

## Протокол ОМЛ-ММ-2006

**Дифференцированное лечение острых миелоидных лейкозий у детей в зависимости от биологических особенностей бластных клеток с помощью интенсивной полихимиотерапии, основанной на высоких дозах цитозин-арабинозида, и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.**

### **Первичная цель протокола:**

Улучшить долгосрочную выживаемость и процент выздоровления детей с острыми миелоидными лейкозами путем применения дифференцированной интенсивной полихимиотерапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

### **Вторичные цели протокола:**

1. Описать клинико-лабораторные корреляции при различных цитогенетических вариантах ОМЛ.
2. Оценить влияние различных цитогенетических аномалий на основные параметры эффективности лечения: выход в ремиссию и частота рецидивов.
3. Оценить частоту встречаемости биологических маркеров (FLT3/ITD, мутации NPM1, c-kit) ОМЛ у детей, их прогностическую значимость. Охарактеризовать клинико-лабораторные особенности данных субвариантов ОМЛ у детей.
4. Оценить эффективность и токсичность курса химиотерапии CLAE, CLAI (2-хлордезхоксиаденозин, цитарабин, вепезид (идарубицин)) у пациентов с t(9;11).
5. Оценить эффективность и токсичность аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии у пациентов высокого риска.
6. Снизить острую и отсроченную токсичность терапии путем стратификации больных на группы стандартного, промежуточного и высокого риска и применения химиотерапии разной интенсивности.
7. Оценить прогностическое значение *in vitro* чувствительности лейкоэмических клеток к химиотерапевтическим препаратам.
8. Оценить уровень минимальной резидуальной болезни (MRD) на всех этапах терапии и его влияние на длительность ремиссии и прогнозирование рецидива заболевания.
9. Определить существует ли корреляция между *in vitro* чувствительностью лейкоэмических клеток к химиотерапевтическим препаратам и уровнем MRD.

## ВВЕДЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой гетерогенную группу заболеваний кроветворной системы, характеризующуюся опухолевой прогрессией клеток миелоидной линии гемопоэза. В структуре онкологических заболеваний детского возраста острые лейкозы занимают ведущее место, из них на долю острого миелоидного лейкоза приходится 14-19%.

Терапия ОМЛ была и остается довольно трудной задачей. За последние десятилетия удалось достичь значительных успехов в лечении этого заболевания благодаря применению интенсивной полихимиотерапии (ИХТ) с использованием наиболее эффективных комбинаций цитостатических препаратов, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, совершенствованию сопроводительной терапии. Все это позволило достичь излечения у 35-55% детей с острыми миелоидными лейкозами.

С развитием современных диагностических методов стало возможным более тонко и точно идентифицировать биологические характеристики опухолевых клеток и оценить их прогностическое значение.

В ряде больших многоцентровых исследованиях установлено, что молекулярно-генетическая характеристика опухолевых клеток наиболее точно отражает биологические свойства лейкоза и является наиболее значимым прогностическим фактором. К прогностически благоприятным хромосомным aberrациям относят  $t(15;17)(q22;q21)$ ,  $inv(16)/t(16;16)$ . Пациентов с  $t(8;21)(q22;q22)$  по данным разных авторов относят и к группе благоприятного прогноза, и – промежуточного. Наихудший прогноз имеют лейкозы со сложными кариотипическими aberrациями, поломками 3, 5, 7 хромосом, аномалиями гена MLL (кроме  $t(9;11)$ ), с мультилинейной дисплазией. Все остальные изменения кариотипа относят к группе промежуточного прогноза. Однако 20-30% случаев заболевания ОМЛ протекает с редкими клоновыми хромосомными изменениями, прогностическое значение которых пока не установлено. Другая не менее важная проблема цитогенетического прогнозирования заключается в том, что нет единой точки зрения в вопросе, где проходят границы между прогностическими группами; некоторые хромосомные поломки (например,  $11q23$ ,  $t(8;21)$ ) разные исследователи относят к разным прогностическим группам. Это свидетельствует о необходимости исследования молекулярно-генетических особенностей бластных клеток высокочувствительными методами (FISH, PCR) и дальнейшего изучения значимости хромосомных аномалий.

Группа пациентов с нормальным кариотипом (10-15% детей с ОМЛ), относящаяся к промежуточному прогнозу, также значительно гетерогенна в отношении ответа на терапию. Установлено, что 35-50% взрослых пациентов ОМЛ с нормальным кариотипом имеют мутацию гена нуклеофосмина 1 (NPM1). Исследования некоторых авторов показали, что данная находка является независимым прогностическим маркером для достижения ремиссии, кроме того, она часто ассоциирована с таким неблагоприятным фактором, как мутация FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) гена – внутренней тамдемной дупликацией. Наличие мутации NPM1 (при отсутствии внутренней тамдемной дупликации гена FLT3) является благоприятным прогностическим фактором для достижения ремиссии и в отношении долгосрочных результатов (общей, бессобытийной, безрецидивной выживаемости).

Выявленные молекулярно-генетические маркеры несут важную прогностическую информацию для пациентов ОМЛ, позволяют отнести больного в точную прогностическую группу и назначить соответствующее риску лечение, что в конечном итоге способствует улучшению результатов лечения и снижению токсичности терапии.

Другим важным прогностическим фактором является ранний ответ на терапию. И хотя ответ можно оценить морфологически, исследуя пунктат костного мозга, определение минимальной резидуальной болезни с помощью высокочувствительных методов (мультипараметрической проточной цитометрии, флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), определение аномальных генов методом полимеразной цепной реакции) наиболее целесообразно. Так, группа CCG в исследовании 2961 оценила влияние

MRD: на момент окончания индукции у 18% пациентов определялась MRD, для них 4-летняя EFS составила 14%, в то время, как для пациентов без MRD 4-летняя EFS составила 65% ( $p < 0.0001$ ). Выявление MRD позволит спрогнозировать течение заболевания, выбрать оптимальную тактику терапии и предпринять необходимые меры для предотвращения рецидива заболевания.

**Индукционная терапия.** В настоящее время общепризнанным стандартом индукционной химиотерапии является комбинация цитарабина и антрациклинов, позволяющая достичь ремиссии у 80-90% пациентов. При этом все современные исследования показали одинаковый уровень выхода в полную ремиссию (CR), несмотря на использование различных стратегий интенсификации индукции: интенсивного тайминга, добавление третьего (четвертого) препарата, повышение доз AraC. Эти стратегии заключались в замене даунорубицина на идарубицин или митоксантрон, увеличении дозы цитозара, добавление третьего препарата, уменьшение интервалов между инициальными курсами ХТ (интенсивный «тайминг»). Так, в исследовании Medical Research Council (MRC) AML 10 уровень достижения полных ремиссий составил 81% при режиме DAT (даунорубицин, цитарабин, тиогуанин) и 83% при режиме ADE (даунорубицин, цитарабин, вепезид). У пациентов, вошедших в исследование AML-BFM 93, уровень достижения CR после ADE или AIE (цитарабин, идарубицин, вепезид) составил 82%. В протоколе 2891 группы Children's Cancer Group (CCG) пациенты были рандомизированы на две группы: стандартного и интенсивного «тайминга». В целом ремиссия была достигнута у 73% пациентов, 75% при интенсивном тайминге и 70% при стандартном.

Попытки усиления индукционной терапии не привели к значительному повышению уровня выхода в CR, но в то же время доказано, что интенсивная индукция, обеспечивающая качество или «глубину» ремиссии, в большей степени улучшает длительную выживаемость, чем увеличивает уровень выхода в полную ремиссию. Так, исследование группы CCG 2891 показало, что у пациентов, получивших индукцию интенсивного «тайминга», отдаленные результаты лечения были лучше, чем у пациентов, получивших стандартный режим индукции, не зависимо от типа постремиссионной терапии (ауто-ТГСК, алло-ТГСК, ИХТ).

**Постремиссионная терапия.** У 90% пациентов с ОМЛ после достижения ремиссии при отсутствии дальнейшей терапии возникают рецидивы в течение первого года после завершения индукции. В этой связи, больные с ОМЛ нуждаются в постремиссионной химиотерапии, направленной на уничтожение остаточных лейкоэмических клеток. Современная постремиссионная терапия, как правило, основана на использовании нескольких циклов высоких доз цитарабина (HDAC) в сочетании с другими цитостатиками (аспарагиназа, вепезид, даунорубицин, митоксантрон) и позволяет сохранить ремиссию примерно у 40-60% больных.

Наибольшая эффективность назначения высокодозированного цитарабина показана у пациентов с поломками гена CBF (core binding factor) –  $t(8;21)$  или  $inv(16)$ . Клинические исследования, проведенные группой CALGB (Cancer and Leukemia Group B), указывают, что результаты лечения пациентов с данными абберрациями лучше, чем с другим кариотипом, а назначение нескольких курсов HDAC пациентам с  $t(8;21)$  обуславливает лучшие результаты по сравнению с такими же пациентами, но которым проведен только один курс HDAC.

По результатам некоторых исследований пациенты с  $t(9;11)$  также могут быть отнесены к благоприятной группе риска. У пациентов с  $t(9;11)$ , пролеченных в St.Jude Children's Research Hospital, результаты были лучше (5-летняя EFS 65%), чем у пациентов других цитогенетических подгрупп, что связано с использованием цитостатиков наиболее эффективных при M5 морфологии ОМЛ, таких как эпиподофиллотоксины и кладрибин (chlorodeoxyadenosine 2-CDA). По данным американских исследователей наилучший ответ на монотерапию кладрибином достигнут у пациентов с M5 морфологией, а именно выход в ремиссию для них после одного курса кладрибина составил 45% и после двух курсов – 70,6%, тогда как для всей когорты пациентов выход в ремиссию составил 24% и 40%

соответственно (для других морфологий кроме М5 15,4% и 24,2%). Анализ *in vitro* показал, что М5 бласты в 6,7 раз чувствительнее к кладрибину, чем М1/М2 бласты и в 7 раз в сравнении с М4 бластами.

