения (медиана 2,6 лет) более 60 больных ОПЛ (дети и подростки до 20 лет) бессобытийная выживаемость (EFS) составила $79\pm 6\%$, общая выживаемость (OS) $93\pm 3\%$; частота рецидивов - 10,3%. Из 43 больных группы низкого риска рецидивировали 2 больных (4,5%), EFS составляет 86%; из 11 человек группы высокого риска - 1 больной (11%), EFS составила 82%. В группе из 7 больных очень высокого риска было 4 рецидива (57%).

Дизайн протокола представлен на рис 1. Построение интенсивной части протокола включает курсы индукции, консолидации и интенсификации (или консолидации 1 и 2).

Индукция ремиссии

После выполнения указанных выше исследований и подтверждения диагноза ОПЛ больные получают all-трансретиноевую кислоту (АТРА) – препарат весанонид (фирма Хоффманн –Ла Рош) из расчета 25 мг/ м²/сутки в капсулах по 10 мг в два приёма, лучше во время еды. Доза округляется в сторону увеличения. Препарат дается до достижения полной ремиссии, но не более 45 дней.

На 4-й день приема АТРА начинается курс химиотерапии в составе: цитозар в дозе 100 мг/м² в виде часовой инфузии каждые 12 часов с 1 по 7 дни, всего 14 доз (см.рис.1) и даунорубин в дозе 60 мг/м² /сутки в/в в виде 30-минутной инфузии в течение 3-х первых дней – всего 3 дозы.

Химиотерапия начинается незамедлительно в день регистрации следующих явлений:

- ✓ при инициальном лейкоцитозе более 5000/мкл
- ✓ или при подъеме количества лейкоцитов > 5000/мкл в первые 3 дня приема АТРА
- ✓ При нарастании числа лейкоцитов более чем в 2 раза по сравнению с предыдущими показателями (обсудить с руководителями протокола) в первые 3 дня приема АТРА
- ✓ При появлении признаков развития СРК

Лабораторное сопровождение:

- гемограмма – ежедневно (1 - 30 дни), контроль числа лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина – для определения тактики заместительной терапии.
- подсчет лейкоцитарной формулы не является обязательным до 4-й недели терапии (кроме редких диагностических проблем);
- б/х анализ крови (альбумин, общий билирубин и фракции, мочевины, креатинин, К, Na, Mg) – ежедневно в течение 1-й и 2-й недели, затем по показаниям не реже 2 раз/неделю.
- коагулограмма – первая неделя ежедневно, после нормализации – по индивидуальным показаниям
- миелограмма с оценкой морфологического состава клеток костного мозга для оценки статуса гематологической ремиссии должна быть выполнена по выходе из аплазии после курса индукции не раньше 35 дня, но не позднее 45-го дня.

Молекулярно-генетическое исследование костного мозга не проводится, транскрипт PML/RAR на этом сроке лечения остается позитивным у большинства больных, что не имеет значения для прогноза ОПЛ и не требует коррекции лечения.

Консолидация

Критерии начала консолидации: Нв >90 г/л, тромбоциты > 100 000/мкл, гранулоциты >1500/мкл (без стимуляции Г-КСФ в течение предшествующих 3 дней).

Больным, достигшим ремиссии в результате индукционной терапии, по восстановлении показателей гемограммы (согласно критериям) проводится курс химиотерапии по схеме «7+3»:

- Цитозар 100 мг/м² в/в в виде часовой инфузии каждые 12 часов 1-7-дни, всего 14 доз
- Даунорубин 45 мг/м² в/в в виде 30-минутной инфузии 1 раз в сутки с 1 по 3 дни, всего 3 дозы

Лабораторный контроль

- гемограмма – по показаниям, но не реже 2-х раз в неделю до полного восстановления показателей.
- биохимический анализ крови (альбумин, общий билирубин и фракции, мочевины, креатинин, К, Na) – по показаниям, но не реже 2-х раз в неделю.
- миелограмма по восстановлении показателей гемограммы (выход из аплазии) после курса ХТ с морфологической оценкой для констатации статуса гематологической ремиссии; молекулярно-генетический анализ не имеет практического значения, не меняет тактику дальнейшей терапии (может проводиться по решению клиники с исследовательской целью для оценки прогностического значения).

