

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «09» февраля 2023 года
Протокол №179

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ВЗРОСЛЫХ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
C 92.0	Острый миелобластный лейкоз
C 92.1	Хронический миелолейкоз (фаза бластного криза)
МКБ-11	
XN1B20	Острый лейкоз, не уточненный иначе
XN37U0	Острый бифенотипический лейкоз
XN2H98	Острый билинейный лейкоз
XN3VV7	Острый лейкоз неопределенного линейного происхождения
XN97B7	Острый лейкоз со смешанным фенотипом с t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
XN2S51	Острый лейкоз со смешанным фенотипом с t(v;11q23); MLL реаранжировкой
XN1928	Острый лейкоз со смешанным фенотипом, В/миелоидный, не уточненный иначе
XN4YB5	Острый лейкоз со смешанным фенотипом, Т/миелоидный, не уточненный иначе
XN43N4	Острый эритроидный лейкоз
XN4M02	Острый миелоидный лейкоз с биаллельной мутацией СЕВРА
XN74W8	Острый миелидный лейкоз с мутацией NPM1
XN9Y46	Острый миелоидный лейкоз с t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
XN78Y4	Острый миеломоноцитарный лейкоз
XN2KE3	Острый миелоидный лейкоз с inv(3)(q21;q26.2) или t(3.3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
XN7MR1	Острый базофильный лейкоз
XN3PA4	Острый миелоидный лейкоз с эозинофилией
XN90G0	Острый миелидный лейкоз с минимальной дифференцировкой
XN5AH8	Острый миелоидный лейкоз без созревания

XN1XJ9	Острый миелоидный лейкоз с созревaniem
XN9NE2	Острый моноцитарный лейкоз
XN1K97	Острый монобластный и моноцитарный лейкоз
XN64R4	Острый миелоидный лейкоз с чертами миелоидсплазии
XN3CX5	Острый миелоидный лейкоз, t(8;21)(q22;q22)
XN1E41	Острый миелоидный лейкоз, 11q23 аномалии
XN4750	Острый мегакариобластный лейкоз
XN16K4	Острый миелоидный лейкоз (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKL1</i>
XN6Z50	Ассоциированный с лечением острый миелоидный лейкоз, связанный с алкилирующими препаратами
XN4EJ0	Ассоциированный с лечением острый миелоидный лейкоз, связанный с эпиподофиллотоксином
XN3L40	Миелоидная саркома
XN1075	Острый панмиелоз с миелофиброзом
XN6FZ7	Острый миелодный лейкоз с <i>BCR-ABL1</i>
XN1EK4	Острый миелоидный лейкоз с мутированным <i>RUNX1</i>
2A60	Острые миелоидные лейкозы и родственные опухоли из клеток-предшественников
2A60.5	Опухоль из бластных плазмцитоподобных дендритных клеток

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 г. (пересмотрен в 2018 г.; 2022 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	—	Аланинаминотрансфераза
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза
БФ	—	бластная фаза
ГСК	—	гемопозитические стволовые клетки
ГТПП	—	гаммаглутамилтранспептидаза
Гр	—	Грей
Ед	—	единица измерения
МЕ	—	международная единица
Мг	—	Миллиграмм
ИФА	—	иммуноферментный анализ
ИФТ	—	иммунофенотипирование
КП	—	клинический протокол
КТ	—	компьютерная томография
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
6-МП	—	6-меркаптопурин
Ara-C	—	Цитарабин
Ida	—	Идарубицин

DNR	–	Даунорубицин
Mito	–	Митоксантрон
аллоТКМ	–	аллогенная трансплантация костного мозга
CD	–	кластер дифференцировки
МНО	–	международное нормализованное отношение
CALGB	–	Cancer and Leukemia Group B
EBMT	–	European Group for blood and Marrow
Transplantation ECOG	–	Eastern Cooperative Oncology Group
HLA	–	система лейкоцитарных антигенов человека
МКБ	–	международная классификация болезней

МПО	–	миелопероксидаза
РІСС	–	peripherally inserted central catheter
Мл	–	Миллилитр
НЭ	–	нафтилэстераза
ОМЛ	–	острый миелобластный лейкоз
ОАК	–	общий анализ крови
ОБП	–	органы брюшной полости
ПХТ	–	полихимиотерапия
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РКИ	–	рандомизированное клиническое исследование
ТКМ	–	трансплантация костного мозга
УД	–	уровень доказательности
УЗДГ	–	ультразвуковая доплерография
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ПЭТ/КТ	–	позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография
FAB классификация	–	франко-американско-британская классификационная система
FISH	–	Fluorescence in situ hybridization
TRM	–	Treatment-related mortality
ПК	–	Периферическая кровь
КМ	–	Костный мозг
ELN	–	European LeukemiaNet
MFC	–	многопараметрическая проточная цитометрия
LAIP	–	ассоциированные с лейкоемией иммунофенотипы
NCCN	–	Clinical Practice Guidelines in Oncology

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, онкологи, гематологи, акушер – гинекологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые, в том числе беременные.

