

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневич

« 05 » *февраля* 2013г.

Регистрационный № *210-1213*

МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО
МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА ВЗРОСЛЫХ
НА ОСНОВЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОДХОДА
инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Учреждение здравоохранения

«9-я городская клиническая больница» г. Минска

АВТОРЫ: д.м.н. А.Л.Усс, к.м.н. Д.Г. Цвирко, д.м.н., проф. В.А.
Змачинский, к.м.н. И.А. Искров, К.В. Сальников, В.В. Смольникова, И.Ю.
Лендина.

Минск, 2013

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневич
05.12.2013
Регистрационный № 210-1213

**МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА ВЗРОСЛЫХ
НА ОСНОВЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОДХОДА**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: УЗ «9-я городская клиническая больница»
г. Минска

АВТОРЫ: д-р мед. наук А.Л. Усс, канд. мед. наук Д.Г. Цвирко, д-р мед. наук,
проф. В.А. Змачинский, канд. мед. наук И.А. Искров, К.В. Сальников,
В.В. Смольникова, И.Ю. Лендина

Минск 2013

Настоящая инструкция по применению (далее — инструкция) разработана для использования врачами-гематологами, иными врачами-специалистами, оказывающими медицинскую помощь пациентам с острыми лейкозами.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Впервые диагностированный острый миелобластный лейкоз (ОМЛ/ОНЛЛ) М0-М2, М4-М7 по ФАБ-классификации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушения сердечного ритма и проводимости, острый период инфаркта миокарда.

Тяжелая пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью — одышка более 26–28 ДД в мин, гипоксемия менее 70 мм рт. ст.

Почечная недостаточность (уровень креатинина в сыворотке более 0,2 ммоль/ч, клиренс креатинина менее 60 мл/мин).

Печеночная недостаточность (за исключением случаев, обусловленных лейкемической инфильтрацией органа), острый гепатит (уровень в сыворотке более 1,5 норм, АЛТ и АСТ более 3 норм, протромбиновый индекс менее 70%).

Сепсис (некупирующаяся антибиотиками лихорадка свыше 38°C, септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики).

Угрожающие жизни кровотечения (из желудочно-кишечного тракта, маточные, кровоизлияния в головной мозг).

Физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода, кахексия (уровень общего белка сыворотки ниже 35 г/л).

Декомпенсированный сахарный диабет.

Другие сопутствующие онкологические заболевания (рак легких, молочной железы, желудка и т. д.).

Примечание: в том случае, если на момент установления диагноза у пациента было одно из вышеуказанных состояний, но его удалось купировать в течение 7–10 дней (сепсис, пневмония, кровотечение, диабет и т.д.), то может быть назначена программная цитостатическая терапия.

Ограничением применения метода, изложенного в данной инструкции, является возраст пациента моложе 18 лет и старше 60 лет.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СОГЛАСНО МЕТОДУ, ИЗЛОЖЕННОМУ В ДАННОЙ ИНСТРУКЦИИ

Показателями эффективности лечения ОМЛ являются вероятность достижения клинко-гематологической ремиссии и снижение летальности, обусловленной токсичностью цитостатической терапии, уменьшение вероятности рецидива, увеличение общей и свободной от болезни продолжительности жизни. Максимальная эффективность лечения сегодня достигается за счет его интенсификации (увеличение доз цитостатических лекарственных средств) в соответствии с индивидуальным прогностическим профилем пациента —

применение так называемой риск-адаптированной терапии. В качестве предикторов резистентности пациента к терапии индукции ремиссии (первый блок лечения ОМЛ) используют выявление экспрессии лейкозными клетками α -рецептора интерлейкина-2 и персистенция на фоне лечения минимальной остаточной болезни (минимального количества лейкозных клеток в костном мозге пациента). В качестве предикторов рецидива и сокращения срока жизни пациента (недостаточной эффективности терапии консолидации ремиссии — второго блока лечения ОМЛ) используют выявление неблагоприятного генетического профиля пациента и персистенция на фоне лечения минимальной остаточной болезни. Экспрессия лейкозными клетками α -рецептора интерлейкина-2 и персистенция на фоне лечения минимальной остаточной болезни — самостоятельные (не зависящие от генетического профиля пациента) факторы неблагоприятного прогноза заболевания и показатели необходимости интенсификации лечения на всех его этапах. Пациентам без указанных факторов неблагоприятного прогноза проводят менее интенсивную (стандартную) и менее токсичную терапию, что позволяет снизить летальность, обусловленную токсичностью.

До начала лечения ОМЛ необходимо выполнять следующие диагностические процедуры:

- методом проточной цитометрии определять параметры лейкозассоциированного фенотипа (ЛАФ) миелоидных бластных клеток костного мозга пациента (приложение 1);

- рассчитывать относительное содержание миелоидных бластных клеток с ЛАФ, экспрессирующих α -рецептор интерлейкина-2 — CD25 (CD25+ клеток);

- изучать генетический профиль пациента (приложение 2).

