

ную проводниковую анестезию в зоне интереса. Лишь в этом случае указанные выше высокоэффективные методики проводниковой анестезии под ультразвуковым контролем будут успешно применяться в широкой клинической практике.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Илюкевич, Г. В. Регионарная анестезия / Г. В. Илюкевич, В. Э. Олецкий. — Минск: Ковчег, 2006. — 164 с.
2. Loubert, C. Complication during ultrasound-guided regional block: accidental intravascular injection of local anesthetic / C. Loubert // *Anesthesiology*. — 2008. — Vol. 108. — P. 759–760.
3. Бубнов, Р. В. Основные принципы проведения регионарной анестезии под ультразвуковым контролем / Р. В. Бубнов, Р. Я. Абдулаев // *Международный медицинский журнал*. — 2010. — № 2. — С. 76–79.
4. La Grange, P. Application of the Doppler ultrasound blood-flow detector in supraclavicular brachial plexus block / P. La Grange, P. A. Foster, L. K. Pretorius // *Br. J. Anaesth.* — 1978. — Vol. 50. — P. 965–979.
5. Abramowitz, H. B. Use of Doppler for difficult axillary block / H. B. Abramowitz, C. H. Cohen // *Anesthesiology*. — 1981. — Vol. 55. — P. 603.
6. Ting, P. L. Ultrasonographic study of the spread of local anesthetic during axillary brachial plexus block / P. L. Ting, V. Sivagnanaratnam // *Br. J. Anaesth.* — 1989. — Vol. 63. — P. 326–329.
7. Ultrasound guided supraclavicular approach for regional anesthesia of the brachial plexus / S. Kapral [et al.] // *Anesth. Analg.* — 1994. — Vol. 78. — P. 507–513.
8. Güzeldemir, M. E. Ultrasonographic guidance in placing a catheter for continuous axillary brachial plexus block / M. E. Güzeldemir, B. Üstünsöz // *Anesth. Analg.* — 1995. — Vol. 81. — P. 882–891.
9. Sheppard, D. G. Brachial plexus: demonstration at US / D. G. Sheppard, B. I. Revathy, M. J. Fenstermacher // *Radiology*. — 1998. — Vol. 208. — P. 402–406.
10. Yang, W. T. Anatomy of the normal brachial plexus revealed by sonography and the role of sonographic guidance in anesthesia of the brachial plexus / W. T. Yang, P. T. Chui, C. Metreweli // *Am. J. Roentgenol.* — 1998. — Vol. 171. — P. 1631–1636.
11. Helayel, P. E. Bloqueios nervosos guiados por ultra-som / P. E. Helayel, D. B. Conceição, G. R. Oliveira Filho // *Rev. Bras. Anesthesiol.* — 2007. — Vol. 57, № 1. — P. 106–123.
12. Салтыкова, В. Г. Нормальная эхографическая картина периферических нервов / В. Г. Салтыкова // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2007. — № 3. — С. 74–81.
13. Салтыкова, В. Г. Блокада плечевого сплетения и его ветвей под ультразвуковым контролем / В. Г. Салтыкова, В. В. Митков, С. Э. Мустаева // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2010. — № 2. — С. 64–74.
14. Peer, S. High Resolution Sonography of the Peripheral Nervous System / S. Peer, G. Bodner. — Berlin: Springer, 2008. — 136 p.
15. Marhofer, P. Ultrasound guidance in regional anaesthesia / P. Marhofer, M. Greher, S. Kapral // *Br J Anaesth.* — 2005. — Vol. 94. — P. 7–17.
16. McNaught, A. Posterior interscalene block: an ultrasound-guided case series and overview of history, anatomy and techniques / A. McNaught, P. McHardy, I. T. Awad // *Pain Res Manag.* — 2010. — Vol. 15, № 4. — P. 219–223.
17. Kilka, H. G. Infraclavicular vertical brachial plexus blockade. A new method for anesthesia of the upper extremity. An anatomical and clinical study / H. G. Kilka, P. Geiger, H. H. Merhkens // *Anaesthesist*. — 1995. — Vol. 44. — P. 339–344.
18. Ootaki, C. Ultrasound-guided infraclavicular brachial plexus block: An alternative technique to anatomical landmark guided approaches / C. Ootaki, H. Hayashi, M. Amano // *Reg Anesth Pain Med.* — 2000. — Vol. 25. — P. 600–604.
19. Ultrasonographic assessment of topographic anatomy in volunteers suggests a modification of the infraclavicular vertical plexus block / M. Greher [et al.] // *Br J Anaesth.* — 2002. — Vol. 88. — P. 632–636.
20. Arcand, G. Ultrasound-guided infraclavicular versus supraclavicular block / G. Arcand // *Anesth. Analg.* — 2005. — Vol. 101. — P. 886–890.
21. Ultrasound guidance speeds execution and improves the quality of supraclavicular block / S.R. Williams [et al.] // *Anesth. Analg.* — 2003. — Vol. 97. — P. 1518–1523.
22. Chin, K. J. Anomalous brachial plexus anatomy in the supraclavicular region detected by ultrasound / K. J. Chin, A. Niazi, V. W. Chan // *Anesth. Analg.* — 2008. — Vol. 107. — P. 729–731.
23. Orebaugh, S. L. Brachial plexus anatomy: normal and variant / S. L. Orebaugh, B. A. Williams // *Scientific World J.* — 2009. — Vol. 289. — P. 300–312.
24. Peterson, M. K. Ultrasound-guided nerve blocks / M. K. Peterson, F. A. Millar, D. G. Sheppard // *Br. J. Anaesth.* — 2002. — Vol. 88. — P. 621–624.
25. Sandhu, N. S. Feasibility of an infraclavicular block with a reduced volume of lidocaine with sonographic guidance / N. S. Sandhu, C. S. Bahniwal, L. M. Capan // *J. Ultrasound Med.* — 2006. — Vol. 25. — P. 51–56.
26. Schafhalter-Zoppoth, I. Inadvertent femoral nerve impalement and intraneural injection visualized by ultrasound / I. Schafhalter-Zoppoth, I. D. Zeitz, A. T. Gray // *Anesth. Analg.* — 2004. — Vol. 99. — P. 627–628.
27. Complication during ultrasound-guided regional block: accidental intravascular injection of local anesthetic / C. Loubert [et al.] // *Anesthesiology*. — 2008. — Vol. 108. — P. 759–760.
28. Early detection of intravascular injection during ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block / T. R. VadeBoncouer [et al.] // *Reg. Anesth. Pain. Med.* — 2008. — Vol. 33. — P. 278–279.
29. Macfarlane, A. Ultrasound guided supraclavicular block / A. Macfarlane, R. Brull // *J. The New York School of Regional Anesthesia*. — 2009. — Vol. 12. — P. 6–10.