Количество курсов постремиссионной терапии точно не определено, в различных программах используется 2 или больше циклов химиотерапии. Недавно завершённое рандомизированное исследование группы MRC AML-12 показало, что 2 постремиссионных курса ХТ также эффективны как 3 блока. Наиболее успешными являются протоколы, которые предусматривают 3 постремиссионных блока химиотерапии, часть которых проводится в режиме интенсивного «тайминга» и основаны на высоких дозах цитарабина.

Группой CCG показано, что интенсивная постремиссионная терапия, основанная на применении высокодозированного цитарабина, приводит к нецелесообразности проведения длительной поддерживающей терапии (ПТ) (CCG213 5-летний уровень выживаемости 68% без ПТ и 44% с ПТ,  $p<0,01$ ; DFS 55% и 43% соответственно). И, наоборот, при проведении менее интенсивной постремиссионной терапии дальнейшая длительная ПТ улучшает долгосрочные результаты лечения (CCG213Р 3-летний уровень выживаемости 65% с ПТ и 39% без ПТ). К такому же выводу пришли французские исследователи, на протоколе LAME 89/91 5-летняя OS составила  $58\pm15\%$  в группе детей, получивших ПТ после интенсивной индукции и консолидации и  $81\pm13\%$  в группе, где ПТ не проводилась,  $p<0,04$ . Кроме того, исследователи полагают, что наряду с неблагоприятным влиянием на общую выживаемость, поддерживающая терапия низкими дозами цитостатиков вызывает развитие лекарственной резистентности бластов в случае возникновения рецидива заболевания.

**Аллогенная трансплантация.** Наилучшим методом сохранения ремиссии является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В ряде исследований показано, что у пациентов, получивших алло-ТГСК, риск рецидива заболевания снижается на 10-20% по сравнению с больными, которые получили интенсивную постремиссионную химиотерапию. Высокая антилейкемическая активность алло-ТГСК обусловлена как проведением подготовительного миелоаблативного режима кондиционирования, так и наличием иммунологического эффекта «трансплантат против лейкемии». Значительно улучшая безрецидивную выживаемость, алло-ТГСК оказывает менее выраженное влияние на общую выживаемость, так как проведение трансплантации сопряжено с повышенным уровнем смертности вследствие токсичности режима кондиционирования, осложнений, связанных с пересадкой: реакция «трансплантат против хозяина», состояние иммунодефицита после ТГСК.

Эффективность алло-ТГСК зависит от инициальных цитогенетических данных. Установлено, наибольшим образом выигрывают от алло-ТГСК больные с промежуточным риском, в то время как в группах пациентов низкого и высокого риска преимущества выражены существенно меньше. При проведении анализа, основанного на наличии или отсутствии донора, отмечены достоверные различия в показателях DFS (50% против 39%,  $p=0.004$ ) и OS (55% против 44%,  $p=0.02$ ) у группы промежуточного риска. В группе пациентов низкого риска с  $t(8;21)$  и  $inv(16)$  аллогенная трансплантация не показала каких-либо преимуществ перед интенсивной химиотерапией в показателях DFS (53% и 66% соответственно,  $p=0.08$ ), OS (63% и 77% соответственно,  $p=0.07$ ), риске рецидивов (30% и 29%).

Во многих современных исследованиях алло-ТГСК во время первой ремиссии не рекомендуется пациентам с благоприятным прогнозом. Родственная совместимая ТГСК показана всем остальным пациентам с ОМЛ. Неродственная совместимая трансплантация предназначена для больных с неблагоприятным прогнозом.

**Аутологичная трансплантация.** Для пациентов, не имеющих HLA-совместимого донора, в качестве альтернативной стратегии интенсификации постремиссионной терапии изучалась аутологичная трансплантация. На сегодняшний день результаты нескольких рандомизированных исследований по изучению эффективности ауто-ТГСК против дальнейшей интенсивной химиотерапии или прекращения лечения у детей с ОМЛ в

первой ремиссии остаются противоречивыми. Так, американские исследователи группы CCG 2891, POG 8821 (Pediatric Oncology Group 8821) и итальянские – группы AIEOP показали практически одинаковую эффективность применения химиотерапии и ауто-ТГСК. В английском исследовании MRC10 показано, что дополнительное проведение аутологичной трансплантации после 4 курсов химиотерапии снижает вероятность возникновения рецидива (37% против 58% в группе пациентов, получивших только 4 курса химиотерапии,  $P=0.0007$ ), но не имеет преимуществ в общей выживаемости. Это отчасти объясняется более высоким уровнем смертности в группе ауто-ТГСК (12% против 4%,  $P=0.008$ ), а также тем, что в этой группе выживаемость после рецидива была существенно ниже (7% против 26%,  $P=0.05$ ).

Высокая вероятность контаминации трансплантата аутологичных стволовых клеток лейкоэмическими, отсутствие эффекта «трансплантат против лейкемии», обусловили нецелесообразность применения данного вида трансплантации у детей с ОМЛ в первой ремиссии.

Что касается профилактики поражения ЦНС, то имеющиеся на настоящий момент данные дают основания утверждать, что профилактическое краниальное облучение, которое универсально применяется группой BFM, является необходимым только при лейкозах с *inv* 16. Кроме того, показано, что, высокодозированный цитарабин, применяемый в протоколах лечения ОМЛ, проникает через гематоэнцефалический барьер и обеспечивает адекватную профилактику ЦНС-лейкемии.

Проводимый в ГУ РНПЦДОГ с 1999 года протокол лечения ОМЛ (ОМЛ-ММ-2000), основанный на дифференцированной терапии больных различных прогностических групп, показал высокий уровень выхода в ремиссию: во всей когорте пациентов этот показатель составил 88,8%, при этом в группе благоприятного прогноза – 96,7%, а в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза – 86%.

Для пациентов благоприятного прогноза (с *t*(8;21) или *inv*(16)/*t*(16;16)) постремиссионная терапия предусматривала проведение 3 курсов ИХТ с высокодозированным цитарабином. 5-летняя общая (OS), бессобытийная (EFS) и безрецидивная (RFS) выживаемость пациентов ОМЛ в группе благоприятного прогноза составила  $0,70\pm0,08$ ,  $0,53\pm0,09$  и  $0,64\pm0,09$  соответственно. При этом наилучшие результаты долгосрочной выживаемости достигнуты у пациентов с *inv*(16) (5-летняя EFS  $0,83\pm0,14$ ; а с *t*(8;21) –  $0,44\pm0,10$ ).

Согласно рекомендациям протокола ОМЛ-ММ-2000 пациентам группы промежуточного и неблагоприятного прогноза при наличии родственного HLA-совместимого донора проводилась аллогенная ТГСК, при отсутствии идентичного донора – ауто-ТГСК. Наше исследование продемонстрировало высокую эффективность родственной аллогенной HLA-идентичной трансплантации в отношении безрецидивной выживаемости – 4-летняя RFS составила 100%, что дает основание рекомендовать данную операцию для лечения детей с ОМЛ в первой ремиссии, в т.ч. проведение неродственных совместимых ТГСК для пациентов с неблагоприятным прогнозом. В то время как введение аутологичной трансплантации в программу лечения детей с ОМЛ не дало ожидаемых результатов из-за высокого уровня рецидивов, зарегистрированных у пациентов этой группы (5-летняя RFS 43%) и низких показателей EFS и OS (39% и 33% соответственно).

Исходя из приведенных данных и собственного опыта были внесены существенные изменения в протокол лечения ОМЛ у детей, базирующийся на основных современных концепциях лечения ОМЛ:

1. Дифференцированная терапия для различных групп риска.
2. Интенсивная «двойная» индукция (кроме пациентов с inv 16).
3. Короткая постремиссионная терапия, основанная на HDaraC и алло-ТГСК для соответствующих групп.
4. Отсутствие профилактического  $\gamma$  - облучения (кроме пациентов с inv 16).
5. Отсутствие поддерживающей низкодозной терапии.

**Сроки выполнения протокола.**

В пилотную фазу больные включаются с 1 марта 2006г. по 31 августа 2007г.: 30–35 больных. В основную фазу протокола больные включаются с 1 сентября 2007 года по 28 февраля 2011 года: 140-150 больных.

## Критерии включения в протокол

Лечению согласно протоколу подлежат все дети с ОМЛ в возрасте до 18 лет включительно, за исключением детей с МЗ субвариантом с t(15;17) и ОМЛ, вторичными по отношению к основному заболеванию (анемия Фанкони, клональная эволюция апластических анемий и синдрома Костмана). Включению в протокол подлежат все дети, состояние которых позволяет ожидать выживания в течение 10 дней от начала индукционной химиотерапии. Дети с агрессивными формами МДС (РАИБ, РАИБ-Т) могут лечиться согласно протоколу, однако в анализ эффективности протокола их не включать. Лечение детей с ювенильным ХММЛ по протоколу не рекомендуется - вследствие отсутствия влияния химиотерапии на выживаемость, вне зависимости от факта достижения клинико-гематологической ремиссии. В протокол не включаются дети с синдромом Дауна.

## Необходимые диагностические исследования перед началом терапии

1. Гемограмма + формула крови ручным методом.
2. Миелограмма из 3 различных точек.
3. Цитохимическое исследование клеток костного мозга: миелопероксидаза,  $\alpha$ -нафтилацетатэстераза, судан.
4. Цитогенетическое исследование изменений в бластных клетках методом G-окрашивания и FISH.
5. Молекулярно-генетический анализ транслокаций в бластных клеток с использованием ПЦР (реаранжировки MLL-гена, AML1/ETO, CBFB/MYH11, BCR/ABL, TEL/ABL, TEL/MN1, DEK/CAN, SET/CAN и др.) и биологических маркеров (FLT3/ITD, мутаций NPM1, c-kit).
6. Иммунофенотипирование бластов костного мозга: CD34, CD13, CD33, CD19, CD41, CD61, CD7, CD14, CD4, CD11b, HLA-DR, MPOc.
7. Анализ лекарственной чувствительности методом МТТ, а также методом ПЦР (гены лекарственной устойчивости).
8. Определение параметров спонтанного апоптоза лейкозных клеток с использованием методов проточной цитофлуориметрии и флуоресцентной микроскопии.
9. Ликворограмма + цитопрепарат. **Внимание! При инициальной лейкоцитозе  $100 \times 10^9/\text{л}$  и более люмбальная пункция не проводится в первый день индукции, а только после редукции лейкоцитов до уровня  $50 \times 10^9/\text{л}$  – во избежание получения ложного диагноза нейролейкоза из-за контаминации ликвора бластами периферической крови.**
10. Биохимия сыворотки крови: ЛДГ, мочевины, креатинин, АсАТ, АлАТ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , фосфор, альбумин, билирубин, мочевины, мочевая кислота.