Интенсификация

При полном восстановлении гемопоэза (критерии те же, что для консолидации 1) и констатации гематологической ремиссии по данным миелограммы начинается 3-й курс химиотерапии:

- АТРА 25 мг/м²/сутки per os в капсулах по 10 мг в 2 приема – 14 дней.
- С 1 по 4 дни курса – цитозар 1000 мг/м² в/в в виде 2-часовой инфузии каждые 12 часов, всего 8 введений
- С 1 по 3 дни даунорубин 30 мг/м² в/в в виде 30-минутной инфузии один раз в день, всего 3 введения.

Сопроводительная терапия проводится с учетом применения высоких доз цитозара (профилактика конъюнктивита – глазные капли с дексаметазоном (софрадекс), витамин В6 300 мг/м²/сут в/в перед каждым введением цитозара; при развитии «цитозарового легкого» - респираторного дистресс-синдрома взрослого типа: терапия метилпреднизолон (Солу-медрол, Пфайзер) в дозе 10-30 мг/кг/сутки в/в капельно за 1 час + ванкомицин 40 мг/кг/сутки в/в. Антиэметическая терапия – по общим правилам.

Суммарная доза даунорубина при выполнении данного протокола составляет 405 мг/м²

При проведении курсов консолидации и особенно - интенсификации с целью снижения кардиотоксичности возможно применение кардиопротектора – препарат дексразоксан (кардиоксана) в дозе 900 мг/м² (не более 1000 мг) перед каждым введением антрациклинового препарата.

В случае использования орунгала (итраконазол), вифенда (вориконазол) или ноксафила (позаконазол) для профилактики (лечения) грибковой инфекции обязательно указывать это в выписках (не исключено изменение фармакокинетики АТРА при совместном применении).

Лабораторное сопровождение - как в курсе консолидации.

По стойком восстановлении гемограммы после курса интенсификации, перед началом поддерживающей терапии, проводится всесторонняя оценка состояния ремиссии, в том числе, молекулярной (определение транскрипта PML/RAR α):

Миелограмма: морфологическое исследование и молекулярно-генетический анализ (крайне важно!) для определения MRD.

Исследование должно быть выполнено максимально быстро для определения тактики дальнейшего лечения.

Критерии оценки: полная гематологическая ремиссия – наличие нормоклеточного костного мозга при <5% лейкемических промиелоцитов; восстановление нейтрофилов > 1500/мкл, тромбоцитов \geq 100 000/мкл и нормальной коагулограммы; цитогенетическая

ремиссия – отсутствие t(15;17); молекулярная ремиссия – отсутствие транскрипта PML/RAR α .

Поддерживающая терапия

После завершения интенсивной фазы протокола, восстановления показателей крови и проведения пункции костного мозга начинается поддерживающая терапия (ПТ). В случае выявления минимальной остаточной болезни в костном мозге пациент переводится в группу очень высокого риска. Общая продолжительность протокола составляет 24 месяца от начала индукции.

Поддерживающая терапия основана на комбинированном применении химиотерапии и АТРА

Химиотерапия: 6-Меркаптопурин (6-МП) в стартовой дозе 50 мг/м² внутрь ежедневно натощак в вечернее время, метотрексат - в дозе 20 мг/м² в таблетках 1 раз в неделю. Доза препаратов модифицируется на 25-50% в зависимости от лейкоцитов крови, уровень лейкоцитов должен поддерживаться в пределах 2500 - 3000/мкл:

Лейкоциты, тыс/мкл	Доза 6-меркаптопурина, % от начальной
< 2000	0
2000-2500	50
2500-3000	100
3000-4000	125
>4000	150-175

АТРА назначается в дозе 25 мг/м² в день по 15 дней (начиная с третьего месяца поддерживающей терапии) каждые 3 месяца в течение первого года. Всего на этапе поддерживающей терапии проводится 3 двухнедельных курса АТРА. В процессе выполнения поддерживающей терапии больные получают бисептол р.о. три дня в неделю в дозе 5 мг/кг/сутки по триметоприму

В случае выявления транскрипта PMR/RAR α в клетках костного мозга перед началом поддерживающей терапии больной должен быть отнесен в группу очень высокого риска (3.1 или 3.2).

Определение резидуального транскрипта желательно подтвердить в референтной лаборатории с использованием стандартной методики ПЦР.

При отсутствии молекулярной ремиссии после курса интенсификации больного, независимо от изначально определенной группы риска, относят к группе очень высокого риска развития рецидива.