Поступила 15.12.2011

УДК 616-006.446.8-071-08-036

### ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ (обзор литературы)

И. Ю. Лендина<sup>1</sup>, В. А. Змачинский<sup>2</sup>, Д. Г. Цвирко<sup>3</sup>, А. Л. Усс<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

<sup>3</sup>Республиканский научно-практический центр  
гематологии и трансфузиологии, г. Минск

<sup>4</sup>9-я Городская клиническая больница, г. Минск

В статье дается краткий обзор современных тенденций в лечении острого миелоидного лейкоза. Особое внимание уделяется определению факторов риска в дебюте заболевания и проведению риск-адаптированной терапии лейкозов.

**Ключевые слова:** острый миелоидный лейкоз, факторы прогноза, высокодозная терапия, молекулярно-генетические маркеры, трансплантация.

**ACUTE MYELOID LEUKEMIA:  
CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT  
(literature review)**

**I. Yu. Lendina<sup>1</sup>, V. A. Zmachinskiy<sup>2</sup>, D. G. Tsvirko<sup>3</sup>, A. L. Uss<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

<sup>2</sup>Belarussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

<sup>3</sup>Republican Research Center for Hematology and Blood Transfusion, Minsk

<sup>4</sup>Municipal Clinical Hospital No.9, Minsk

The article gives a brief overview of current trends in the treatment for acute myeloid leukemia. The particular consideration is given to the definition of risk factors in the onset of the disease and of risk-adapted therapy of leukemia.