11. Коагулограмма
12. HLA-типирование семьи желательно провести до начала лечения, так как в случае отсутствия родственного донора для аллогенной ТКМ для пациентов высокого риска необходим поиск неродственного совместимого донора.
13. Ультразвуковое исследование брюшной полости, сердца.
14. Рентгенография грудной клетки.
15. ЭКГ.

### **Классификация ВОЗ острых миелоидных лейкозов.**

Острые миелоидные лейкозы со специфическими хромосомными транслокациями  
Хромосомные транслокации

- |  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| • ОМЛ t(8;21)(q22;q22)   | Молекулярно-генетические аномалии |
| • Острый промиелоцитарный лейкоз t(15;17)(q22;q11-12) и варианты           | AML1(CBF $\alpha$ /ETO)           |
| • ОМЛ с костно-мозговой эозинофилией inv(16)(p13q22) или t(16;16)(p13;q11) | PML/RAR $\alpha$                  |
|  | CBF $\beta$ /MYH11                |

Острый миелоидный лейкоз с многолинейной дисплазией

- С предшествующим миелодиспластическим синдромом
- Без предшествующего миелодиспластического синдрома

Вторичный острый миелоидный лейкоз или миелодиспластический синдром

- Вызван алкилирующими агентами
- Вызван эпиподофилотоксином
- Другие типы

Неклассифицируемый острый миелоидный лейкоз

- ОМЛ с минимальной дифференцировкой
- ОМЛ без созревания
- ОМЛ с созреванием
- Острый миеломоноцитарный лейкоз
- Острый моноцитарный лейкоз
- Острый эритролейкоз
- Острый мегакариоцитарный лейкоз
- Острый базофильный лейкоз
- Острый панмиелоз с миелофиброзом.

## Терминология

**Полная ремиссия:** отсутствие клинических симптомов лейкемии,  $<5\%$  бластов в нормоклеточном костном мозге;  $>1,0 \times 10^9/\text{л}$  гранулоцитов и  $>100 \times 10^9/\text{л}$  тромбоцитов в гемограмме; отсутствие экстрамедуллярного поражения. Оценка достижения ремиссии проводится после курса ADE-HAM. Если больной не получил HAM до 18 дня, то ремиссия оценивается после блока консолидации I (CLAI для группы M5, t(9,11); HDAGaC+IDA для группы промежуточного и высокого риска).

**Парциальная ремиссия:** бласты  $>5\%$ , но  $<15\%$  в костном мозге,  $>1,0 \times 10^9/\text{л}$  гранулоцитов и  $>100 \times 10^9/\text{л}$  тромбоцитов в гемограмме; отсутствие экстрамедуллярного поражения. Оценивается после курса ADE-HAM. Учитывая, что результаты терапии у таких больных сравнимы с результатами пациентов достигших полной ремиссии, им продолжается запланированный протокол.

**Полный ответ:** бласты в костном мозге  $< 5\%$ , но отсутствует восстановление гемопоэза.

**Рефрактерность:** отсутствие полной ремиссии после проведения ADE-HAM

**Рецидив:**  $> 10\%$  бластов в костном мозге или любое экстрамедуллярное поражение не менее чем через 1 месяц после установления первой полной клинико-гематологической ремиссии. Учитывая возможность ложной диагностики рецидива, на основании повышения содержания гематогенов на стадии восстановления гемопоэза после интенсивной химиотерапии, особенно у маленьких детей, необходимо соотнесение бластоэ, выявления молекулярного маркера и иммунофенотипирования. При этом типичным иммунофенотипом гематогенов является CD10+, CD19+, TdT+ без коэкспрессии миелоидных маркеров (CD13+).

**Общая выживаемость (Overall survival, OS):** продолжительность жизни от даты диагноза ОМЛ до смерти.

**Бессобытийная выживаемость (Event-Free-Survival, EFS):** от даты диагноза ОМЛ до момента рецидива или смерти от любых причин.

**Безрецидивная выживаемость (Relapse-Free-Survival, RFS):** от момента достижения ремиссии до рецидива; смерть по причинам, не связанным с основным заболеванием здесь не учитывается.

**Нейролейкоз:** любое количество бластов в цитопрепарате, необъяснимое контаминацией ликвора периферической кровью или костным мозгом при ранении позвонков; или более 5 мононуклеаров в 1 мкл ликвора даже при отсутствии бластов; и/или симптомы поражения черепно-мозговых нервов или иная неврологическая симптоматика, связанная с хлоромным ростом.

Вводится 4-ступенчатая градация статуса ЦНС для последующей оценки:

ЦНС I - отсутствие бластных клеток независимо от цитоза

ЦНС II - наличие бластов, цитоз менее 5 мононуклеаров в 1 мкл ликвора.

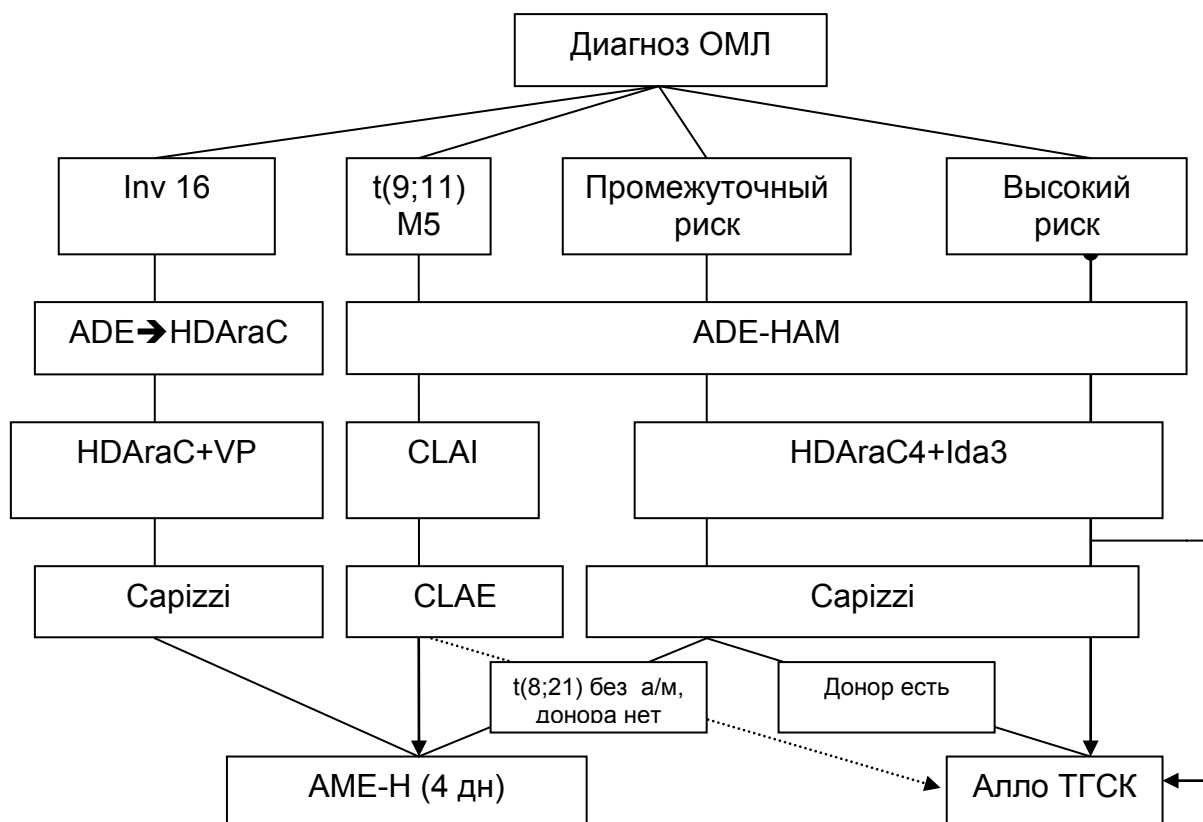
ЦНС III - наличие бластов, цитоз 5 - 10 мононуклеаров в 1 мкл ликвора.

ЦНС IV - наличие бластов, цитоз  $>10$  мононуклеаров в 1 мкл ликвора.

Интракраниальные эпидуральные "хлоромы" при отсутствии лейкоэмических клеток в ликворе не считаются нейролейкозом.