Тактика терапии больных группы очень высокого риска.

Продолжить терапию с целью достижения молекулярной ремиссии. Лучшим выбором является проведение курса терапии препаратом триоксида мышьяка (*arsenicum trioxide*, АТО), который имеет отличный от АТРА механизм действия на лейкемические промиелоциты и обладает высокой эффективностью при умеренной токсичности.

Триоксид мышьяка в дозе 0,15 мг/кг вводится внутривенно капельно один раз в день в течение 2-4 часов в 200 -300 мл 5% глюкозы или 0,9% NaCl в течение 14 дней.

Провести минимально 2 курса с интервалом между курсами 14 дней. Следует подчеркнуть, что препараты триоксида мышьяка не зарегистрированы для применения на территории РФ и их использование должно быть оформлено решением консилиума и этического комитета, в соответствии с действующим законодательством.

При достижении молекулярной ремиссии после проведения терапии 2-мя курсами триоксида мышьяка целесообразно провести забор аутологичных периферических стволовых клеток и индивидуально решить вопрос в пользу продолжения поддерживающей терапии со строгим контролем транскрипта (в костном мозге) каждые 3

месяца – с целью своевременного выявления молекулярного рецидива, или аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

При отсутствии возможности использовать триоксид мышьяка решение о терапии принимается индивидуально.

Возможны варианты терапии с применением ПХТ, гемтузумаба озогамидина (миелотарг), вальпроевой кислоты. При достижении молекулярной ремиссии – выполнить забор аутоПСК. Обязательно учитывать суммарную дозу антрациклинов (в пересчете на даунорубин), нежелательно превышение 450 мг/м² (суммарно начиная с индукционного курса ХТ).

При недостижении молекулярной ремиссии после 2 курсов АТО или альтернативной терапии провести HLA-типирование больного и членов семьи. При наличии HLA-совместимого родственного донора решить вопрос о проведении аллотрансплантации кроветворных стволовых клеток.

В отсутствие родственного совместимого донора возможна экспериментальная терапия.

Сопроводительное лечение

При проведении интенсивной фазы лечения ОПЛ (индукция, консолидация, интенсификация) больные получают деконтаминацию противогрибковыми и антибактериальными препаратами – по выбору клиники.

Трансфузионная терапия.

Трансфузии тромбоцитов показаны при наличии выраженной кровоточивости или при числе тромбоцитов в ан.крови ниже 30 000/мкл с или без признаков коагулопатии. При наличии коагулопатии (фибриноген ниже 1,5 мг/л, наличие ДВС - синдрома) тромбоциты должны поддерживаться на уровне > 50 000/мкл (индукционная фаза).

Для купирования коагулопатии используют свежезамороженную плазму в дозе 10-20 мл/кг/сутки, возможно - криопреципитат – на усмотрение лечащих врачей.

Антифибринолитики

При гипофибриногемии, которая имеет место в индукционной фазе, рекомендуется аминокaproновая кислота 400 мг/кг/сутки внутрь в 3 – 4 приема или в/в в 4 введения.

Учитывая быстрое устранение фибринолиза при назначении АТРА, антифибринолитики должны быть отменены после купирования гипофибриногемии.

Гепарин

Применение гепарина необязательно, учитывая низкий риск тромбозов у детей. В случае решения использовать в индукции, гепарин назначается в дозе 10 ЕД/кг/час постоянной инфузией, фраксипарин в дозе 0,5-1 мг/кг/сутки в день назначения АТРА и продолжается до нормализации числа лейкоцитов под действием АТРА или циторедукции при комбинации АТРА и химиотерапии.

Контроль побочных эффектов терапии АТРА

При терапии ОПЛ с использованием АТРА возможно развитие тяжелого жизнеугрожающего осложнения - «синдрома ретиноевой кислоты» /СРК/. Диагностируется СРК при наличии не менее 4-х симптомов из следующего симптомокомплекса: лихорадка без выявленной причины, нарастание числа лейкоцитов, респираторный дистресс, рентгенологически - инфильтраты в легких, гипоксемия, отеки (гидроторакс и гидроперикард), прибавка массы тела, почечная недостаточность, артериальная гипотензия. Лечение: немедленно назначить дексаметазон в дозе 20 мг/м²/сутки в/в (на 4 введения). Оксигенотерапия и ИВЛ – по показаниям.