1.6 Шкала уровня доказательности [1]:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

1.7 Определение [2]:

Острый миелобластный лейкоз (миелоидный) – гетерогенное опухолевое заболевание системы крови, характеризующееся клональной экспансией миелобластов в костном мозге, периферической крови и в других тканях и органах.

1.8 Классификация [3-8]:

1) Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) и родственные новообразования ОМЛ с повторяющимися генетическими аномалиями ($\geq 10\%$ бластов в КМ или ПК) (ВОЗ 2022г)

- ОМЛ (промиелоцитарный) с PML-RARA;
- ОМЛ с t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1;
- ОМЛ с inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11;
- ОМЛ с t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A;
- ОМЛ с t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214;
- ОМЛ с inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM;
- ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1;

- ОМЛ с t(9;22)(q34.1;q11.2)/ BCR-ABL1;
- ОМЛ с мутированным NPM1;
- ОМЛ с другими редкими повторяющимися транслокациями;
- ОМЛ с мутацией внутри bZIP CEBPA.

2) ОМЛ (≥20% бластов в КМ или ПК) или МДС/ОМЛ (10-19% бластов в КМ или ПК):

- ОМЛ с мутацией TP53;
- ОМЛ с генными мутациями, связанными с миелодисплазией
Определяется мутациями в ASXL1 , BCOR , EZH2 , RUNX1 , SF3B1 , SRSF2 , S TAG2 , U2AF1 и/или ZRSR2
- ОМЛ с цитогенетическими аномалиями, связанными с миелодисплазией
- ОМЛ не классифицированный

3) Миелоидная саркома;

4) Миелоидные пролиферации, связанные с синдромом Дауна:

- Преходящий аномальный миелопоэз, ассоциированный с синдромом Дауна;
- Миелоидный лейкоз, ассоциированный с синдромом Дауна.

5) Новообразование из бластных плазмцитоподобных дендритных клеток

6) Острые лейкозы (ОЛ) неопределенного линейного происхождения

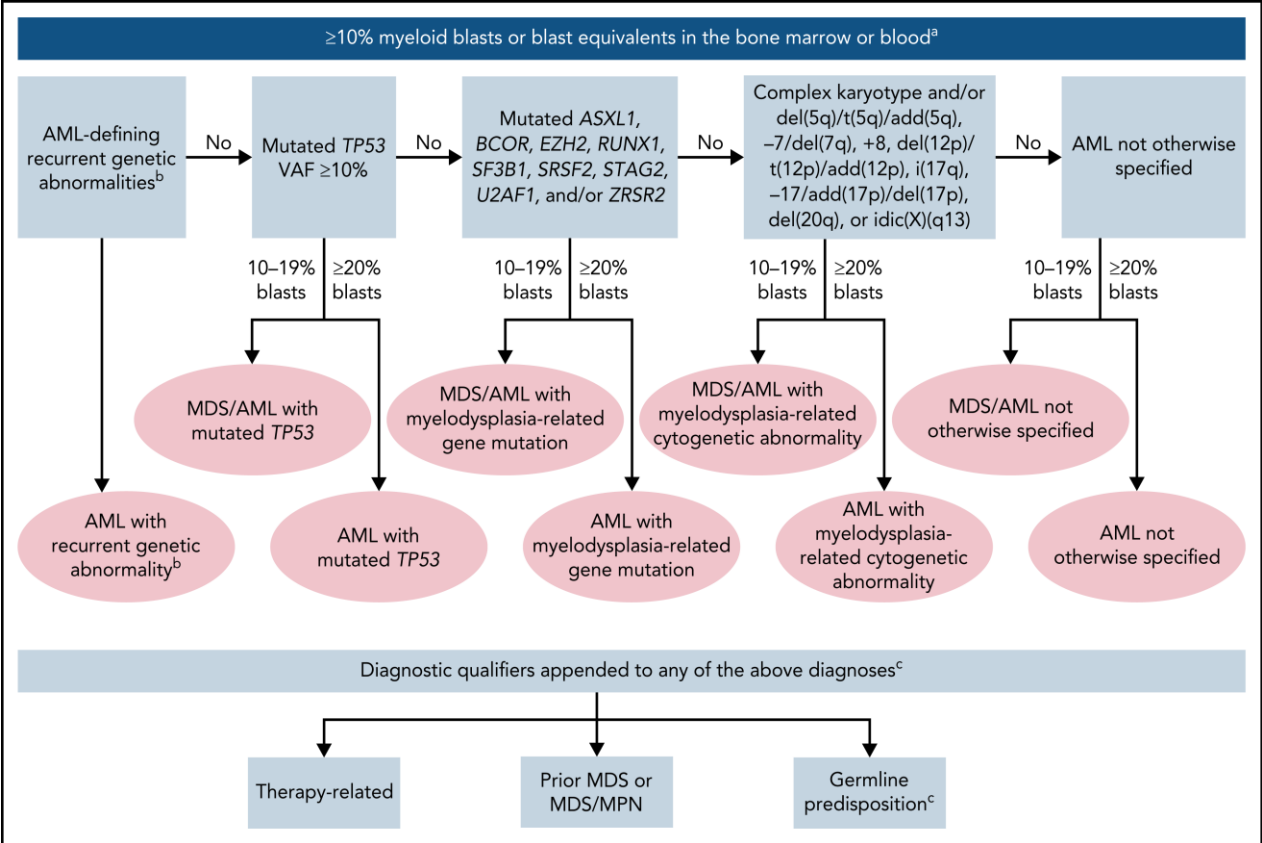
- Острый недифференцированный лейкоз
- Острый лейкоз с t(9;22)(q34.1;q11.2) BCR-ABL1+
- Острый лейкоз с t(v;11q23.3); с перестройкой KMT2A
- Острый лейкоз со смешанным фенотипом В/миелоидный неуточненный
- Острый лейкоз со смешанным фенотипом Т/миелоидный неуточненный