## Общий дизайн протокола



## Стратификация пациентов на группы риска

### Стандартный риск

- Inv 16
- NPM(+) без дополнительных молекулярных аномалий (**начинается с июля 2007**)

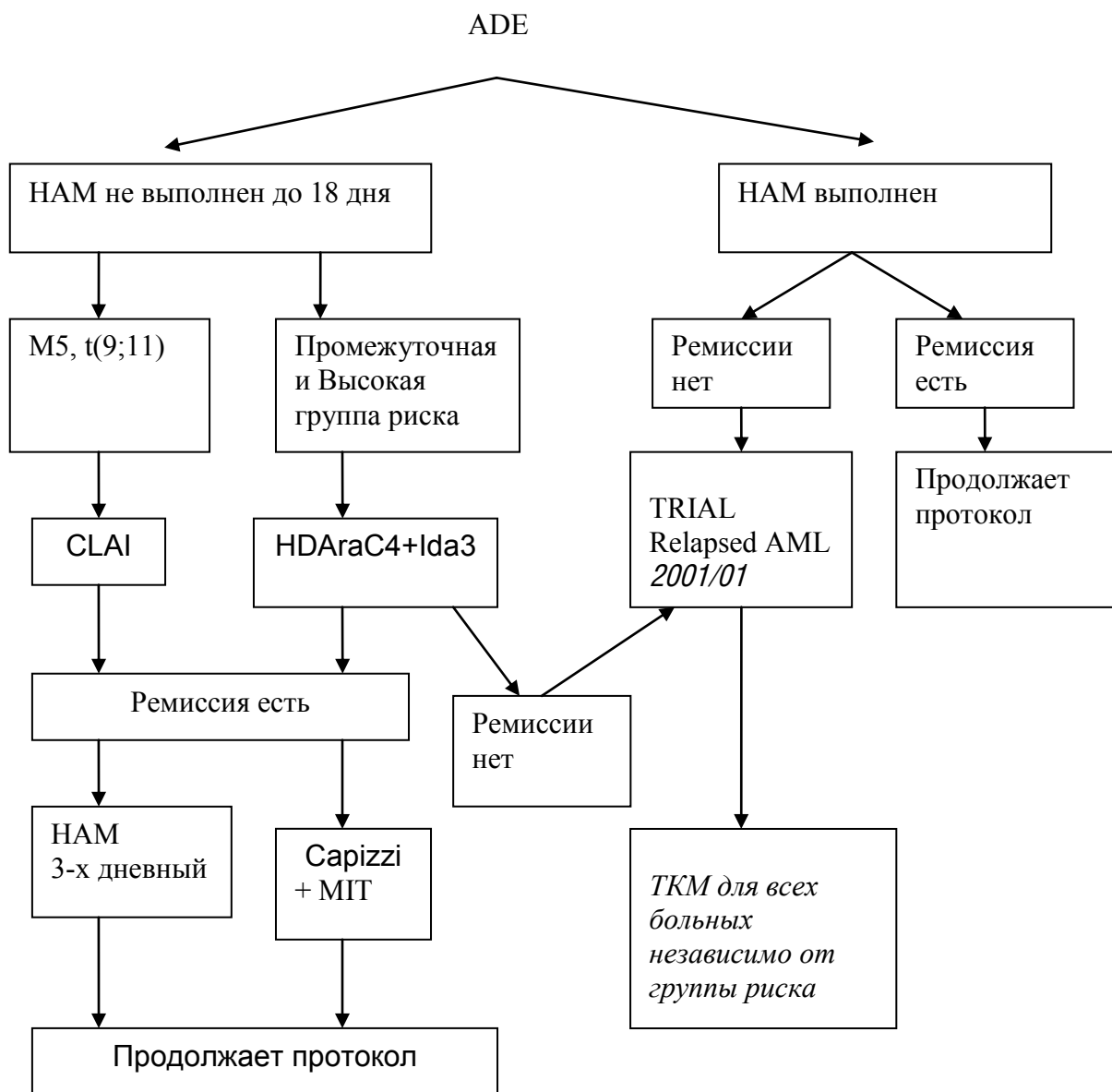
### Промежуточный риск

- t(9;11) при M1, M2, M4, M5.
- t(8;21) без активирующей мутации c-kit с бластозом < 15% на 14-й день
- Нормальный кариотип без Flt-3 ITD
- Отсутствие кариотипических и молекулярно-биологических критериев высокого риска

### Высокий риск

- Нормальный кариотип с Flt-3 ITD и без NPM(+) (**начинается с июля 2007**)
- 11q23 аномалии (особенно t(6;11) и t(10;11))
- inv3, t(3;3), сложные аномалии (>3 аномалий)
- t(8;21) с активирующей мутацией c-kit
- Моносомия 7
- Моносомия 5
- ОМЛ с мультилинейной дисплазией
- M7, M6
- Несоответствие критериям стандартного и промежуточного риска

**Дизайн протокола ОМЛ-2006: план терапии в зависимости от ответа на начальную терапию и выполнения режима двойной индукции**



## Описание лечения

Циторедуктивная фаза малыми дозами цитозара и 6-МП или гидроксимочевинной не проводится, все пациенты, в том числе и с гиперлейкоцитозом, начинают лечение с первой фазы индукции – ADE или (см. ниже) с введения даунорубина и вепезида без цитозара. **Внимание! Детям с массой менее 10 кг все препараты рассчитываются не на 1 м<sup>2</sup> площади поверхности, а на 1 кг массы тела. Формула:  $100 \text{ мг/м}^2 = 3,3 \text{ мг/кг}$ .**

### Пациенты с inv(16)

#### **1. Индукция ремиссии ADE и HD ARA-C (только для пациентов с inv (16)).**

ADE, дни 1 – 7:

ARA-C 100 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией каждые 12 часов, дни 1-7, всего 14 доз.  
VP-16 100 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией между введениями ARA-C, дни 1-3, всего 3 дозы.  
DNR 45 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией между введениями ARA-C, дни 4-6, всего 3 дозы.  
ARA-C эндолюмбально в первый день (или в день проведения диагностических исследований – см. раздел об интратекальной терапии)

Все больные, независимо от результатов ADE по восстановлении гемопоэза после ADE (уровень гранулоцитов > 1,0 x10<sup>9</sup>/л, тромбоцитов > 100 x10<sup>9</sup>/л) получают блок HD ARA-C:

ARA-C 3000 мг/м<sup>2</sup> 3-часовой инфузией каждые 12 часов, дни 1 – 3, всего 6 доз.

#### **2. Консолидация ремиссии I: режим HD ARA-C + VP-16.**

Условия начала консолидации 1:

- Наличие клинико-гематологической ремиссии.
- Тромбоциты > 100 x10<sup>9</sup>/л при гранулоцитах не менее 1,0x10<sup>9</sup>/л в течение 3 дней без применения G-CSF.
- Отсутствие системной или очаговой инфекции.
- Удовлетворительное состояние пациента.

ARA-C 1000 мг/м<sup>2</sup> 2-часовой инфузией каждые 12 часов, дни 1 – 4, всего 8 доз.  
Vp-16 100 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией каждые 24 часа, дни 1 - 4, всего 4 дозы.  
ARA-C эндолюмбально в возрастной дозировке - однократно

#### **3. Консолидация ремиссии II: режим Capizzi**

Условия начала консолидации 2:

- Наличие клинико-гематологической ремиссии.
- Тромбоциты > 100 x10<sup>9</sup>/л при гранулоцитах не менее 1,0x10<sup>9</sup>/л в течение 3 дней без применения G-CSF.
- Отсутствие системной или очаговой инфекции.
- Удовлетворительное состояние пациента.

ARA-C 1000 мг/м<sup>2</sup> 2-часовой инфузией каждые 12 часов, дни 1-2 и 8-9, всего 8 доз.  
L-ASP 6000 ME/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией через 6 часов после IV и VIII введений ARA-C, дни 3 и 10, всего 2 дозы.  
ARA-C эндолюмбально в возрастной дозировке

#### **4. Консолидация ремиссии III: АМЕ-Н**

Условия начала консолидации 3:

- Наличие клинико-гематологической ремиссии.
- Тромбоциты  $> 100 \times 10^9/\text{л}$  при гранулоцитах не менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  в течение 3 дней без применения G-CSF.
- Отсутствие системной или очаговой инфекции.
- Удовлетворительное состояние пациента.
- Фракция выброса  $> 50\%$ .

ARA-C 2000 мг/м<sup>2</sup> 2-часовой инфузией каждые 12 часов, дни 1-4, всего 8 доз.

VP-16 500 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией, день 1.

MIT 15 мг/м<sup>2</sup> 2-часовой инфузией, дни 3-4, всего 2 дозы.

ARA-C эндолюмбально в возрастной дозировке

**Пациенты с t(9;11) при M1, M2, M4, M5 и больные с морфологическим вариантом M5**

#### **1. Двухфазная индукция ремиссии ADE-HAM**

**I фаза ADE, дни 1 – 7:**

ARA-C 100 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией каждые 12 часов, дни 1-7, всего 14 доз.

VP-16 100 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией между введениями ARA-C, дни 1-3, всего 3 дозы.

DNR 45 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией между введениями ARA-C, дни 4-6, всего 3 дозы.

ARA-C эндолюмбально в первый день (или в день проведения диагностических исследований – см. раздел об интратекальной терапии)

**II фаза HAM, дни 14 – 15:**

ARA-C 1000 мг/м<sup>2</sup> 2-часовой инфузией каждые 12 часов, дни 14 и 15, всего 4 дозы.

MIT 10 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией каждые 24 часа, дни 14 и 15, всего 2 дозы.

Противопоказания для начала HAM – только жизнеугрожающие осложнения – сепсис, нейтропенический энтероколит, внутричерепное кровоизлияние и т.д.

Пациенты, не получившие II фазу индукции HAM до 18 дня, в качестве консолидации ремиссии I получают блок CLAI, затем после восстановления гемопоэза - трех дневный HAM.

#### **2. Консолидация ремиссии I: CLAI**

Условия начала консолидации I:

- Наличие клинико-гематологической ремиссии.
- Тромбоциты  $> 100 \times 10^9/\text{л}$  при гранулоцитах не менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  в течение 3 дней без применения G-CSF.
- Отсутствие системной или очаговой инфекции.
- Удовлетворительное состояние пациента.

2-CDA 9 мг/м<sup>2</sup> 30-минутной инфузией, дни 1 – 5, всего 5 доз.

ARA-C 2000 мг/м<sup>2</sup> 3-часовой инфузией через 4 часа от начала 2-CDA, дни 1-5, всего 5 доз.

IDA 10 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией каждые 24 часа, дни 3 - 5 всего 3 дозы

ARA-C эндолюмбально в возрастной дозировке

### **3. Консолидация ремиссии II: CLAE**

Условия начала консолидации 2:

- Наличие клинико-гематологической ремиссии.
- Тромбоциты  $> 100 \times 10^9/\text{л}$  при гранулоцитах не менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  в течение 3 дней без применения G-CSF.
- Отсутствие системной или очаговой инфекции.
- Удовлетворительное состояние пациента

2-CDA  $9 \text{ мг/м}^2$  30-минутной инфузией, дни 1 – 5, всего 5 доз.