Как правило, развитие СРК начинается с высокой лихорадки (на первой неделе приема АТРА и на выходе из аплазии кроветворения после первого курса ПХТ), которая ошибочно может быть трактована как инфекционная. При неверной трактовке и неверном лечении СРК может протекать тяжело и закончиться фатально. Поэтому назначение дексаметазона в указанной дозе должно быть сделано немедленно при возникновении лихорадки после начала терапии АТРА под «прикрытием» адекватной современной

антибактериальной и, при необходимости, противогрибковой терапии. Среди побочных проявлений АТРА часто бывают головные боли.

Профилактика сухости кожи и слизистых, возникающих при использовании ретиноидов: гидратирующие кремы, капли в нос и глаза.

Контроль побочных эффектов терапии триоксидом мышьяка (АТО)

АТО индуцирует апоптоз в опухолевых промиелоцитах независимо от экспрессии химерного белка. Терапия АТО хорошо переносится, как правило, не сопровождается классическими осложнениями цитостатической терапии, такими как аплазия кроветворения и алопеция. Основным осложнением является **дифференцировочный синдром**, аналогичный СРК – лихорадка, инфильтраты в легких, диспноэ, отеки, нарастание лейкоцитоза, прибавка в весе. Терапия кортикостероидами, как правило, эффективна. При быстром нарастании лейкоцитоза показано назначение цитостатической терапии. **Кардиотоксичность проявляется в удлинении интервала QT на ЭКГ, развитии аритмий сердца. При появлении изменений на ЭКГ – прервать введения триоксида мышьяка до восстановления всех показателей.**

Содержание калия в сыворотке во время терапии триоксидом мышьяка должно быть не менее 4 ммоль/л, Са – 0.9 ммоль/л.

Не рекомендуется сочетать терапию триоксидом мышьяка с амфотерицином В, с осторожностью использовать диуретики.

ЦНС-терапия

Первая (диагностическая) люмбальная пункция проводится при купировании геморрагического синдрома.

Все больные без инициального ЦНС – поражения получают 4 эндолумбальных (э/л) введения цитозара в возрастной дозировке: перед вторым и третьим курсами ХТ (2) и 2 пункции с интервалом 7-10 дней по выходе из аплазии после интенсификации. Краниальное облучение не проводится. При инициальном поражении ЦНС (цитоз > 5/мкл при наличии бластов или эпидуральная хлорома) показаны э/л введения цитозар + метотрексат в возрастных дозировках, при плохой переносимости – в э/л введения добавить дексаметазон 2 мг. Пункции проводятся 1 раз в неделю до санации ликвора (не менее 3 пункций), далее - перед курсами ХТ, всего не менее 5 э/л введений.

Дозы химиопрепаратов для эндолумбального введения при инициальном поражении ЦНС

Возраст, лет	<1	1-2	2-3	>3
Цитозар, мг	20	26	34	40
Метотрексат, мг	6	8	10	12

При инициальном нейрорлейкозе – доза цитозара для системной терапии в курсе интенсификации должна быть увеличена до 3 гр/м2 в/в за 3 часа – всего 8 введений.

Контроль за состоянием ремиссии и оценка развития рецидива

- Мониторинг MRD проводится 1 раз в три месяца до окончания поддерживающей терапии и через 3 мес. после её завершения
- После окончания поддерживающей терапии мониторинг MRD проводится в течение 2-х лет с интервалом 4-6 месяцев

При положительном результате молекулярно-генетического исследования (обнаружение транскрипта PML/RAR) - независимо от сроков болезни и проводимой терапии обязательно повторить исследование не позднее чем через 2 - 3 нед. При повторном обнаружении транскрипта и отсутствии развернутого клинико-

гематологического рецидива констатируется молекулярный рецидив. При наличии более 5% атипичных промиелоцитов в костном мозге - гематологический рецидив

Диагностика и терапия рецидива ОПЛ

Стандартного протокола лечения рецидивов ОПЛ, развившихся после использования терапии с АТРА, не предложено, следует можно руководствоваться общими принципами такой терапии.

Приблизительно 10 – 15% больных ОПЛ, получивших адекватную современную терапию, развивают рецидив. Наиболее принятым и эффективным лечением рецидивов ОПЛ в настоящее время признано применение триоксида мышьяка (arsenicum trioxide, АТО).

