



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО  
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ  
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва  
2010**

# Острые миелобластные лейкозы и миелодиспластические синдромы у взрослых: клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению

M. Fey<sup>1</sup> & M. Dreyling<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, Inselspital and University of Bern, Bern, Switzerland;

<sup>2</sup>Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

## Заболеваемость

- В Европе заболеваемость взрослых острыми миелобластными лейкозами (ОМЛ) составляет 5-8/100 тыс. случаев и миелодиспластическими синдромами (МДС) 4-5 случаев на 100 тыс. в год. В возрастной группе старше 60 лет заболеваемость ОМЛ и МДС существенно возрастает, составляя уже 40-60 вновь диагностированных случаев МДС на 100 тыс. населения в год. Смертность от ОМЛ составляет 4-6 случаев на 100 тыс. ежегодно.

## Диагноз

- Диагноз ОМЛ и МДС базируется на основании исследования образцов периферической крови (ПК) и костного мозга (КМ). Анализ должен включать морфологическое, цитохимическое, иммунофенотипическое (более важное для ОМЛ, чем для МДС), цитогенетическое и молекулярное исследования.
- Исторически подразделяемые на варианты в соответствии с описательной Франко-Американо-Британской (FAB) классификацией ОМС и МДС, в настоящее время классифицируются на основании критериев, приведенных в классификации ВОЗ, впервые изданной в 2001 году и переработанной в 2008.
- Современный единый диагностический алгоритм, разработанный для ОМЛ и МДС, помимо морфологии включает данные генетики, иммунофенотипа и клиническую информацию, необходимые для выделения подтипов с разным клиническим течением. Термин «миелоидный» в классификации ВОЗ относится ко всем клеткам, принадлежащим к гранулоцитарному, гранулоцитарно/макрофагальному и эритроидному росткам. Разделение на ОМЛ и МДС осуществляется в соответствии с процентом бластных клеток: процент, превышающий 20% в ПК или КМ, будет свидетельствовать в пользу диагноза ОМЛ, появившегося либо *de novo*, либо вследствие прогрессии предсуществовавшего МДС.
- Бластные клетки считаются таковыми в соответствии с критериями, недавно приведенными Международной Рабочей Группы по морфологии МДС (Working Group on Morphology of MDS). В отличие от ОМЛ МДС может представлять собой диагностическую сложность, особенно в случаях с нормальным процентом бластных клеток и неоднозначной морфологической картиной.
- К «минимальным» диагностическим критериям МДС относятся наличие соответствующих клинических симптомов, отчетливая дисплазия  $\geq 10\%$  клеток миелоидного ростка в КМ, при этом должно быть исключено воздействие агентов провоцирующих вторичную дисплазию. При отсутствии четких морфологических признаков дисплазии, диагноз МДС может быть установлен только на основании обнаружения одной из характерных цитогенетических аномалий.
- Диагноз МДС не может быть установлен на основании исследования иммунофенотипа методом проточной цитофлуориметрии, при отсутствии характерных морфологических или цитогенетических признаков. В некоторых случа-

як рекомендується спостереження з регулярним повторюючимся дослідженням морфології і кариотипа в теченні як мінімум декількох місяців.

- Пацієнти потенційно підходящі для проведення аллогенної трансплантації (АллоТСК) і їх родичів першого порядку (при наявності) повинні бути НІА типізовані вже в час постановки діагнозу. В випадках ОМЛ високого ризику (при наявності несприятливих аномалій кариотипа), завжди передбачається АллоТСК, як метод лікування, тому пошук сумісних неродических донорів повинен бути початий як можна раніше.

### **Фактори ризику і прогнозу**

- Вік, початковий кількість лейкоцитів і наявність супутньої патології є важливими факторами ризику при ОМЛ, в той час як прогноз залежить головним чином від належності хвороби до певного підтипу.
- Морфологічні характеристики зберігають своє значення для класифікації МДС і виділення таких категорій як рефрактерна анемія з або без наявності кільцевидних сидеробластів або рефрактерна цитопенія з мультилинійною дисплазією. Вторинний по відношенню до МДС ОМЛ, має найгірший прогноз.
- Стратифікація пацієнтів на основі наявності тих або інших молекулярно-генетических дефектів лежить в основі планування терапевтичної тактики для МДС і ОМЛ.