Молекулярно-генетическая стратификация пациентов по группам риска ELN 2022 [9 – 12]

<i>Генетическая группа</i>	<i>Подгруппы</i>
Благоприятная	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 Мутация NPM1 без FLT3-ITD bZIP с мутацией внутри CEBPA
Промежуточная	Мутация NPM1 с FLT3-ITD Дикий тип NPM1 с FLT3-ITD (без генетических повреждений, относящихся к неблагоприятным) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Цитогенетические аномалии и/или, не классифицируемые как благоприятные или неблагоприятные
Неблагоприятная	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A реаранжировка t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP

	inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM (EV11) t(3q26.2;v)/MECOM(EV11) реанжировка -5 или del(5q); -7; -17/abn(17p) Комплексный кариотип; моносомный кариотип Мутация ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2 Мутация TP53
--	--

Иерархическая классификация Международной согласованной классификации ОМЛ ELN 2022



2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [2,6,7,13-18,20]:

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

В ряде случаев у пациентов в течение нескольких месяцев до обращения может наблюдаться немотивированная слабость. Геморрагический синдром в виде петехий, кровоточивости десен, рецидивирующих носовых кровотечений, гиперполименореи. При остром миеломонобластном лейкозе и остром миелобластном лейкозе характерна гиперплазия десен и пациенты могут первоначально обращаться к стоматологу [2].

Пациенты с ОМЛ обычно имеют симптомы, связанные с осложнениями панцитопении (например, анемия, нейтропения и тромбоцитопения), включая слабость и быструю утомляемость, инфекции различной степени тяжести и/или геморрагические признаки, такие как кровоточивость десен, экхимозы, носовое кровотечение или меноррагии. Часто встречаются сочетания этих симптомов. Как правило, трудно точно датировать начало ОМЛ.

Физикальное обследование [13]: признаки пролиферативного синдрома (спленомегалия, увеличение лимфатических узлов), кожные лейкемиды. Лейкемиды выявляются в 13% случаев и имеют вид узлов с измененным цветом кожи над ними. В остальном проявления малоспецифичны и включают симптомы, связанные с анемией и тромбоцитопенией. [13]

Лабораторные исследования [6,7,14-18]:

- **ОАК:** как правило, выявляется нормохромная, нормоцитарная анемия различной степени тяжести. Количество ретикулоцитов в пределах нормы или снижено. Примерно у 75% пациентов имеется тромбоцитопения. Средний уровень лейкоцитов на этапе установления диагноза около $15 \times 10^9/\text{л}$. 20% пациентов имеют лейкоцитоз более $100 \times 10^9/\text{л}$. У 25-40% пациентов уровень лейкоцитов не превышает $5 \times 10^9/\text{л}$. В 95% случаев при цитологическом исследовании периферической крови выявляют циркулирующие бласты [14].

- **ОАМ:** при выраженном геморрагическом синдроме может наблюдаться гематурия.