При 2-х повторных позитивных исследованиях транскрипта в клетках костного мозга следует начинать терапию не дожидаясь развернутого гематологического рецидива. ТГСК может быть использована как консолидация. Не вполне очевидно, является ли аллоТГСК предпочтительной по сравнению с аутотрансплантацией в случаях, если у больного зафиксировано отсутствие MRD к моменту трансплантации: в результате аллоТГСК наблюдается меньше рецидивов, но повышен риск летальности, обусловленной осложнениями самой процедуры (6% при ауто- vs 39% при аллоТГСК).

Рецидивы ОПЛ

По характеру субстрата:

- молекулярный – повторное (не менее 2-х раз с интервалом в 2 - 4 нед.) выявление транскрипта PML/RARa в клетках костного мозга после молекулярной ремиссии;
- гематологический - выявление > 20% лейкемических промиелоцитов у больных ОПЛ после констатации клиничко- гематологической ремиссии

По времени развития (выявления):

- очень ранний - на интенсивной терапии
- ранний – во время проведения поддерживающей терапии
- поздний – после завершения поддерживающей терапии

По локализации:

- костномозговой;
- экстрамедуллярный (с указанием локализации);
- смешанный.

Поскольку рецидив ОПЛ при современной терапии – явление нечастое, каждый из вариантов встречается редко, и отработка тактики эффективной терапии возможна только в условиях многоцентровых исследований. На основании литературных данных и собственного опыта предлагается следующая тактика терапии рецидивов ОПЛ:

1. Базовым препаратом в терапии рецидивов ОПЛ является триоксид мышьяка.
 2. В зависимости от характера рецидива триоксид мышьяка может быть использован в комбинации с АТРА, гемтузумаба озогамцином, классическими цитостатиками
 3. При достижении молекулярной ремиссии выполняется забор аутологичных стволовых клеток после мобилизации химиотерапией (высокие дозы цитарабина) + гранулоцитарным колониестимулирующим фактором.
 4. Всем пациентам, развившим рецидив после терапии с АТРА, рекомендовано выполнение трансплантации гемопоэтических клеток в состоянии второй молекулярной ремиссии.
- Принимая во внимание небольшое количество пациентов с рецидивами ОПЛ рекомендуется направление этих пациентов в Федеральные клиники, либо индивидуальное согласование плана терапии с руководителем протокольной группы по лечению ОПЛ у детей и подростков.

Определения при оценке эффективности протокола

Резистентность определяется как наличие > 5% лейкоэмических промиелоцитов на 45 день от начала терапии, наличие экстрамедуллярных лейкоэмических поражений (кожа, ЦНС, др.) по окончании интенсивной фазы протокола.

Бессобытийная выживаемость (event free survival - EFS) определяется как время от момента постановки диагноза до события; событиями считаются: недостижение ремиссии, рецидив или смерть от любой причины.

Выживаемость без болезни (Disease free survival - DFS) – событиями считаются только рецидивы или смерть в состоянии ремиссии.

Общая выживаемость (Overall Survival) – время от постановки диагноза до смерти по любой причине.

Протокол можно использовать в специализированных онкогематологических отделениях для лечения ОПЛ.

Условия, необходимые для проведения оптимальной терапии

Требования к условиям содержания и уходу

Пациенты изолируются в индивидуальные палаты. До повышения гранулоцитов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ вся пища, за исключением свежих фруктов и овощей должна быть глубоко кулинарно обработана (варка, тушение, запекание). Запрещаются копчености и сырокопчености. При отсутствии диареи разрешаются стерилизованные молочные и молочнокислые продукты. Запрещаются любые кисломолочные продукты с живыми культурами. Разрешаются свежие фрукты и овощи в твердой неповрежденной кожуре, которые должны быть вымыты теплой водой с мылом (огурцы, помидоры, яблоки, груши). Запрещаются персики, абрикосы, киви, ягоды, цитрусовые, гранаты, дыни, арбузы.