**Key words:** acute myeloid leukemia, prognosis factors, high dose therapy, molecular genetic markers, transplantation.

### **Введение**

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — злокачественное заболевание кроветворной ткани, при котором ранние предшественники гемопоэза прекращают дальнейшую дифференцировку на самых ранних этапах развития. При проведении дифференциального диагноза между ОМЛ и другими злокачественными заболеваниями кроветворной ткани основным критерием является обнаружение более 20 % бластов в костном мозге.

ОМЛ является наиболее распространенным злокачественным миелоидным заболеванием у взрослых. Заболеваемость увеличивается с 3,1 случая на 100 тыс. населения в возрасте 50–54 лет до 23,1 случая среди лиц старше 80 лет. В целом по популяции заболеваемость ОМЛ составляет 3,6 на 100 тыс. населения.

У взрослых пациентов результаты лечения, как правило, анализируются отдельно для группы молодых пациентов (18–60 лет) и пожилых (старше 60 лет). При нынешних стандартных схемах химиотерапии примерно 30–35 % взрослого населения в возрасте до 60 лет живут дольше, чем 5 лет и считаются вылеченными. Несмотря на значительный прогресс, который был достигнут в течение последних трех десятилетий в терапии ОМЛ, две трети молодых людей все еще умирают от этой патологии.

Факторы, влияющие на результаты лечения (выход в ремиссию, общая и безрецидивная выживаемость), могут быть разделены на связанные с клинической характеристикой пациента и общим состоянием его здоровья, и факторы, обусловленные характеристиками опухолевого клона при остром миелоидном лейкозе.

### **Факторы, связанные с пациентом**

Увеличение возраста пациента является неблагоприятным фактором [1]. Тем не менее календарный возраст не должен являться поводом для отказа в проведении терапии, так как это не самый важный прогностический фактор летальности, связанной с терапией, или резистентности к проводимому лечению.

Оценка влияния сопутствующих (предшествующих) заболеваний при остром лейкозе остается важным поводом для проведения дополнительных исследований с целью формирования показаний к проведению химиотерапии и обоснованному назначению интенсивных режимов лечения в группе пациентов старше 60 лет.

### **Факторы, связанные с особенностями ОМЛ**

Эти факторы включают уровень лейкоцитов на момент постановки диагноза, наличие предшествующего миелодиспластического синдрома, предшествующая цитотоксическая терапия по поводу другого заболевания, цитогенетические и молекулярные изменения в лейкозных клетках, выявляемые при первичной диагностике.

Другие факторы, такие как спленомегалия, повышение уровня ЛДГ, которым пытались придать прогностический эффект в различных исследованиях, имели разный уровень статистической значимости [2].

На сегодняшний день кариотип лейкозных клеток является самым важным прогностическим фактором ответа на индукционную терапию и величину общей выживаемости [3]. В зависимости от типа цитогенетических нарушений при лечении молодых пациентов выделяются группы благоприятного, промежуточного и высокого риска [2]. Больные с нормальным кариотипом традиционно относятся к группе с промежуточным прогнозом. Однако результаты применения различных лечебных программ показывают, что внутри этой группы существуют прогностически различные подгруппы. Данные о наиболее часто встречаемых нарушениях кариотипа представлены в таблице 1.

Успехи в области молекулярной генетики позволили идентифицировать генные мутации и нарушения регуляции экспрессии генов, особенно в большой и гетерогенной группе пациентов с цитогенетически нормальным острым миелоидным лейкозом (ЦН-ОМЛ) [4]. Прогностически значимыми в группе пациентов с ЦН-ОМЛ оказались мутации в NPM1, CEBPA, и FLT3 генах, встречаемые самостоятельно или в комбинации.