ARA-C  $2000 \text{ мг/м}^2$  3-часовой инфузией через 4 часа от начала 2-CDA, дни 1-5, всего 5 доз.

VP-16  $100 \text{ мг/м}^2$  1-часовой инфузией, через 6 часов после 1, 2 и 3 дозы ARA-C, дни 1,2 и 3 всего 3 дозы

ARA-C эндолюмбально в возрастной дозировке

### **Блок консолидации для больных группы t(9;11)-M5, не получивших НАМ:**

выполняется при восстановлении гемопоэза после CLAI, далее после восстановления показателей гемограммы – продолжение протокола.

ARA-C  $1000 \text{ мг/м}^2$  2-часовой инфузией каждые 12 часов дни 1–3, всего 6 доз.

MIT  $10 \text{ мг/м}^2$  1-часовой инфузией каждые 24 часа, дни 2 и 3, всего 2 дозы.

### **4. Консолидация ремиссии III: AME-H**

Условия начала консолидации 3:

- Наличие клинико-гематологической ремиссии.
- Тромбоциты  $> 100 \times 10^9/\text{л}$  при гранулоцитах не менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  в течение 3 дней без применения G-CSF.
- Отсутствие системной или очаговой инфекции.
- Удовлетворительное состояние пациента.
- Фракция выброса  $> 50\%$ .

ARA-C  $2000 \text{ мг/м}^2$  2-часовой инфузией каждые 12 часов, дни 1-4, всего 8 доз.

VP-16  $500 \text{ мг/м}^2$  1-часовой инфузией, день 1.

MIT  $15 \text{ мг/м}^2$  2-часовой инфузией, дни 3-4, всего 2 дозы.

ARA-C эндолюмбально в возрастной дозировке

**При наличии HLA – идентичного родственного донора показано проведение алло-ТГСК после CLAE для больных с M5 вариантом.**

## Пациенты группы промежуточного риска

Кроме M5 и t(9,11)

### 1. Двухфазная индукция ремиссии ADE-HAM

**I фаза ADE, дни 1 – 7:**

ARA-C 100 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией каждые 12 часов, дни 1-7, всего 14 доз.  
VP-16 100 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией между введениями ARA-C, дни 1-3, всего 3 дозы.  
DNR 45 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией между введениями ARA-C, дни 4-6, всего 3 дозы.  
ARA-C эндолюмбально в первый день (или в день проведения диагностических исследований – см. раздел об интратекальной терапии)

**II фаза HAM, дни 14 – 15:**

ARA-C 1000 мг/м<sup>2</sup> 2-часовой инфузией каждые 12 часов, дни 14 и 15, всего 4 дозы.  
MIT 10 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией каждые 24 часа, дни 14 и 15, всего 2 дозы.

Противопоказания для начала HAM – только жизнеугрожающие осложнения – сепсис, и септический шок, тяжелый нейтропенический энтероколит, внутричерепное кровоизлияние и т.д.

Пациенты, не получившие II фазу индукции HAM до 18 дня, в качестве консолидации ремиссии II получают курс Capizzi+MIT.

Консолидация ремиссии I – HD ARA-C + IDA.

### 2. Консолидация ремиссии I: режим HD ARA-C + IDA

Условия начала консолидации 1:

- Наличие клинико-гематологической ремиссии.
- Тромбоциты  $> 100 \times 10^9/\text{л}$  при гранулоцитах не менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  в течение 3 дней без применения G-CSF.
- Отсутствие системной или очаговой инфекции.
- Удовлетворительное состояние пациента.

ARA-C 3000 мг/м<sup>2</sup> 3-часовой инфузией каждые 12 часов, дни 1 – 4, всего 8 доз.  
IDA 10 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией каждые 24 часа, дни 2 - 4, всего 3 дозы.  
ARA-C эндолюмбально в возрастной дозировке

### 3. Консолидация ремиссии II: режим Capizzi

Условия начала консолидации 2:

- Наличие клинико-гематологической ремиссии.
- Тромбоциты  $> 100 \times 10^9/\text{л}$  при гранулоцитах не менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  в течение 3 дней без применения G-CSF.
- Отсутствие системной или очаговой инфекции.
- Удовлетворительное состояние пациента.

ARA-C 1000 мг/м<sup>2</sup> 2-часовой инфузией каждые 12 часов, дни 1-2 и 8-9, всего 8 доз.  
L-ASP 6000 МЕ/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией через 6 часов после IV и VIII введений ARA-C, дни 3 и 10, всего 2 дозы.  
ARA-C эндолюмбально в возрастной дозировке

**Консолидация ремиссии II для больных без t(9;11), не получивших HAM: режим Capizzi+Mit**

ARA-C 1000 мг/м<sup>2</sup> 2-часовой инфузией каждые 12 часов дни 1–3 и 8–9, всего 10 доз.  
MIT 10 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией, между введениями ARA-C, дни 2 и 3, всего 2 дозы.  
L-asparaginase 6.000 ME/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией через 6 часов после VI и X введений ARA-C, дни 4 и 10, всего 2 дозы.  
Ara-C эндолюмбально в возрастной дозировке – однократно.

При наличии HLA-идентичного родственного донора пациентам группы промежуточного риска показано проведение алло-ТГСК (за исключением пациентов с t(8;21) без активирующей мутации c-kit, они получают блок консолидации ремиссии III – AME-H), при отсутствии совместимого сиблинга – продолжение химиотерапии.

**4. Консолидация ремиссии III: AME-H**

Условия начала консолидации 3:

- Наличие клинико-гематологической ремиссии.
- Тромбоциты > 100 x10<sup>9</sup>/л при гранулоцитах не менее 1,0x10<sup>9</sup>/л в течение 3 дней без применения G-CSF.
- Отсутствие системной или очаговой инфекции.
- Удовлетворительное состояние пациента.
- Фракция выброса > 50%.

ARA-C 2000 мг/м<sup>2</sup> 2-часовой инфузией каждые 12 часов, дни 1-4, всего 8 доз.  
VP-16 500 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией, день 1.  
MIT 15 мг/м<sup>2</sup> 2-часовой инфузией, дни 3-4, всего 2 дозы.  
ARA-C эндолюмбально в возрастной дозировке

**Пациенты группы высокого риска**

**1. Двухфазная индукция ремиссии ADE-HAM**

**I фаза ADE, дни 1 – 7:**

ARA-C 100 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией каждые 12 часов, дни 1-7, всего 14 доз.  
VP-16 100 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией между введениями ARA-C, дни 1-3, всего 3 дозы.  
DNR 45 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией между введениями ARA-C, дни 4-6, всего 3 дозы.  
ARA-C эндолюмбально в первый день (или в день проведения диагностических исследований – см. раздел об интратекальной терапии)

**II фаза HAM, дни 14 – 15:**

ARA-C 1000 мг/м<sup>2</sup> 2-часовой инфузией каждые 12 часов, дни 14 и 15, всего 4 дозы.  
MIT 10 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией каждые 24 часа, дни 14 и 15, всего 2 дозы.

Противопоказания для начала HAM – только жизнеугрожающие осложнения – сепсис, нейтропенический энтероколит, внутричерепное кровоизлияние и т.д.

Пациенты, не получившие II фазу индукции HAM до 18 дня, в качестве консолидации ремиссии II получают курс Capizzi+MIT.

Консолидация ремиссии I - HD ARA-C + IDA.

## **2. Консолидация ремиссии I: режим HD ARA-C + IDA**

Условия начала консолидации 1:

- Наличие клинико-гематологической ремиссии.
- Тромбоциты  $> 100 \times 10^9/\text{л}$  при гранулоцитах не менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  в течение 3 дней без применения G-CSF.
- Отсутствие системной или очаговой инфекции.
- Удовлетворительное состояние пациента.

ARA-C 3000 мг/м<sup>2</sup> 3-часовой инфузией каждые 12 часов, дни 1 – 4, всего 8 доз.

IDA 10 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией каждые 24 часа, дни 2 - 4, всего 3 дозы.

ARA-C эндолюмбально в возрастной дозировке

## **3. Консолидация ремиссии II: режим Capizzi**

Условия начала консолидации 2:

- Наличие клинико-гематологической ремиссии.
- Тромбоциты  $> 100 \times 10^9/\text{л}$  при гранулоцитах не менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  в течение 3 дней без применения G-CSF.
- Отсутствие системной или очаговой инфекции.
- Удовлетворительное состояние пациента.

ARA-C 1000 мг/м<sup>2</sup> 2-часовой инфузией каждые 12 часов, дни 1-2 и 8-9, всего 8 доз.

L-ASP 6000 МЕ/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией через 6 часов после IV и VIII введений ARA-C, дни 3 и 10, всего 2 дозы.

ARA-C эндолюмбально в возрастной дозировке

## **Консолидация ремиссии II для больных без t(9;11), не получивших НАМ: режим Capizzi+Mit**

ARA-C 1000 мг/м<sup>2</sup> 2-часовой инфузией каждые 12 часов дни 1–3 и 8–9, всего 10 доз.

MIT 10 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией между введениями ARA-C, дни 2 и 3, всего 2 дозы.

L-asf 6.000 МЕ/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией через 6 часов после VI и X введений ARA-C, дни 4 и 10, всего 2 дозы.

Ara-C эндолюмбально в возрастной дозировке – однократно.

## **4. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток**

**Всем пациентам группы высокого риска показано проведение алло-ТГСК: при наличии HLA-идентичного сиблинга – родственная алло-ТГСК, при отсутствии совместимого родственного донора – неродственная алло-ТГСК или гапло-ТГСК. Проведение алло-ТГСК после HD ARA-C+IDA или Capizzi в зависимости от технической возможности.**

**Внимание!** При отсутствии возможности немедленного проведения трансплантации после консолидации II при восстановленном гемопоэзе больным назначается 6MP 50 мг/м<sup>2</sup> ежедневно и ARA-C 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в день 4 дня подряд каждые 14 дней до поступления в ТКМ.

