

ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ: НОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНЫЕ РЕШЕНИЯ

Редакционный комментарий

История лечения острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) является одной из самых ярких и поучительных страниц в гематологии за последние 20 лет. На примере ОПЛ можно с удивлением проследить, как одна из самых тяжелых форм лейкемии, грозящая летальным исходом буквально в течение первых суток после начала терапии, стала одной из самых (если не самой) излечимых злокачественных опухолей. В этом превращении есть заслуга и усовершенствования прикладных медицинских технологий, в частности, качественной трансфузионной поддержки, и «чистой» науки, благодаря которой была показана способность лейкемических клеток при ОПЛ подвергаться терминальной дифференцировке под воздействием многих агентов, особенно ретиноидов, и простого счастливого стечения обстоятельств, когда пионеры метода с успехом применили у пациентов с ОПЛ полностью трансретиноевую кислоту (all-trans retinoic acid — ATRA) — ретиноид, просто имевшийся в наличии, а не тот, который показал эффективность в эксперименте.

Собственно, именно применение ATRA и является тем главным революционным событием, не только в корне изменившим прогноз пациентов с ОПЛ, но и позволившим сделать прорыв как в фундаментальной биологии ОПЛ, так и в области диагностики и мониторинга ответа заболевания на терапию.

В эпоху ATRA одним из ключевых вопросов в лечении ОПЛ, вокруг которого ведется множество споров, является необходимый объем и интенсивность химиотерапии, в частности, оптимальная кумулятивная доза антрациклинов. До внедрения ATRA в протоколы лечения ОПЛ считалось, что высокие дозы антрациклинов абсолютно необходимы для излечения, и больные зачастую получали дозы антрациклинов, существенно превышавшие пороговые кардиотоксичные дозы. Парадоксально, что *idée fixe* о критическом значении высоких доз антрациклинов при ОПЛ основана на одном единственном ретроспективном анализе результатов протоколов 25-летней давности, показавшем преимущество в выживаемости больных, получивших в индукционном курсе «7+3» дозу даунорубицина выше или равную 180 мг/м² по сравнению с пациентами, получившими дозу 135 мг/м². Понятно, что, по современным представлениям, такие доказательства всерьез принимать невозможно. Тем не менее многие группы (итальянский протокол AIDA, испанский РЕТНЕМА и группа госпиталя MD Anderson) весьма усердно занимались эскалацией доз антрациклинов вплоть до суммарной дозы 650—815 мг/м². Более того, появились апологеты лечения ОПЛ только комбинацией ATRA и антрациклинов, без цитозин-арабинозида и поддерживающей терапии. Между тем современные инструменты диагностики, мониторинга и лечения ОПЛ позволяют двигаться по направлению гармонизации терапии и снижения ее токсичности. По всей вероятности, именно ОПЛ является первой формой лейкемии, которую можно полностью вылечить вовсе без применения препаратов с цитотоксическим действием.

В этом отношении работа, представленная Е.В. Самочатовой и соавт., представляет несомненный интерес. На основании хороших результатов предыдущих протоколов, которые практически повторяли европейский протокол

APL-93, и при наличии инструмента молекулярного мониторинга авторы предложили протокол лечения ОПЛ у детей с использованием сниженных кумулятивных доз антрациклинов и разовых доз ATRA, применение которого не привело к различиям в вероятности развития рецидивов независимо от того, к группе высокого или низкого риска относились пациенты на момент установления диагноза. Кроме того, авторы подтвердили положение о том, что вне зависимости от дозы антрациклинов выявление транскрипта *PML/RARα* после проведения интенсивной части протокола является высокоточным фактором прогноза в отношении рецидива.

Пациентам очень высокого риска необходимо своевременно определить тактику усиления терапии. Авторы предлагают использовать в этой ситуации триоксид мышьяка — препарат с высокой эффективностью при рецидиве ОПЛ, однако, к сожалению, фармакологические препараты этого простейшего соединения, имеющиеся во многих странах, включая Китай и Индию, в России недоступны — не производятся и не закупаются. Учитывая сложности с использованием соединения мышьяка, решение о тактике лечения пациентов с молекулярной резистентностью должно приниматься участниками многоцентрового протокола коллегиально: можно рассматривать продолжение стандартной «поддержки» (что спорно) с частым контролем «поведения» транскрипта *PML/RARα*, сочетание ATRA и/или полихимиотерапии, использование гемтузамаба озогамицина, различные варианты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Оценка эффективности всех лечебных мероприятий должна строиться на основании достижения или недостижения молекулярной ремиссии.

Значимость молекулярно-генетического анализа выявления транскрипта *PML/RARα* для диагностики и тактики терапии ОПЛ делает его необходимым для всех клиник, где лечат больных лейкозами. Эта методика проводится для детских клиник России в лабораториях ИМБ им. В.А. Энгельгардта в Москве, в Центре детской онкологии ОДБ в Екатеринбурге, в Санкт-Петербурге, в НПЦ детской онкологии/гематологии в Минске. При этом в разных лабораториях используют различные методики определения транскрипта с чувствительностью от 10⁻⁴ до 10⁻⁶, что не имеет значения для подтверждения диагноза, однако критически важно при определении молекулярной резистентности и мониторинге в состоянии ремиссии. Это не только затрудняет корректный анализ результатов, но и может приводить к ошибочным терапевтическим решениям. Возможно, слишком высокая чувствительность метода в некоторых лабораториях является причиной неожиданного выявления транскрипта у 13 больных в состоянии ремиссии, не повлекшего за собой рецидива на протяжении более 5 лет без какой-либо дополнительной терапии. Вопрос о стандартизации молекулярно-генетических методов, которые используются для решения вопросов диагностики, должен стать предметом делового обсуждения специалистов в этой области.

Еще одной проблемой, которую нужно решать как можно быстрее, является необходимость улучшения помощи больным ОПЛ с высоким лейкоцитозом и купирование геморрагических осложнений.