Таблица 1 — Цитогенетические аномалии при острых миелоидных лейкозах

Кариотип	Вовлекаемый ген	Морфология	Ответ на терапию
t (8;21) (q22;q22)	AML/ETO	M2	Хороший
inv (16) (p13;q22)	CBFb/MYH11	M4eo	Хороший
Нормальный	Несколько	Вариабельна	Промежуточный
-7	Несколько	Вариабельна	Плохой
-5	Несколько	Вариабельна	Плохой
+8	Несколько	Вариабельна	Промежуточно-плохой
11q23	MLL	Вариабельна	Промежуточно-плохой
Различные	Несколько	Вариабельна	Промежуточно-плохой
Множественные комплексные нарушения	Несколько	Вариабельна	Плохой

Внутреннее тандемное удвоение нуклеотидов в ДНК юкстамембранного домена FLT3 (FLT3/ITD — internal tandem duplication) является наиболее частой мутацией у больных ОМЛ, в том числе у пациентов с нормальным кариотипом. Частота FLT3/ITD при ОМЛ, по данным разных исследований, составляет от 13,2 до 32 % у взрослых пациентов [5]. Большинство исследований показало, что случаи ОМЛ с FLT3/ITD имеют плохой прогноз в отношении развития ранних рецидивов заболевания в сравнении с группой без данной мутации [6].

Мутации в гене нуклеофозмина (NPM1) ассоциируются с увеличением частоты полных ремиссий (ПР) и лучшими результатами безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) [7]. Нужно отметить, что 40 % пациентов с мутацией NPM1 имеют одновременно FLT3/ITD. Мультицентровые исследования показали, что только изолированная мутация NPM1 имеет статистически значимое влияние на частоту ПР, БРВ и ОВ [8].

Мутация в SEVPA выявляется в 15 % случаев ЦН-ОМЛ и ассоциируется с увеличением длительности БРВ и ОВ [9].

#### Лечение острого миелоидного лейкоза

Успехи лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) зависят от проведения эффективной терапии индукции для достижения полной ремиссии (ПР) и последующей терапии в период нахождения в ремиссии для предотвращения рецидивов.

#### Индукционная терапия

Современные схемы индукционной терапии стали применяться в конце 60-х годов прошлого века. Тогда впервые была продемонстрирована эффективность цитарабина и антрациклинов в лечении ОМЛ при использовании их в монорежиме. Затем был сделан следующий шаг в применении комбинации данных препаратов, что позволило достигать ПР до 50 % у пациентов молодого возраста.

Ряд классических исследовательских работ, проведенных в США Группой по изучению рака и лейкозов Б (Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 25 лет назад, послужил основой для создания схемы терапии ОМЛ, ко-

торая стала классической на последующие два десятилетия. Три дня введения антрациклинов (даунорубомицин 45 мг/м<sup>2</sup> или идарубицин 10–12 мг/м<sup>2</sup>) и семь дней введения цитарабина (100 мг/м<sup>2</sup> непрерывная суточная инфузия) в настоящее время остается стандартом индукционной терапии («3+7»). На основании данных этих тщательно контролируемых исследований было установлено, что «3+7» более эффективен, чем «2+5», даунорубомицин (ДНР) менее токсичен, чем адриамицин и что использование ДНР в дозе менее 45 мг/м<sup>2</sup> значительно ухудшает результаты лечения. Кроме того, не было получено никаких преимуществ от назначения цитарабина в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>, а не 100 мг/м<sup>2</sup> и добавления 6-тиогуанина в индукционную терапию.

С использованием данной схемы химиотерапии ПР может быть достигнута у 60–80 % молодых взрослых и от 40 до 60 % пациентов пожилого возраста. Ни одна другая схема не показала убедительного преимущества перед использованием протокола «3+7» [10].

При проведении рандомизированных исследований, в которых сравнивалось использование в индукции ДНР в дозе 45–60 мг/м<sup>2</sup> с другими антрациклинами, такими как идарубицин, аклорубицин или митоксантрон, не было показано преимуществ данных препаратов в плане увеличения длительности общей выживаемости (ОВ) в сравнении с использованием ДНР в эквивалентной дозе [11].