Если на любом этапе после индукции ремиссии проведение интенсивных курсов постремиссионной терапии невозможно в течение  $> 21$  дня после восстановления кроветворения (например, наличие инфекционных очагов типа хронического гепатолиенального кандидиоза или аспергиллезной пневмонии) больной начинает



получать 6-Меркаптопурин 50 мг/м<sup>2</sup> в день постоянно + цитозар 40 мг/м<sup>2</sup> подкожно по 4 дня каждые 2 недели.

### Суммарные дозы препаратов

Химиопрепараты	Inv (16)	t(9;11)	Промежуточный риск	Высокий риск
ARA-C	51400	41400	53400	37400 (53400)
MIT	30	50	50	20 (50)
DNR	135	135	135	135
IDA	0	30	30	30
VP-16	1200	1100	800	300 (800)
L-ASP	12000	0	12000	12000
2-CDA	0	90	0	0
<b>Суммарная доза антрациклинов</b>	285	535	535	385 (535)

### Терапия ЦНС.

#### 1. ЦНС-статус I. Все больные, кроме inv (16).

- Эндолюмбальные введения ARA-C. Эти пациенты получают 5 интратекальных введений ARA-C в возрастной дозировке (в начале индукции, перед консолидацией I, консолидацией II, перед консолидацией III и по восстановлении после этого последнего курса.

ARA-C для интратекальных введений разводится только на физиологическом растворе. Никогда не разводить прилагающимся растворителем с бензойным спиртом! При плохой переносимости возможно введение дексаметазона 2 мг в том же шприце.

Стандартные дозы Ara-C для интратекального введения.

До 1 года - 26 мг  
1-2 года - 30 мг  
2-3 года - 36 мг  
> 3 лет - 40 мг

#### 2 ЦНС-статус I и inv(16).

- Эндолюмбальные введения ARA-C. Эти пациенты получают 7 интратекальных введений ARA-C в возрастной дозировке (такие же, как все остальные пациенты + 2 дополнительные пункции во время краниального облучения).
- Краниальное облучение: фракционное, суммарная доза - 18 Gy.

#### 3. ЦНС-статус II независимо от цитогенетического варианта.

- Эндолюмбальные введения ARA-C. Все пациенты со статусом ЦНС II получают еженедельные интратекальные введения цитозин-арабинозида, начиная с первого

дня индукции и до момента санации ликвора, но не менее 3 раз. **Внимание! Дозы ARA-C для больных со статусом ЦНС II увеличены:**

До 1 года - 30 мг

1-2 года - 36 мг

2-3 года - 40 мг

> 3 лет - 50 мг

В случае, если больному с ЦНС-статусом II для санации ликвора потребовалось более 3 эндолумбальных введений, в дальнейшем он получает высокие ( $3000 \text{ мг/м}^2$ ) дозы ARA-C в консолидациях и краниальное облучение (см. ниже).

#### **4. ЦНС-статус III - IV независимо от цитогенетического варианта.**

- Эндолумбальные введения ARA-C. Все пациенты со статусом ЦНС III - IV получают еженедельные интратекальные введения цитозин-арабинозида, начиная с первого дня индукции и до момента санации ликвора, но не менее 3 раз.
- **Высокие дозы ARA-C в консолидациях.** Все пациенты со статусом ЦНС III - IV получают в первой и второй консолидации по 8 введений ARA-C в дозировке  $3000 \text{ мг/м}^2$ . Дозировка в курсе АМЕ-Н составляет  $2000 \text{ мг/м}^2$ .
- Краниальное облучение. Получают только пациенты, у которых санация ликвора не достигнута 3 интратекальными введениями ARA-C. Доза краниального облучения составляет 18 Gy. Краниальное облучение не проводится детям до 3 лет.

**Внимание:** спинальное облучение не производится никому. Пациентам, которым планируется алло-ТКМ, облучение проводится после трансплантации.

### **Лабораторный и клинический мониторинг.**

1. **Миелограмма.** Выполняется в дни 1 и 14 протокола, а также в день 28, если в день 14 не было редукции бластога до уровня  $< 5\%$ . Количество бластов в костном мозге на 14 день от начала индукции является критерием чувствительности лейкемических клеток к терапии, то есть важным прогностическим фактором. Далее миелограмма выполняется по восстановлении гемопоэза после курса индукции (констатация достижения первой ремиссии), перед каждым курсом консолидации (контроль состояния ремиссии) и после последнего курса ПХТ (консолидация III).

Если показатели гемограммы не восстанавливаются, то пункция костного мозга выполняется каждые 2 недели (после 28д).

2. **Гемограмма.** Выполняется не реже, чем через день во время индукции ремиссии и во время фаз аплазии, в остальное время - не реже двух раз в неделю. На «выходе» из аплазии необходим ручной подсчет лейкоцитарной формулы.

3. **Биохимия крови.** Выполняется не реже трех раз в неделю во время индукции, при наличии метаболических нарушений - гипонатриемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперурикемия - ежедневно или чаще; далее, во время периодов аплазии - 2 - 3 раза в неделю.

4. **Вирусологическое исследование.** Маркеры гепатитов В и С исследуются при поступлении, далее маркеры гепатита В - при изменении уровня трансаминаз в сыворотке, маркеры гепатита С - при изменении уровня трансаминаз, а также каждые 6 месяцев. Анти-CMV IgG исследуется при поступлении. В дальнейшем маркеры CMV-инфекции (IgM, антигенемия, PCR) - только по клиническим показаниям, а также перед аллогенной ТКМ.

5. **ЭКГ и ЭхоКГ.** Выполняются перед началом курса химиотерапии АМЕ-Н.

6. **Бактериология.** Посевы крови на микробиологическое исследование производятся в начале каждого эпизода фебрильной лихорадки, то есть в момент озноба. Для посева необходима порция крови из центрального катетера не менее 10 мл в каждый флакон с питательной средой.

**По окончании лечения:**

Костномозговая пункция с определением MRD: первые 6 месяцев 1 раз в месяц (кроме inv 16), затем в течение 1 года – 1 раз в 2 месяца.

**Сопроводительная терапия.**

1. Рекомендуется изоляция детей в ламинарные боксы или палаты с принудительной вентиляцией под повышенным давлением с установкой переносных HEPA-фильтров. Альтернативой является установка передвижных ламинарных установок типа «Пеликан». Вне палаты необходимо ношение респираторов 3М с гепafilтpом, независимо от числа лейкоцитов.

**2. Сопроводительная терапия при проведении первой фазы индукции ремиссии и профилактика синдрома лизиса опухоли.**

- Инфузионная терапия: глюкоза 5% 3000 мл/м<sup>2</sup>/сутки + NaCl 10% 30 мл/м<sup>2</sup> сутки + NaHCO<sub>3</sub> 7,5% 40 – 60 мл/м<sup>2</sup>/сутки. На первой фазе индукции инфузия проводится без KCl. В это время необходимо внимательно следить за балансом диуреза, при задержке мочи более 200 мл/м<sup>2</sup> в течение 6 часов показано введение фуросемида в разовой дозе 0,5-1 мг/кг.
- Аллопуринол в дозе 10 мг/кг/сутки per os.
- Заместительные трансфузии:
  - а) Гемоглобин поддерживается на уровне не менее 80 г/л.
  - б) На всем протяжении первой фазы курса индукции, в том числе для проведения люмбальной пункции и катетеризации центральной вены уровень тромбоцитов должен быть не менее 30x10<sup>9</sup>/л.
- Профилактика осложнений, связанных с лейкостазом в легких и ЦНС: для больных с вариантами M4 и M5 с инициальным лейкоцитозом более 50x10<sup>9</sup>/л и для M1 и M2 с инициальным лейкоцитозом >100x10<sup>9</sup>/л:
  - а) индукция начинается без AraC(!), только даунорубицином 22,5 мг/м<sup>2</sup> и вепезидом 50 мг/м<sup>2</sup> в сутки постоянной инфузией до тех пор, пока уровень лейкоцитов не составит 50x10<sup>9</sup>/л, далее – ADE с суточными дозами DNR и VP-16, из которых вычтена доза этих препаратов, полученных на фазе редукции лейкоцитоза (22,5 мг/м<sup>2</sup>/сут и 50 мг/м<sup>2</sup>/сут соответственно).
  - б) дексаметазон внутривенно в дозе 0,6 - 0,8 мг/кг/сутки на 3 введения - до тех пор, пока уровень лейкоцитов в гемограмме не достигнет 20x10<sup>9</sup>/л.
  - с) трентал 20 мг/кг сут постоянной инфузией
  - д) при заместительных трансфузиях эритроцитов уровень гемоглобина не должен превышать 70 г/л.

**3. Селективная деконтаминация кишечника:** не проводится

4. **Антиэметики:** предпочтительно применение НТ<sub>5</sub> - антагонистов: ондансетрон (Zofran, Emeset) 0,45 мг/кг/сутки; гранисетрон (Kytril) 0,04 мг/кг/сутки однократным введением (высшая суточная доза 6 мг); трописетрон (Navoban) 0,2 мг/кг/сутки (высшая суточная доза 5 мг).

## 5. Заместительные гемотрансфузии.

**Больные получавшие кладрибин должны переливаться облученными препаратами крови.**

❖ **Эритроцитная масса.** Гемоглобин поддерживается на уровне не менее 90 г/л - кроме случаев с инициальным лейкоцитозом более  $50 \times 10^9/\text{л}$ .