### **Кариотипування/цитогенетика**

- Підваріанти ОМЛ з найбільш сприятливим перебігом несуть наступні види хромосомних аберацій:  $t(15;17)(q22;q12)$  (проміелоцитарний ОПЛ);  $t(8;21)(q22;q22)$  і  $inv(16)(p13.1q22)$  або  $t(16;16)(p13.1;q22)$  (в основному мієломоноцитарний ОМЛ з переважанням еозиніфілів в КМ). Пацієнти з нормальним кариотипом ОМЛ належать до групи проміжного прогнозу, а наявність комплексних аномалій кариотипа і/або хромосомних моносомій характеризує групу ОМЛ найгіршого перебігу.
- Що стосується МДС, то наявність частинної втрати хромосомного матеріалу 5q (5q синдром) або делеція хромосоми Y визначають групу найкращого прогнозу, в той час як комплексні аномалії кариотипа і/або моносомії всіх хромосом, крім 5q- і Y- виділяють випадки з найгіршим перебігом.
- Широко застосовується Міжнародна Система Факторів Прогнозу (International Scoring System, IPSS) при МДС, була недавно доповнена фактором потреби пацієнтів в трансфузійній терапії і була перейменована в Всесвітню Систему Факторів Прогнозу (World Prognostic Scoring System, WPSS). Також, були розроблені або знаходяться в стадії розробки інші прогностическі системи для МДС.

### **Молекулярна генетика**

- Хромосомні транслокації, визначають групу хорошого прогнозу при ОМЛ можуть бути з легкістю визначені методами молекулярної діагностики (FISH або PCR), які є більш швидкими в виконанні, переважають класическу цитогенетику і рекомендуються до застосування. При цитогенетически нормальному ОМЛ, мутації в генах FLT3, NPM1, СЕВР-альфа служать важливими додатковими факторами прогнозу. Одиночні мутації в NPM1 або СЕВР-альфа при відсутності інших кариотипічесеских аномалій, визначають сприятливий прогноз, в той час як будь-яка одиночна або комбінована з іншими аномаліями кариотипа або аномаліями генів NPM1 і СЕВР-альфа мутація гена FLT3 в будь-якому випадку свідчить про поганий прогноз.

### **Сопутствующая патология и другие факторы прогноза**

- Пациенты старше 60-65 лет более подвержены осложнениям лечения, которые ухудшают прогноз по сравнению с более молодыми больными. Сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относятся к факторам плохого прогноза. Таким образом, перед началом терапии необходимо проведение соответствующего всестороннего обследования, включающего обязательное исследование функции сердца.
- Кроме того, на этапе первичной диагностики должна быть купирована любая активная инфекция, особенно у пациентов, которым планируется интенсивная терапия. С этой целью должны быть проведены КТ грудной и брюшной полостей и радиография полости рта для исключения источников хронической инфекции — прикорневых гранулем и кариеса. Кроме того, необходимо выполнение развернутого биохимического анализа крови и коагулограммы (особенно при ОПЛ), причем исследование свертывающей системы крови должно быть проведено до постановки центрального венозного катетера.

### **Лечение**

- При любой возможности, лечение лейкозов должно проводиться в рамках протоколов клинических исследований, в центрах с достаточным опытом соответствующего лечения, при наличии мультидисциплинарной структуры и достаточном количестве случаев. Во всех случаях ОМЛ основной целью терапии служит излечение, в то время как при МДС такая задача, к сожалению, является невыполнимой. Единственным методом излечения при МДС может быть АллоТСК, в то время как при ОМЛ достаточное количество пациентов может быть излечено без применения АллоТСК.
- Интенсивная терапия пациентов с ОМЛ и некоторых пациентов с МДС, подходящих для активного лечения, подразделяется на фазу индукции, консолидации и поддерживающего лечения (редко). Потенциальные кандидаты для АллоТСК должны быть определены как можно раньше — на этапе диагноза или индукционной терапии.

### **Интенсивная терапия ОМЛ и МДС**

- Терапия может быть начата только после (если это представляется возможным) накопления достаточного количества диагностического материала. Пациентам с высокими цифрами лейкоцитоза перед началом лечения в качестве экстренной меры может быть проведен лейкоферез.
- Терапия индукции включает комбинацию антрациклинов и цитозина арабинозида, «3 + 7» представляет собой наиболее часто применяемый режим. Терапия индукции ОПЛ включает производное ретиноевой кислоты (all-trans retinoic acid, ATRA), являющееся стимулятором клеточной дифференцировки в комбинации с антрациклинами, при этом роль цитазаина-арабинозина до конца не ясна и необходимость его включения в схему остается спорным вопросом. Пациентам с ОПЛ должен обязательно проводиться мониторинг коагулограммы с целью своевременного выявления лейкоз-ассоциированной коагулопатии.
- Применение колониестимулирующих гемопоэтических факторов во время проведения терапии индукции и их роль в сенсбилизации лейкозных клеток к химиотерапии требует уточнения. Терапия консолидации проводится после констатации клинико-гематологической ремиссии. Единственный оптимальный режим терапии консолидации к настоящему моменту еще не утвержден. Пациентам, которым проведение АллоТСК не представляется возможным, рекомендуется проведение терапии консолидации высокими дозами цитарабина. В группе хорошего прогноза, где риск рецидива не превышает 35%, про-

ведение АллоТСК в первой ремиссии не является оправданным, поскольку показатели токсичности и смертности, ассоциированные с трансплантацией, превышают показатели эффективности метода для этих пациентов.