В ряде крупных исследований, таких как CALGB 9621 и French ALFA 9000 study, было продемонстрировано, что эскалация дозы ДНР до 80–90 мг/м<sup>2</sup> безопасна для пациентов. В перспективном исследовании Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) проводилось сравнение использования в индукции двух дозировок ДНР: 45 и 90 мг/м<sup>2</sup> у пациентов до 60 лет с впервые выявленным ОМЛ. Получившие ДНР в дозе 90 мг/м<sup>2</sup> имели статистически более значимые результаты выхода в ПР: 72 против 57 % в группе пациентов, получавших 45 мг/м<sup>2</sup> (P = 0,004). Важно и то, что ОВ была также значительно лучше у пациентов, пролеченных более высокой дозой ДНР, особенно в случаях

благоприятного и промежуточного риска, по данным цитогенетики [12].

Основываясь на предыдущем опыте и результатах последних рандомизированных исследований, можно с уверенностью говорить, что доза ДНР 45 мг/м<sup>2</sup> больше не является стандартом терапии ОМЛ. При проведении индукционной терапии ОМЛ доза ДНР должна быть 60–90 мг/м<sup>2</sup>, определение оптимальной дозировки ДНР требует проведения дальнейших исследований.

Использование высоких доз цитарабина (HiDAC) в комбинации с ДНР в индукции изучалось в перспективных рандомизированных исследованиях Southwest Oncology Group (SWOG): цитарабин 2 г/м<sup>2</sup> каждые 12 часов 1–6 дни; а также Australian Leukemia Study Group (ALSG): цитарабин 3 г/м<sup>2</sup> в 1, 3, 5 и 7 дни [13]. Ни одно из указанных исследований не продемонстрировало улучшения результатов выхода в ПР, но все сопровождалось повышением токсичности химиотерапии. На сегодняшний день включение в индукцию высоких доз цитарабина не может быть рекомендовано, за исключением проведения терапии в рамках клинических исследований.

Попытки увеличить частоту выхода в ПР путем добавления в схему «3+7» различных цитостатических препаратов (тиогуанин, этопозид, флударабин и др.) или модуляторов множественной лекарственной устойчивости в большинстве случаев были безуспешны [14].

#### **Постиндукционная терапия**

Несмотря на неплохие результаты выхода в ремиссию пациентов с ОМЛ, ОВ в этой группе остается на неудовлетворительном уровне даже в группе благоприятного цитогенетического прогноза [15]. Необходимость проведения постремиссионной терапии, после проведения индукции, была показана в историческом исследовании ECOG в 1983 г., когда одним из рукавов рандомизации было только наблюдение за пациентом [16]. Безусловно, такое исследование не могло бы быть выполнено сегодня, но в 1983 г. оно соответствовало этическим нормам. Важно, что Национальный Институт Рака (NCI) в США остановил проведение данного протокола, когда стало ясно, что практически все пациенты, находящиеся в плече только наблюдения, рецидивировали в период до 18 месяцев от момента выхода в ремиссию.

Если режимы индукционной терапии на сегодняшний день, как правило, одинаковы для всех пациентов, то варианты терапии в постиндукционном периоде отличаются большой широтой, и окончательный выбор определяется наличием факторов риска при постановке диагноза и в период проведения индукции.

#### **Высокие дозы цитарабина**

В классическом исследовании, проведенном CALGB, было продемонстрировано преимущество проведения 4 курсов HiDAC (3 г/м<sup>2</sup>

каждые 12 часов 1, 3 и 5 дни) перед использованием 4 курсов с использованием средних доз цитарабина (400 мг/м<sup>2</sup> непрерывной инфузии 1–5 дни) и стандартной дозы цитарабина (100 мг/м<sup>2</sup> непрерывной инфузии 1–7 дни) [17]. Эффект проведения консолидации с применением HiDAC оказался значимым только для пациентов с благоприятными цитогенетическими аномалиями и пациентов с ЦН – ОМЛ, у больных с другими вариантами цитогенетических поломок эффект не такой выраженный [18]. Остаются открытыми вопросы, касающиеся количества циклов HiDAC, подбора оптимальной дозы и графика введения. Не изучены вопросы комбинированного применения HiDAC с другими цитостатическими препаратами. Важные результаты были получены в исследовании Финской группы по изучению лейкозов (Finnish Leukemia Group). После проведения консолидации двумя курсами HiDAC выполнялась рандомизация, при которой одна группа пациентов с ОМЛ подвергалась только наблюдению, а во второй проводилось еще 4 курса HiDAC. Разницы в длительности ОВ в обеих группах не было получено [19].