❖ **Тромбоконцентрат.** Показания

- Выраженная кровоточивость со слизистых, кровотечение в ЖКТ, легочное кровотечение, кровоизлияние в мозг – показания к трансфузии тромбоцитов при любых показателях тромбоцитов.
- Для проведения первой фазы индукции уровень тромбоцитов должен быть не менее  $30 \times 10^9/\text{л}$ .
- Инвазивные манипуляции (люмбальной пункции, катетеризация центральной вены) требуют уровня тромбоцитов не менее  $30 \times 10^9/\text{л}$ .
- В период аплазии кроветворения после любого курса полихимиотерапии, если нет кровотечений и/или инфекций с фебрильной лихорадкой - тромбоциты должны поддерживаться на уровне не менее  $15 \times 10^9/\text{л}$ .
- При присоединении инфекций с фебрильной лихорадкой и при применении Амфотерицина В тромбоциты должны поддерживаться на уровне не менее  $20 \times 10^9/\text{л}$ .

**6. Свежезамороженная плазма.** Трансфузии СЗП проводятся только при серьезных изменениях в коагулограмме: фибриноген менее 1 г/л, протромбиновый индекс менее 50%, АЧТВ более 55 секунд.

**7. Инфузионная терапия.** Инфузионная терапия на второй фазе индукции и всех последующих курсах полихимиотерапии: глюкоза 5% 2000 мл/м<sup>2</sup>/сутки + NaCl 10% 1 мл/кг/сутки + KCl 7,5% - 1 – 2 мл/кг/сутки (или по результатам уровня K<sup>+</sup> в сыворотке). При проведении курсов консолидации (Capizzi) в дни 4 – 7 между введениями цитостатиков, если больной не лихорадит, нормально пьет и не получает антибактериальной терапии – инфузия не проводится.

**8. Колонистимулирующие факторы.** Плановое назначение G-CSF или GM-CSF не рекомендуется. Применение должно ограничиваться витальными показаниями, то есть при сепсисе у пациентов, находящихся в состоянии аплазии кроветворения, и неконтролируемой адекватной антимикробной терапией бактериальной и/или грибковой инфекции.

**Внимание!** Пациентам, находящимся в аплазии между первой (ADE) и второй (HAM) фазами индукции колонистимулирующие факторы не показаны из-за возможного удлинения тяжести нейтропении после НАМа.

Доза G-CSF составляет 5 мкг/кг/сутки, препарат («Граноцит» или «Нейпоген») вводится подкожно или внутривенно 10мкг/кг/с (граноцит разбавить 0,9% раствором натрия хлорида или 5% глюкозы до концентрации не менее, чем 0,32млн.МЕ/мл (2,5мкг/мл), но не более, чем в 100мл растворов).

**9. Антибактериальная терапия.** При возникновении признаков инфекции (очаговые поражения или лихорадка неясной этиологии) назначается эмпирическая антибактериальная терапия, то есть до получения результатов бактериологического исследования. Лихорадкой считается один эпизод аксиллярной температуры  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  или 3 эпизода субфебрильной лихорадки ( $37,5 - 38,0^{\circ}\text{C}$ ) в течение суток или один эпизод температуры  $37,5-37,9^{\circ}\text{C}$  в течение часа и более. **При субфебрилитете – жаропонижающие не применять!** После проведения посевов крови (и из очагов инфекции, если таковые присутствуют) назначается бета - лактамный антибиотик с антисинегнойной активностью и ванкомицин 40мг/кг/с за три введения. Если имеется нестабильность гемодинамики (гипотензия, тахикардия) или клинические признаки

сепсиса (потрясающие ознобы, очаги инфекции), рекомендуется назначение аминогликозида (амикацин, 15 - 20 мг/кг/сутки); вся суточная доза аминогликозида вводится однократно 1-часовой инфузией. Инициальная терапия должна проводиться без изменений в течение 72-х часов, если не произошло стремительного ухудшения состояния больного и нет новых очагов. При получении результатов бактериологического исследования антибактериальная терапия модифицируется согласно чувствительности выявленных микроорганизмов к антибиотикам. В том случае, если посеы крови негативны, ванкомицин должен быть отменен после 5 - 7 суток его применения.

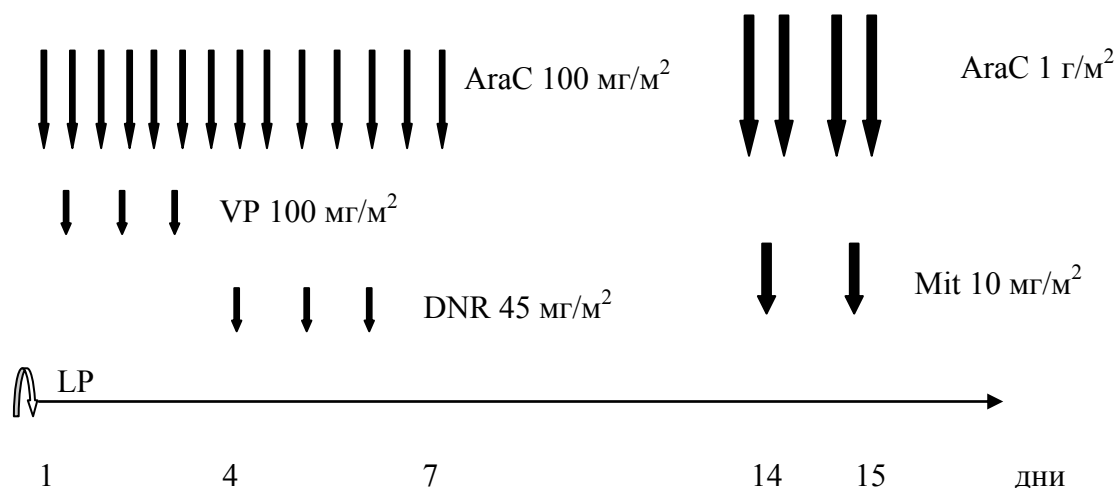
**10. Профилактика пневмоцистоза.** Хотя пневмоцистная пневмония является редким осложнением терапии ОМЛ, рекомендуется прием ТМП/СМЗ 20 мг/кг по СМЗ 2-3 дня подряд в неделю только больным получившим кладрибин.

**11.** При применении высоких доз AraC >1г/м<sup>2</sup> капли в глаза с дексаметазоном 2мг, развести в 10 мл физ р-ра, капать каждые два часа

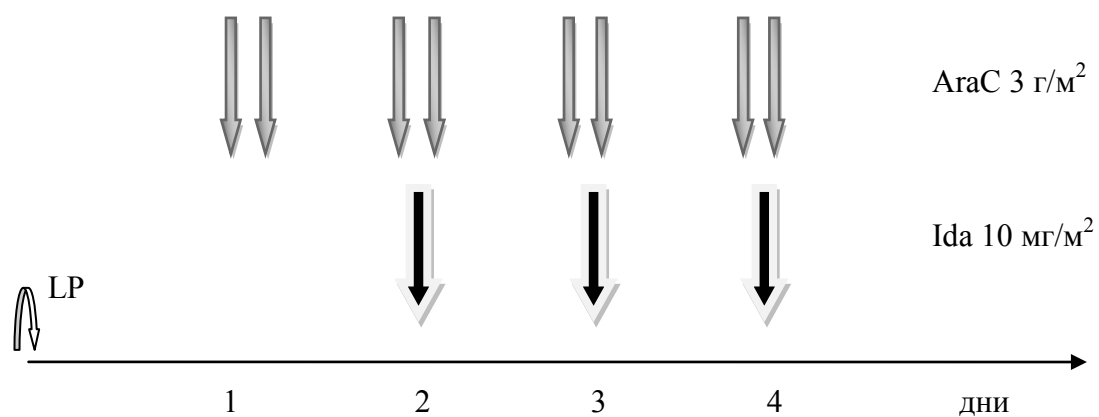
**12.** Вит В<sub>6</sub> 300мг/м<sup>2</sup>/с за два введения больным получающим высокие дозы цитозара.

**Противорефрактерная терапия:** с января 2002 года больные, не достигшие ремиссии после ADE-HAM, получают дальнейшую терапию по протоколу TRIAL Relapsed AML2001/01 - 2 курса FLAG, далее ТКМ либо консолидация (см. протокол!).