- **Исследование костного мозга:** миелоидная направленность бластов подтверждается на основании следующих признаков:

- палочки Ауэра по данным световой микроскопии;
- по данным цитохимического исследования позитивная реакция на Судан черный В, миелопероксидазу, хлорацетатэстеразу или неспецифическую эстеразу; [6,7]

- по данным проточной цитометрии идентифицируется экспрессия миелоидных антигенов на бластных клетках. В 20% случаев ОМЛ имеется коэкспрессия лимфоидных маркеров (например, CD7, CD19, CD2). «Истинный» лейкоз со смешанным фенотипом (бифенотипический, билинейный) встречается редко (в 2-5% случаев) и диагностируется на основе оценки баллов по шкале Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозий (EGIL). [15].

Иммунофенотипирование с помощью многопараметрической проточной цитометрии (MFC) необходимо для точной диагностики ОМЛ путем идентификации маркеров на поверхности и внутри клеток. Из-за гетерогенности ОМЛ ни один маркер не экспрессируется во всех случаях. Также важно идентифицировать ассоциированные с лейкозией

иммунофенотипы (LAIP) для последующего мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) с помощью MFC. Роль оценки МОБ при ОМЛ и использованием MFC в настоящее время продолжает изучаться в рамках клинических исследований. В случаях, когда невозможно получить аспират и отсутствуют циркулирующие бласты, миелоидный фенотип может быть подтвержден при гистологическом исследовании костного мозга и иммуногистохимии.

Экспрессия клеточно-поверхностных и цитоплазматических маркеров для диагностики ОМЛ и лейкоза со смешанным фенотипом (ELN 2022)

Диагностика ОМЛ	
Маркеры клеток предшественников	CD34, CD117, HLA-DR
Миелоидные маркеры	Цитоплазматическая МПО, CD33, CD13
Маркеры миелоидного созревания	CD11b, CD15, CD64, CD65
Моноцитарные маркеры	CD14, CD36, CD64, CD4, CD38, CD11c
Мегакариоцитарные маркеры	CD41 (гликопротеин IIb/IIIa), CD61 (гликопротеин IIIa), CD36
Эритроидные маркеры	CD235a (гликофорин А), CD71, CD36
Диагностика лейкоза со смешанным фенотипом	
Миелоидная линия	МПО (проточная цитометрия, иммуногистохимия или цитохимия) или моноцитарная дифференцировка (как минимум 2 из следующих: неспецифическая эстераза по данным цитохимии, CD11c, CD14, CD64, лизоцим) или как минимум два миелоидных маркера, т. е. CD177, CD33, CD13
Т-линия	яркий цитоплазматический CD3 (с антителами к ε-цепи CD3) или поверхностный CD3
В-линия g	яркий CD19 с по крайней мере одним из следующих ярко выраженных: цитоплазматический CD79a, сCD22 или CD10, или слабый CD19 с по крайней мере двумя из следующих ярко выраженных: CD79a, сCD22 или CD10
Основные маркеры МОБ	
	CD34, CD117, CD45, CD33, CD13, CD56, CD7, HLA-DR Если моноцитарные: CD64, CD11b, CD4 (дополнительно)

Пересмотренная шкала EGIL для бифенотипических острых лейкозов.

Баллы	В-линейные	Т-линейные	Миелоидная линия
2	CD79a	CD3 (cyt/m)	Anti-MPO
	cytIgM	Anti-TCR α/β	Anti-Lysocyme
	cytCD22	Anti-TCR γ/δ	
1	CD19	CD2	CD13
	CD10	CD5	CD33
	CD20	CD8	CDw65
		CD10	CD117
0,5	TdT	TdT	CD14

	CD24	CD7	CD15
		CD1a	CD64

Для установления диагноза бифенотипического лейкоза необходимо не менее 2 баллов по двум линиям

– стандартное цитогенетическое исследование и исследование методом FISH позволяет выявить маркеры благоприятного прогноза (t(8;21)/RUNX1/AML1; inv(16)/CBFB/MYH11) и прогностически неблагоприятные маркеры (моносомальный кариотип, t(9;11)/MLL, комплексные хромосомные абберации и др.) в связи с чем, должно проводиться всем пациентам до начала химиотерапии. Около 50% пациентов имеют те или иные цитогенетические аномалии. [16]

• молекулярно-генетическое исследование выявляет генетические аномалии, такие как FLT3, NPM1, KIT, CEBPA, MLL имеющие прогностическое значение и позволяющие проводить мониторинг минимальной остаточной болезни. [17]