Таким образом, нужно отметить, что для молодых взрослых проведение в период консолидации хотя бы одного курса интенсивной терапии является обязательным при лечении ОМЛ.

#### **Поддерживающая терапия в ремиссии**

В отличие от ОЛЛ роль поддерживающей терапии в лечении ОМЛ (за исключением ОПЛ) не определена. ОМЛ является курабельным заболеванием без проведения поддерживающей терапии, и в большинстве гематологических центров данный вид терапии не является стандартом лечения ОМЛ в период ремиссии, особенно у молодых пациентов.

Вопросы поддерживающей терапии наиболее актуальны для пожилых пациентов с ОМЛ. В исследовании, проведенном Европейской ассоциацией по исследованию и лечению рака (EORTC), продемонстрировано увеличение периода безрецидивной выживаемости (БРВ) при использовании малых доз цитарабина, хотя ОВ значительно не изменилась [20].

Несколько стратегий были предложены в качестве поддерживающей терапии помимо химиотерапии низкими дозами цитарабина, иммунонеприямая терапия теоретически могла бы быть эффективной. Однако до настоящего времени было пять крупных рандомизированных исследований интерлейкина-2 (ИЛ-2) в качестве поддерживающей терапии; к сожалению, ни одно из них не продемонстрировало явного преимущества для ИЛ-2.

#### **Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (Ауто-ТГСК)**

Ауто-ТГСК может быть альтернативой терапии в период ремиссии у больных с благо-

приятным и промежуточным цитогенетическим прогнозом [21]. Результаты, полученные при проведении ауто-ТГСК при ОМЛ, не хуже, чем при использовании химиотерапии в период постремиссионной терапии. На сегодняшний день не получено данных об улучшении ОВ и БРВ у данной категории пациентов. Ауто-ТГСК может сказаться на улучшении результатов лечения только в определенных группах пациентов с ОМЛ [22].

#### **Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (Алло-ТГСК)**

Алло-ТГСК в качестве постремиссионной терапии ассоциируется с наименьшим количеством рецидивов. Такое преимущество перед другими вариантами терапии в ремиссии обусловлено как высокодозной химиотерапией, которая используется в стандартных режимах кондиционирования, так и потенциальным эффектом трансплантат против опухоли (ТПО) [23]. Однако преимущества использования алло-ТГСК ограничены высокой частотой трансплантат-ассоциированной летальности. Мета-анализ клинических исследований, в которых проводилось сравнение использования алло-ТГСК с другими методами терапии в постремиссионный период, показали статистически значимое удлинение ОВ в группе пациентов, пролеченных с использованием алло-ТГСК, при ОМЛ промежуточного и высокого риска [24]. Для принятия решения о проведении алло-ТГСК необходимо принимать во внимание как факторы риска, определяемые при постановке диагноза, так и ответ на проведение индукционного курса терапии, а именно — достижение ПР. Проведение алло-ТГСК рекомендовано при неблагоприятном цитогенетическом риске ОМЛ, а также пациентам с промежуточным цитогенетическим риском, за исключением группы пациентов NPM1+/FLT3-ITD-мутациями. Пациенты с благоприятными цитогенетическими поломками не должны рассматриваться как кандидаты для алло-ТГСК в первой ПР, за исключением случаев мутаций в регионе c-kit. В группу высокого риска относятся пациенты, которые не достигли ремиссии после проведения одного или двух курсов индукции, указанные пациенты также нуждаются в проведении алло-ТГСК после достижения ремиссии с использованием альтернативных протоколов терапии [25].

Для принятия решения о проведении типа консолидационной терапии необходимо в первую очередь принимать факторы прогноза, прежде всего, цитогенетические и молекулярно-генетические особенности острого лейкоза.