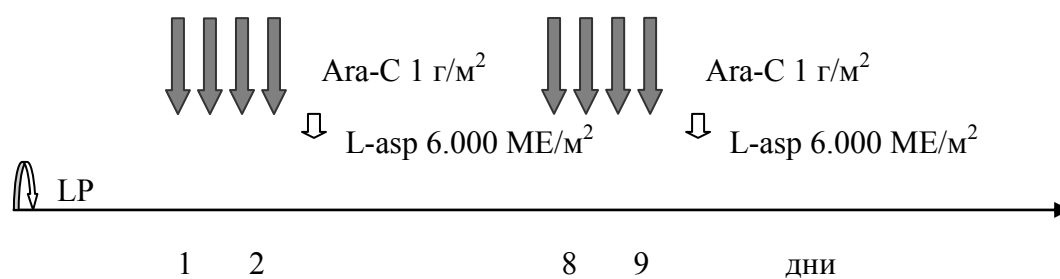
### СХЕМЫ БЛОКОВ ХИМИОТЕРАПИИ



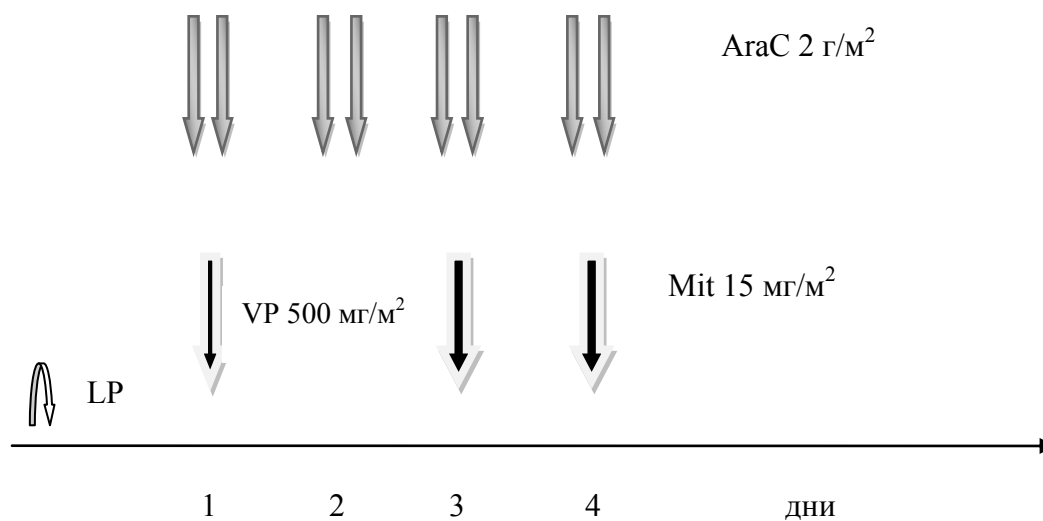
**Двойная индукция - ADE-HAM**



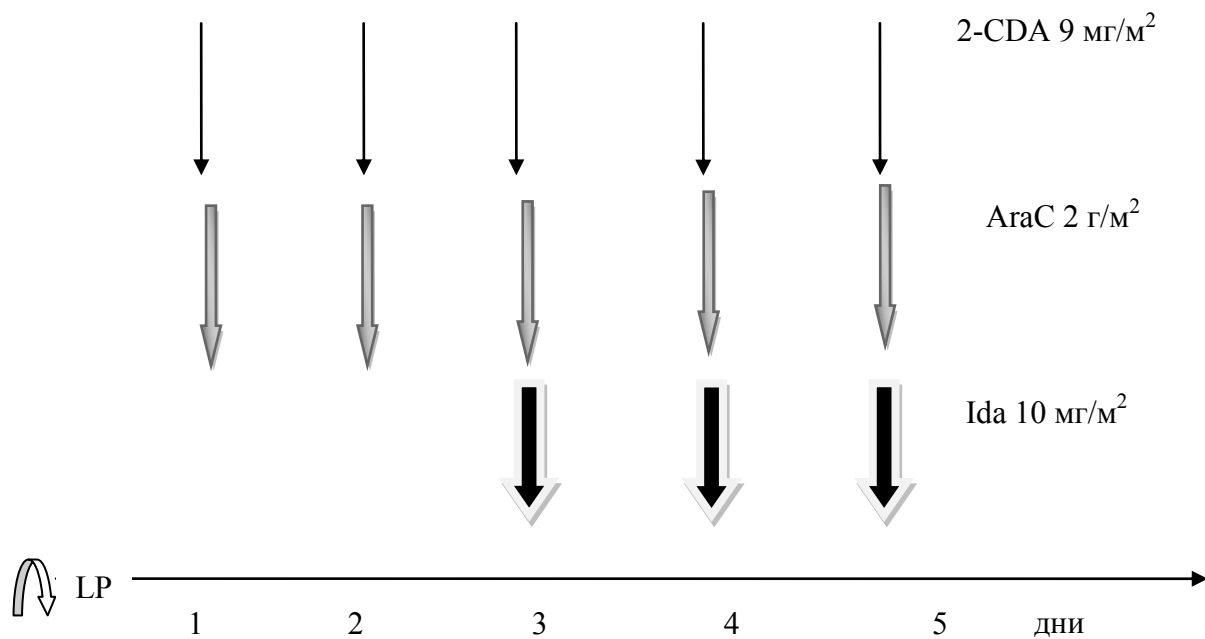
### Консолидация I - HD AraC + Ida



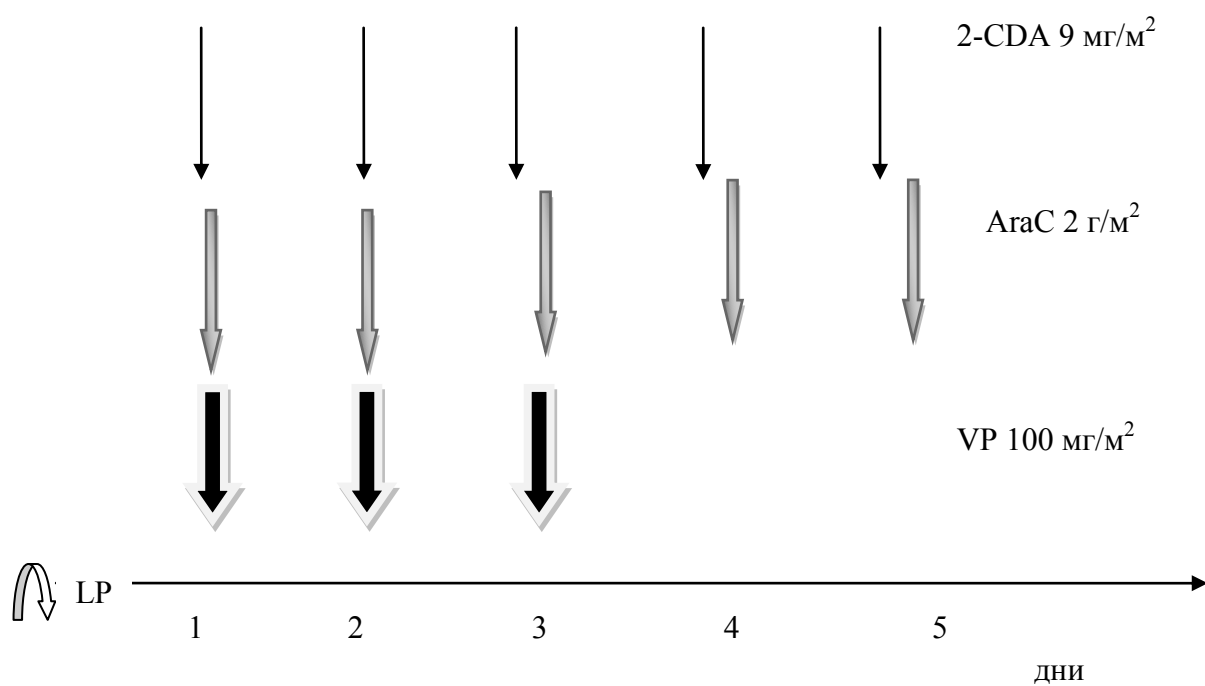
### Консолидация II - Capizzi



### Консолидация III - AME-H

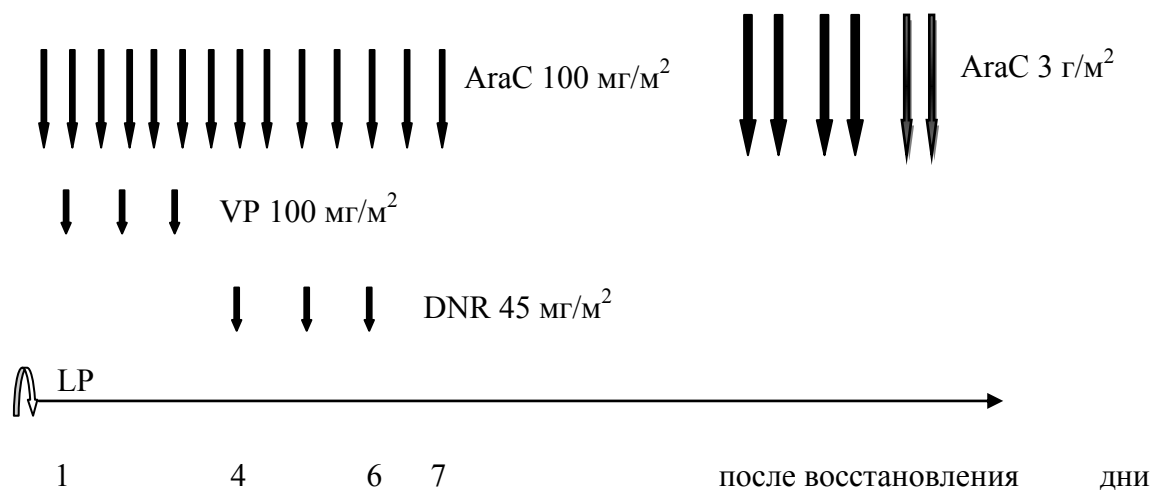


### Консолидация I - CLAI

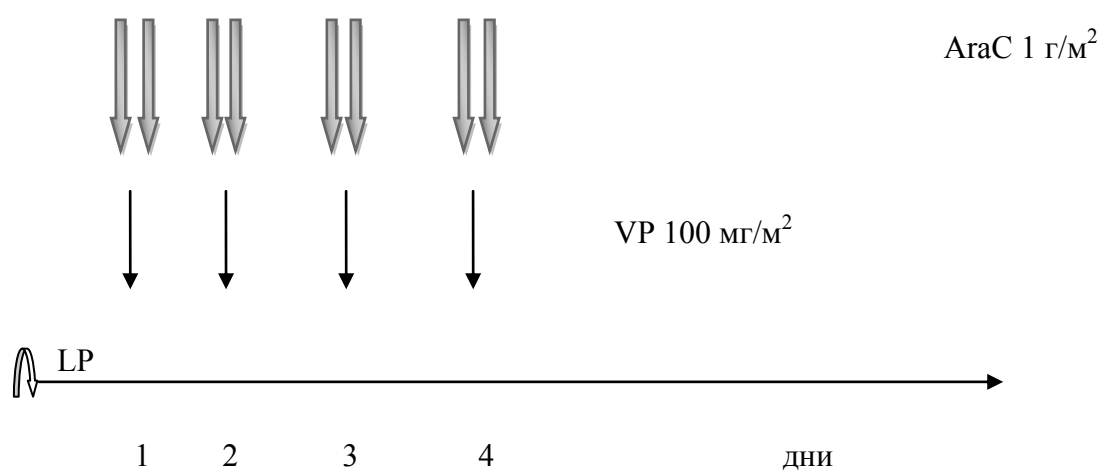


### Консолидация II - CLAE

Пациенты с inv(16)



**Индукция ремиссии ADE и HD ARA-C(только для пациентов с inv (16))**



**Консолидация I: режим HD ARA-C + VP-16**