В дальнейшем относительное содержание миелоидных бластных клеток с ЛАФ в костном мозге пациента определять после каждого курса цитостатической терапии.

Алгоритм метода, изложенного в данной инструкции, иллюстрируется схемой программы терапии, представленной на рисунке, где «7+3», FLAG-Ida, HiDAC — названия курсов цитостатической терапии (приложение 3).

При содержании CD25+ клеток до начала лечения менее 10% и при отсутствии (0%) клеток с ЛАФ после первого курса терапии индукции ремиссии по протоколу «7+3» с эскалированными дозами антрациклинов (на +14 день от начала лечения) ограничиваются одним курсом индукции ремиссии; пациента переводят на терапию консолидации ремиссии с высокими дозами цитарабина по протоколу HiDAC.

При содержании CD25+ клеток до начала лечения менее 10% и клеток с ЛАФ на день +14 0,01% и более проводят два курса индукции ремиссии по протоколу «7+3», причем первый курс с эскалированными, а второй со стандартными дозами антрациклинов.

При содержании CD25+ клеток до начала лечения 10% и более и при отсутствии (0%) клеток с ЛАФ на день +14 проводят два курса индукции ремиссии по протоколу «7+3», причем первый курс с эскалированными, а второй со стандартными дозами антрациклинов.

При содержании CD25+ клеток до начала лечения 10% и более, а клеток с ЛАФ на +14 день 0,01% и более проводят два курса индукции ремиссии, причем первый курс по протоколу «7+3» с эскалированными дозами антрациклинов, а второй курс с высокими дозами цитарабина, идарубицином и флударабином (FLAG-Ida).

При содержании клеток с ЛАФ в костном мозге пациента с благоприятным генетическим профилем 0,01% и более после трех курсов консолидации ремиссии с высокими дозами цитарабина по протоколу HiDAS проводят курс высокодозной цитостатической терапии с аллогенной или аутологичной (при условии отсутствия клеток с ЛАФ в трансплантате) трансплантацией стволовых кроветворных клеток (ТГСК). Мобилизацию и коллекцию стволовых кроветворных клеток периферической крови у всех пациентов, не имеющих совместимых по системе HLA родственных доноров, выполняют после первого курса консолидации ремиссии. Общепринятым методом осуществляют контроль трансплантата на наличие клеток с ЛАФ методом многоцветной проточной цитометрии.

Пациентам с промежуточным и неблагоприятным генетическим профилем после терапии консолидации ремиссии независимо от наличия в костном мозге клеток с ЛАФ проводят общепринятым методом высокодозную химиотерапию с аллогенной (родственной либо неродственной) или аутологичной (при условии отсутствия клеток с ЛАФ в трансплантате) ТГСК.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Соответствуют таковым при применении химиотерапии в лечении пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