#### **Риск-адаптированная терапия острого миелоидного лейкоза**

Для назначения терапии в постремиссионный период необходимо принимать во внимание факторы риска, выявленные при постановке диагноза.

#### **ОМЛ с факторами благоприятного прогноза**

Консолидационная терапия повторяющимся курсами HiDAC (цитарабин 3 г/м<sup>2</sup> каждые 12 часов 1, 3 и 5 дни) является терапией выбора у пациентов молодого возраста в группе хорошего цитогенетического прогноза, а также в случаях обнаружения мутаций NPM1+/ FLT3-ITD или СЕВРА [26].

Германо-Австралийская группа по изучению ОМЛ (AMLSG) продемонстрировала, что у пациентов с благоприятным цитогенетическим прогнозом использование алло-ТГСК в период ремиссии не улучшает результаты ОВ и БРВ [27].

#### **ОМЛ с факторами промежуточного риска**

Для пациентов группы промежуточного риска использование повторяющихся курсов HiDAC (цитарабин 3 г/м<sup>2</sup> каждые 12 часов 1, 3 и 5 дни) является методом, применяемым в большинстве клинических исследований, но результаты лечения остаются неудовлетворительными. Лечение пациентов с применением алло-ТГСК является обоснованным выбором для пациентов ЦН-ОМЛ и неблагоприятным молекулярно-генетическим прогнозом [28].

#### **ОМЛ с факторами неблагоприятного риска**

Пациенты с ОМЛ неблагоприятного цитогенетического и молекулярно-генетического риска не могут быть вылечены с использованием обычной консолидационной терапии [29]. Исследование, проведенное в США US Intergroup Study, продемонстрировало значительное улучшение выживаемости в группе ОМЛ неблагоприятного прогноза, пролеченных с использованием алло-ТГСК: 44 против 15 % у пациентов, которым был проведен один консолидационный курс HiDAC. Результаты лечения пациентов с ОМЛ неблагоприятного прогноза с использованием полностью совместимой неродственной алло-ТГСК соответствуют полностью совместимой родственной алло-ТГСК. Принимая во внимание неудовлетворительные результаты лечения пациентов с ОМЛ неблагоприятного прогноза с использованием стандартной консолидационной терапии, родственная или неродственная алло-ТГСК в первой ПР является терапией выбора в этой группе.

#### **Заключение**

Доза ДНР 45 мг/м<sup>2</sup> больше не является стандартом терапии ОМЛ. При проведении индукционной терапии ОМЛ доза ДНР должна быть 60–90 мг/м<sup>2</sup>, определение оптимальной дозировки ДНР требует проведения дальнейших исследований.

Варианты терапии в постиндукционном периоде отличаются большой широтой, и окончательный выбор определяется наличием факторов риска при постановке диагноза и в период проведения индукции.

Проведение в период консолидации хотя бы одного курса интенсивной терапии является обязательным при лечении ОМЛ.

В отличие от ОЛЛ роль поддерживающей терапии в лечении ОМЛ (за исключением ОПЛ) не определена. Вопросы поддерживающей терапии наиболее актуальны для пожилых пациентов с ОМЛ.