- Уход за ротовой полостью: 4 раза в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами (водный раствор хлоргексидина 0,05%, раствор Braunol или Betaisodon), 1-2 раза в день обработка полости рта вяжущими средствами (Kamillosan);
- тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; использование только мягких зубных щёток или ротового душа; при тромбоцитопении или ранимых слизистых использование зубных щёток должно быть исключено, вместо этого обработка рта раствором хлоргексамеда и вяжущими средствами; при дефектах слизистой полости рта: исключить использование зубных щёток;
- профилактика запоров и пареза кишечника: лактулёза per os (или другие слабительные препараты); очистительные клизмы не применять;
- дезинфекция кожи: ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка мацераций и повреждений;
- ежедневная дезинфекция места пребывания больного дезрастворами, использовать бактерицидные лампы, при агранулоцитозе – ежедневная смена постельного и нательного белья;
- обязательна личная гигиена родителей и посетителей, мытье рук персонала при входе в палату (бокс);
- желательно наличие в палатах воздухоочистителей.

Требования к интенсивной терапии

В ЛПУ, проводящего лечение, должно быть отделение или палата интенсивной терапии, оснащенные необходимыми препаратами и оборудованием для ведения больного с тяжелой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, септическим и другими видами шока, геморрагическим синдромом,

Требования к наличию специалистов и лечебно-диагностических площадок смежных специальностей

ЛПУ, проводящее лечение пациентов с ОПЛ, должно иметь в структуре отделение (палату) анестезиологии-реанимации, отделение хирургии, способное выполнять

торакальные и абдоминальные операции. В штате должны быть эндокринолог, невропатолог, окулист, отоларинголог. Обязательно иметь квалифицированную лабораторную службу и возможности использовать современные методы визуализации, включая КТ и МРТ.

Необходимыми элементами лечения ОПЛ являются:

- **цитогенетический и/или молекулярно-генетический анализ клеток костного мозга инициально до начала лечения (диагностика).**
- **обязательный молекулярно-генетический анализ транскрипта в клетках костного мозга по завершении курса интенсификации/перед началом поддерживающей терапии;**
- **мониторинг состояния пациента и динамический контроль молекулярной ремиссии**

Прогноз

Прогноз больных ОПЛ при условии адекватной диагностики определяется следующими основными составляющими:

адекватными начальными мероприятиями, возможностью обеспечить качественную трансфузионную поддержку;

возможностями современной диагностики с доступностью цитогенетического и молекулярно-генетического анализов – в комплексе диагностических мероприятий и в контроле минимальной резидуальной болезни;

использованием комбинированной терапии – цитостатической на основе курсов циторабина и достаточной суммарной дозой антрациклинов + полностью трансретиноевая кислота

Неблагоприятный прогноз:

-у больных ОПЛ с инициально высоким лейкоцитозом крови и тромбоцитопенией – высокий риск ранней смерти от геморрагических или тромботических осложнений;

-при отсутствии молекулярной ремиссии после проведения 3-х курсов комбинированного лечения, включающего антрациклины и АТРА– высокий риск развития рецидива

В целом, вероятность долгосрочной выживаемости при выполнении современных программ лечения детей и подростков с ОПЛ составляет 70 – 80%.

Важной перспективной задачей является дальнейшее снижение токсичности лечения и предупреждение поздних осложнений, прежде всего – кардиотоксичности, обусловленной высокой суммарной дозой антрациклинов.

Диспансерное наблюдение

Условия передачи пациента педиатру (гематологу) по месту жительства.

Пациент передается под наблюдение педиатра (гематолога – онколога) по месту жительства при наличии полной ремиссии перед началом поддерживающей терапии. Поддерживающую терапию пациент получает по месту жительства. Педиатр (гематолог-онколог) по месту жительства руководствуется рекомендациями, данными специалистами учреждения, проводившего интенсивную фазу лечения.

Периодические контрольные осмотры и обследование с оценкой миелограммы и молекулярно-генетическим анализом (определение статуса ремиссии) желательно проводить по месту первичного лечения с периодичностью, указанной в программе терапии.

Гематолог/онколог, проводивший лечение, после начала поддерживающей терапии и передачи пациента педиатру (гематологу/онкологу) по месту жительства осматривает пациента 1 раз в 3 месяца до окончания поддерживающей терапии, 1 раз в 6 месяцев после

окончания поддерживающей терапии и при подозрении на развитие рецидива заболевания.

Обязательным является наблюдение кардиолога и углубленное обследование пациентов, получивших лечение ОПЛ, на протяжении длительного времени.

Вакцинация.

- В период лечения вакцинация не проводится (исключение составляет вакцинация против гепатита В, которую можно проводить в процессе противоопухолевой терапии по специальной схеме).
- После окончания поддерживающей терапии при наличии полной ремиссии вакцинацию можно проводить в полном объеме, исключив живые вакцины. Однако вероятность получения преемптивного специфического иммунитета проблематична.