- Пациенты с ОМЛ, относящиеся к группе промежуточного и плохого прогноза, также как и МДС плохого прогноза, при наличии HLA- совместимых сиблингов при отсутствии противопоказаний являются кандидатами для проведения АллоТСК. При отсутствии совместимых сиблингов должен быть активирован поиск HLA- совместимого неродственного донора в международном регистре.
- Гаплоидентичная трансплантация может рассматриваться в случае несовместимости по killer-immunoglobulin-like receptor (KIR).
- Режимы кондиционирования сниженной интенсивности могут быть применены у пациентов самой старшей возрастной группы (> 50 лет). Инфекционные осложнения, появившиеся во время проведения терапии индукции должны контролироваться должным образом перед проведением АллоТСК. До сих пор остается не ясной роль высокодозной химиотерапии с реинфузией аутологичных стволовых клеток. Применение метода увеличивает время до прогрессирования и продолжительность ремиссии, однако влияние на показатели общей выживаемости остается неясным.
- Терапия поддержки в настоящее время используется только для ОПЛ в первой ремиссии, при котором полностью оправдано длительное проведение химиотерапии и ATRA.

#### **Режимы терапии МДС и ОМЛ сниженной интенсивности**

- Старческий возраст, а также наличие тяжелой сопутствующей патологии, часто характеризующие пациентов с МДС, как правило, не позволяют проводить интенсивное лечение и предметом выбора должно быть адекватное поддерживающее лечение (best supportive care, BSC) или системная паллиативная терапия. При высоком бластозе периферической крови возможно применение химиопрепаратов с целью циторедукции, таких как гидроксимочевина или citarabin в низких дозах, следует учитывать, однако, что последний подавляет также и нормальное кроветворение, приводя к снижению показателей эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов.
- Лечение инфекций, развивающихся на фоне нейтропении и трансфузионная терапия анемии являются основными составляющими BSC при МДС и ОМЛ.
- Эритроидные и миелоидные колониестимулирующие факторы роста часто применяются в составе поддерживающего лечения, однако их истинное влияние на течение лейкозов остается до конца не ясным.
- В случае гипопластических форм МДС иногда применяется, с частичным успехом, иммуномодулирующая терапия (схожая с применяемой при апластической анемии), например, анти тимический иммуноглобулин. Применение леналидомида у пациентов с синдромом 5q позволяет получать цитогенетические ответы в половине случаев, кроме того применение препарата достоверно снижает потребность в переливании эритроцитарной массы. Пациенты с МДС могут также быть лечены препаратами ингибирующими ДНК- метилтрансферазу (5-азацидин или 5-аза-2-диоксицитидин/децитабин). В рандомизированных исследованиях, сравнивающих 5-азацидин против citarabina в низких дозах и BSC или системной паллиативной терапии, 5-азацидин влиял на улучшение показателей выживаемости, особенно при наличии aberrаций хромосомы 7. Исследования децитабина против BSC, оказались, однако, негативными в этом отношении.

#### **Терапия рефрактерных и рецидивных ОМЛ и МДС**

- При отсутствии ответа на 1-2 курса терапии индукции болезнь признается рефрактерной, и такие пациенты имеют очень высокий риск окончатель-

ной неудачи лечения. Тщательно отобраннным пациентам, при наличии HLA-совместимых доноров, может быть проведена АллоТСК, однако смертность, ассоциированная с процедурой должна всегда противопоставляться низкому шансу на успех в данной группе.

- Пациентам не подходящим для проведения АллоТСК, могут быть предложены системная паллиативная терапия или BSC, не обладающие, как минимум, выраженной токсичностью. Прогноз в этой группе всегда плохой, вне зависимости от интенсивности проводимой терапии.
- Пациентам в рецидиве после первой ремиссии может быть проведена интенсивная терапия реиндукции, при этом шансы на успех выше у пациентов с более длительной продолжительностью первой ремиссии. Пациентам с рецидивом после второй и последующих ремиссий при наличии HLA- совместимого донора может быть проведена АллоТСК.
- При рецидиве ОПЛ может быть применен триоксид мышьяка, который способен вызывать ремиссии даже в случаях вторичной рефрактерности к АТРА. Требуется уточнения эффективность триоксид мышьяка в качестве терапии первой линии при ОПЛ.