Для назначения терапии в постремиссионный период необходимо принимать во внимание факторы риска, выявляемые при постановке диагноза.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Age and acute myeloid leukemia / F. R. Appelbaum [et al.] // *Blood*. — 2006. — Vol. 107, № 9. — P. 3481–3485.
- The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML, 10 trial. / D. Grimwade [et al.] // *Blood*. — 1998. — Vol. 92, № 7. — P. 2322–2333.
- Mro'zek, K. Cytogenetics in acute leukaemia / K. Mro'zek, N. A. Heerema, C. D. Bloomfield // *Blood Rev.* — 2004. — Vol. 18, № 2. — P. 115–136.
- Mro'zek, K. Influence of new molecular prognostic markers in patients with karyotypically normal acute myeloid leukemia: recent advances / K. Mro'zek, H. Do'hner, C. D. Bloomfield // *Curr Opin Hematol.* — 2007. — Vol. 14, № 2. — P. 106–114.
- Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16–60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a Study of the AML Study Group Ulm / S. Frohling [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 100. — P. 4372–4380.
- Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukaemia / R. F. Schlenk [et al.] // *N Engl J Med.* — 2008. — Vol. 358, № 18. — P. 1909–1918.
- Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations / H. Do'hner [et al.] // *Blood*. — 2005. — Vol. 106, № 12. — P. 3740–3746.
- Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis / C. Thiede [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 99, № 12. — P. 4326–4335.
- Favorable prognostic significance of CEBPAmutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA) / C. Preudhomme [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 100, № 8. — P. 2717–2723.
- Wenberg, L. B. Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukaemia / L. B. Wenberg, J. D. Griffin, M. S. Tallman // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* — 2003. — P. 82–101.
- Aphase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group study / W. R. Vogler [et al.] // *J. Clin Oncol.* — 1992. — Vol. 10, № 7. — P. 1103–1111.
- Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia / H. F. [et al.] // *Fernandez N Engl J Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 1249–1259.
- A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study / J. K. Weick [et al.] // *Blood*. — 1996. — Vol. 88, № 8. — P. 2841–2851.
- Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10) / I. M. Hann [et al.] // *Blood*. — 1997. — Vol. 89, № 7. — P. 2311–2318.
- The clinical spectrum of adult acute myeloid leukaemia associated with core binding factor translocations / F. R. Appelbaum [et al.] // *Br J Haematol.* — 2006. — Vol. 135. — P. 165–173.
- Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukaemia / P. A. Cassileth [et al.] // *Blood*. — 1992. — Vol. 79. — P. 1924–1930.
- Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia / R. J. Mayer [et al.] // *N Engl J Med.* — 1994. — Vol. 331, № 14. — P. 896–903.
- Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype / C. D. Bloomfield [et al.] // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58, № 18. — P. 4173–4179.
- Comparison between four and eight cycles of intensive chemotherapy in adult acute myeloid leukemia: a randomized trial of the Finnish Leukemia Group / E. Elonen [et al.] // *Leukemia.* — 1998. — Vol. 12. — P. 1041–1048.
- Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy — the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group / B. Lowenberg [et al.] // *J Clin Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 872–881.
- Risk adapted post-remission therapy in acute myeloid leukemia: results of the German Multicenter AML HD93 treatment trial / R. F. Schlenk [et al.] // *Leukemia.* — 2003. — Vol. 17, № 8. — P. 1521–1528.
- Long-term disease-free survivors with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and MLL partial tandem duplication: a Cancer and Leukemia Group B study / S. P. Whitman [et al.] // *Blood*. — 2007. — Vol. 109, № 12. — P. 5164–5167.
- Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation / M. M. Horowitz [et al.] // *Blood*. — 1990. — Vol. 75, № 3. — P. 555–562.
- Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? / J. J. Cornelissen [et al.] // *Blood*. — 2007. — Vol. 109, № 9. — P. 3658–3666.
- Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukaemia / R. F. Schlenk [et al.] // *N Engl J Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 1909–1918.
- Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461 / J. C. Byrd [et al.] // *J Clin Oncol.* — 2004. — Vol. 22, № 6. — P. 1087–1094.
- Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia / R. F. Schlenk [et al.] // *N Engl J Med.* — 2008. — Vol. 358, № 18. — P. 1909–1918.
- Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials / J. Koreth [et al.] // *JAMA.* — 2009. — Vol. 301, № 22. — P. 2349–2361.
- Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype / C. D. Bloomfield [et al.] // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58, № 18. — P. 4173–4179.

Поступила 21.02.2011

УДК 616.155.392-021.3]-037-08

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ, ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА И ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Н. Н. Климкович

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Статья посвящена миелодиспластическим синдромам (МДС) — группе клональных заболеваний костного мозга, в основе которых лежит патология гемопоэтических стволовых клеток, приводящая к нарушению пролиферации и дифференцировки гемопоэтических предшественников с изменением их морфологических и функциональных свойств. Описано развитие систематизации МДС по вариантам, в частности, новая классификация ВОЗ (2008). Проведена оценка использующихся прогностических параметров и систем.