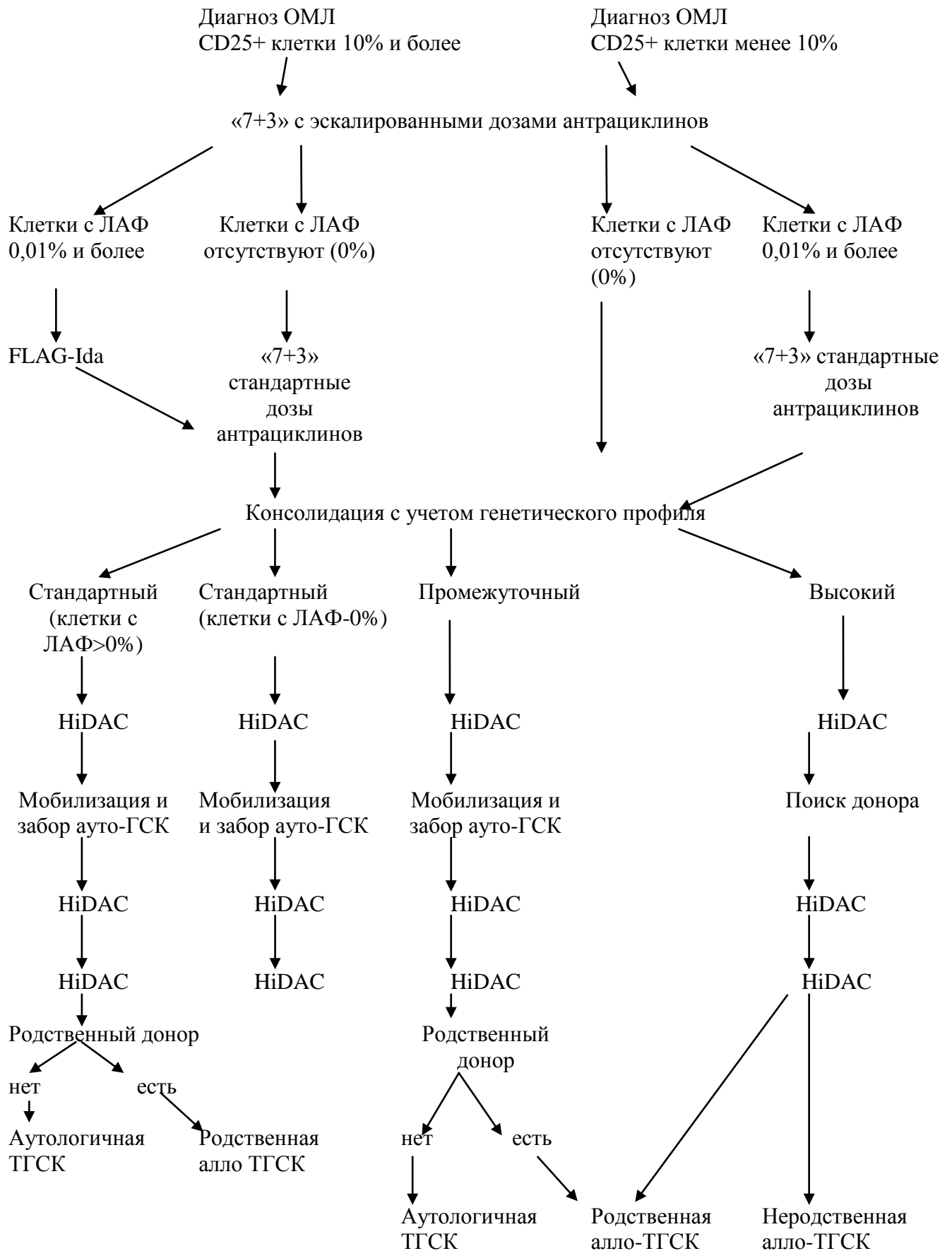


Рис. — Программа терапии пациентов с ОМЛ

Маркеры лейкозассоциированного фенотипа бластных клеток костного мозга пациентов с ОМЛ

1. Экспрессия линейно-специфических маркеров лимфоидных клеток CD 19, CD 7, CD 22, CD 4, CD 56.
2. Отсутствие или снижение экспрессии линейно-специфических маркеров миелоидных клеток CD 13, CD 33.
3. Отсутствие или снижение экспрессии нелинейных маркеров, характерных для данной стадии дифференцировки HLA-DR, CD 38.
4. Гиперэкспрессия нелинейных и линейно-специфических маркеров CD 15, CD 11b, Tdt.
5. Экспрессия 7.1.

Цитогенетические и молекулярно-генетические факторы прогноза риска рецидива ОМЛ (генетический профиль пациента)

Стандартный (низкий) риск рецидива (благоприятный генетический профиль): $t(8;21)(q22;22)$; $RUNX1-RUNX1T1$; $inv(16)(p13.1;q22)$ или $t(16;16)(p13.1;q22)$; $CBFB-MYH11$; мутантный $NPM1$ без $FLT3-ITD$ (нормальный кариотип).

Промежуточный риск рецидива (промежуточный генетический профиль): мутантный $NPM1$ и $FLT3-ITD$ (нормальный кариотип); дикий тип $NPM1$ и $FLT3-ITD$ (нормальный кариотип); дикий тип $NPM1$ без $FLT3-ITD$ (нормальный кариотип); $t(9;11)(p22;q23)$; $MLLT3-MLL$, наличие цитогенетических аномалий, неклассифицируемых как благоприятные или неблагоприятные.

Высокий риск рецидива (неблагоприятный генетический профиль): $inv(3)(q21;q26.2)$ или $(3;3)(q21;q26.2)$; $RPN1-EVI1$; $t(6;9)(p23;q24)$; $DEK-NUP214$; $t(v;11)(v;q23)$; -5 или $del(5q-)$; -7; комплексный кариотип; реаранжировка гена $MLL(11q23)$, особенно $t(6;11)$ и $t(10;11)$.

Протоколы цитостатической терапии на различных этапах лечения ОМЛ

1. Индукция ремиссии

«7+3» с эскалированными дозами антрациклинов:

даунорубицин $90 \text{ мг/м}^2 \times 3$ дня или
идарубицин $12 \text{ мг/м}^2 \times 4$ дня (внутривенная болюсная инфузия);
цитарабин 100 мг/м^2 , 24-часовая внутривенная инфузия $\times 7$ дней.

«7+3» со стандартными дозами антрациклинов:

даунорубицин $45 \text{ мг/м}^2 \times 3$ дня или
идарубицин $12 \text{ мг/м}^2 \times 3$ дня (внутривенная болюсная инфузия);
цитарабин 100 мг/м^2 , 24-часовая внутривенная инфузия $\times 7$ дней.

FLAG-Ida:

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 5 мкг/кг с дня 0 до выхода из цитопении;
флударабин 30 мг/м^2 , 30-минутная внутривенная инфузия — 1–4 дни;
цитарабин 1000 мг/м^2 , внутривенно 4-часовая инфузия после флударабина — 1–4 дни;
идарубицин 8 мг/м^2 1 раз в день (внутривенная болюсная инфузия) — 1,3 дни.

2. Консолидация ремиссии

HiDAC:

цитарабин 3 г/м^2 каждые 12 ч (3-часовая внутривенная инфузия) в 1, 3 и 5-й дни.