Основные положения при развитии других заболеваний.

- Инфекции – тщательный мониторинг лейкоцитов крови, как можно более раннее начало комплексной антибактериальной терапии, при необходимости противовирусной и противогрибковой терапии.

Снятие пациента с диспансерного учета.

Пациент снимается с диспансерного учета при условии окончания поддерживающей терапии, наличия полной ремиссии, отсутствия сопутствующих заболеваний и по истечении 5 лет после окончания лечения.

Социальная и психологическая реабилитация

Возможность пребывания в организованном коллективе.

-
- Ограничена эпидемиологической ситуацией и клинико-лабораторным статусом пациента в период проведения поддерживающей терапии.
- Не ограничена после окончания поддерживающей терапии.

Возможность нагрузок и занятий спортом.

- Ограничены клинико-лабораторным статусом пациента в период проведения поддерживающей терапии.
- После окончания поддерживающей терапии ограничены только развившейся в период лечения патологией опорно-двигательного аппарата или тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Перед определением возможности физических нагрузок обязательно обследование у кардиолога.

Выбор профессии.

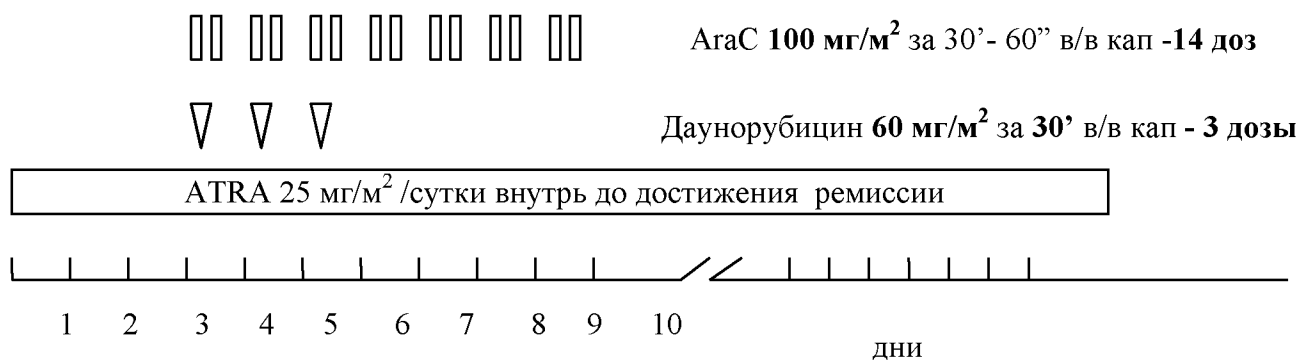
Ограничения могут быть обусловлены развившимися поздними осложнениями, инвалидностью.

Отношение к рождению детей.

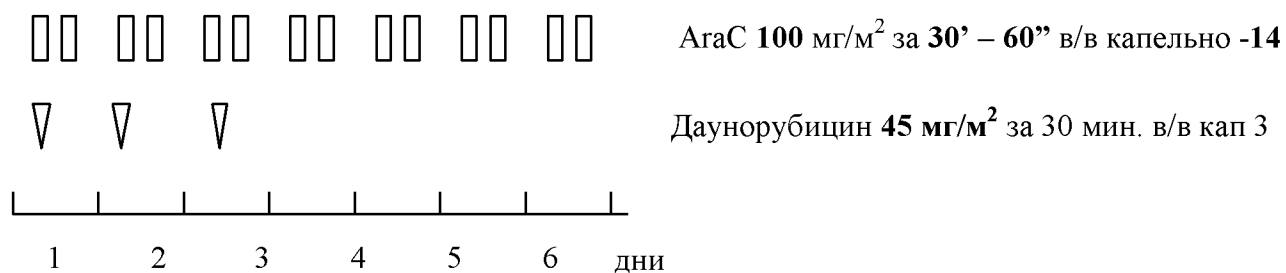
Ограничения могут быть обусловлены поздними осложнениями, других ограничений нет. В период беременности обязательно наблюдение кардиолога.

Рис.1 схема протокола лечения ОПЛ

Индукция ремиссии



Консолидация I



Консолидация II (Интенсификация)