### **Оценка эффективности лечения и наблюдение**

- Эффективность терапии МДС и ОМЛ клинически оценивается при помощи рутинного анализа периферической крови с подсчетом формулы и исследования КМ. Для оценки истинного количества бластных клеток и исключения раннего рецидива КМ должен быть исследован в фазу аплазии во время проведения интенсивной химиотерапии. К общепринятым критериям ответа МДС и ОМЛ на терапию относятся: <5% бластных клеток в пересчете на количество всех мононуклеаров КМ, присутствие морфологически нормального гемопоэза и возвращение к нормальным значениям показателей периферической крови. Кроме того, должна быть подтверждена элиминация инфекционных осложнений, появившихся в период аплазии, связанной с лечением.
- После завершения лечения, пациенты должны проходить регулярное клиническое наблюдение с исследованием системы кровотожения. Исследование КМ у пациентов в ремиссии не имеет большого значения и не рекомендуется к регулярному проведению. Клиническое значение молекулярного мониторинга (PCR) ремиссии у пациентов при наличии хромосомных aberrаций, позволяющего выявлять ранние молекулярные рецидивы и отслеживать динамику минимальной резидуальной болезни (MDR) не представляется существенным при отсутствии морфологических признаков возврата болезни. Особенно важно отсутствие на данный момент доказательств успеха раннего возобновления терапии у пациентов на фоне сохраняющейся гематологической ремиссии.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. *Proposals for the classification of the acute leukaemias: French-American-British Cooperative Group. Br J Haematol 1976; 33: 451–458.*
2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds): *World Health Organization (WHO) classification of tumours: pathology and genetics of haematopoietic and lymphatic tissues. 3rd edition. Lyon, France: IARC Press 2001.*
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (eds): *World Health Organization (WHO) classification of tumours: pathology and genetics of haematopoietic and lymphatic tissues. 4th edition. Lyon, France: IARC Press 2008.*
4. Vardiman J, Harris NL, Brunning RD. *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002; 100: 2292–2302.*
5. Pulsoni A, Iacobelli S, Bernardi S et al. *M4 acute myeloid leukemia: the role of eosinophilia and cytogenetics in treatment response and survival. The GIMEMA experience. Haematologica 2008; 93: 1025–1032.*
6. Thomas X, Suciu S, Rio B et al. *Autologous stem cell transplantation after complete remission and first*

- consolidation in acute myeloid leukemia patients aged 61–70 years: results of the prospective EORTC-GIMEMA AML-13 study. *Haematologica* 2007; 92: 389–396.
7. Kantarjian HM, O'Brien S, Huang X et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience. *Cancer* 2007; 109: 1133–1137.
  8. Kantarjian HM, Issa JP, Rosenfeld CS et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006; 106: 1794–1803.
  9. Amadori S, Suci S, Jehn U et al. Use of glycosylated recombinant human G-CSF (lenograstim) during and/or after induction chemotherapy in patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: final results of AML-13, a randomized phase-3 study. *Blood* 2005; 106: 27–34.
  10. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF et al. 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? *Blood* 2007; 109: 3658–3666.
  11. Löwenberg B, van Putten W, Theobald M et al. (Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group, Swiss Group for Clinical Cancer Research). Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukaemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 743–752.
  12. Fenaux P, Chastang C, Chevret S et al. for the European APL Group: A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy, and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1192–1200.
  13. Bradstock KE, Matthews JP, Lowenthal RM et al. A randomized trial of high versus conventional-dose cytarabine in consolidation chemotherapy for adult de novo acute myeloid leukemia in first remission after induction therapy containing high-dose cytarabine. *Blood* 2005; 105: 481–488.
  14. Basara N, Schulze A, Wedding U et al. Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. *Leukemia* 2009; 23: 635–640.
  15. de Witte T, Suci S, Brand R et al. Autologous stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2007; 44: 274–277.
  16. Breems DA, Löwenberg B. Acute myeloid leukemia and the position of autologous stem cell transplantation. *Semin Hematol* 2007; 44: 259–266.
  17. Mrozek K, Marcucci G, Paschka P et al. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood* 2007; 109: 431–448.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2002 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: к.м.н. Е. В. Чигринова