Цитогенетические маркеры необходимо определять в течение первых 5 – 7 дней от момента установления диагноза. Генетические мутации NPM1 и FLT3 необходимо определять в течение 48 – 72 часов (как минимум, у пациентов, являющихся кандидатами для проведения интенсивной химиотерапии и ТКМ), и другие генетические маркеры – в течение первого индукционного цикла. [18]

Рекомендуется всем пациентам при первичной диагностике ОЛ, а также при обследовании по поводу диагностированного рецидива ОМЛ, в случае выявления при стандартном цитогенетическом исследовании костного мозга или FISH- исследовании транслокации t(8;21) или инверсии 16, выполнить молекулярно-генетические исследования мутаций в гене RUNX1-RUNX1T1 или в гене CBFB-MYH11 методом ПЦР. Всем пациентам при первичной диагностике, а также в момент рецидива ОМЛ или констатации рефрактерного течения заболевания необходимо определение мутаций в гене FLT3 методом ПЦР или секвенирования. Перечисленные исследования выполняются на аспирате костного мозга для стратификации пациентов по группам риска и определения тактики лечения, а также в целях выявления маркера для мониторинга динамики опухолевого клона на фоне терапии. В случае невозможности забора образца костного мозга допускается определение мутаций в гене FLT3 на материале периферической крови пациента

– Скрининг генных мутаций для определения тактики терапии

– FLT3, IDH1, IDH2 NPM1 CEBPA, DDX41, TP53; ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2

Комментарий: качественное определение наличия мутаций в гене FLT3 необходимо проводить как при постановке диагноза ОМЛ, так и при констатации рефрактерности к предыдущему лечению или при развитии рецидива, т.к. в ходе течения заболевания статус мутации может меняться.

- Скрининг генных перестроек
- *PML::RARA, CBFB::MYH11, RUNX1::RUNX1T1, KMT2A реанжировки, BCR::ABL1, и др. (если доступны)*
- *Дополнительные гены, рекомендуемые для тестирования*
- *ANKRD26, BCORL1, BRAF, CBL, CSF3R, DNMT3A, ETV6, GATA2, JAK2, KIT, KRAS, NRAS, NF1, PHF6, PPM1D, PTPN11, RAD21, SETBP1, TET2, WT1*
- Если в лечебном учреждении определение данных молекулярных аномалий невозможно, необходимо сохранить материал исходного диагностического образца для возможного его молекулярного анализа в другой лаборатории после получения полных цитогенетических данных.

Инструментальные исследования:

- **УЗИ органов брюшной полости** – выявление увеличения размеров печени, селезенки;
- **КТ грудного сегмента** – выявление инфильтративных изменений легочной ткани;
- **ЭКГ** – выявление нарушения проводимости импульсов в сердечной мышце;
- **ЭхоКГ** – оценка функционального состояния сердечной мышцы;
- **ФГДС** – оценка состояния слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, обнаружение источника кровотечения;
- **Бронхоскопия** – оценка состояния слизистой оболочки трахеи, бронхов, обнаружение источника кровотечения

Показания для консультации специалистов: по показаниям.

2.2 Диагностический алгоритм:



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [14, 19]:

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Миелодиспластический синдром с избытком бластов	Цитопения в ОАК Количество бластов в ОАК до 19%	Цитологическое исследование костного мозга ИФТ костного мозга на проточном цитофлюориметре (панель острых лейкозов) Гистологическое исследование костного мозга	Количество бластов в костном мозге 5-19%, то есть не превышает 20% Дисмиелопоэз
Хронический миелолейкоз в фазе акселерации/бластного криза	Уровень лейкоцитов $> 10 \times 10^9/\text{л}$ Бластные клетки в периферической крови или костном мозге	Цитологическое Цитогенетическое исследование костного мозга Исследование костного мозга методом FISH (t(9;22) BCR/ABL)	Наличие всех переходных форм гранулоцитарного ряда Отсутствует «лейкемический» провал Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево до бластов Костный мозг гиперклеточный, гиперплазия эритроидного ростка Увеличение количества лейкоцитов, размеров селезенки несмотря на проводимую терапию Выявляется t(9;22) и/или химерный ген BCR/ABL
Хронические миелопролиферативные заболевания	Лейкоцитоз (количество лейкоцитов $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$) Пальпируемая спленомегалия Повышение уровня ЛДГ	Цитологическое исследование костного мозга Гистологическое исследование костного мозга Молекулярно-генетическое исследование периферической крови Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга	Пролиферация и атипия мегакариоцитов, сочетающаяся с ретикулиновым /или коллагеновым фиброзом костного мозга; при отсутствии выраженного ретикулинового фиброза – повышенная клеточность костного мозга с пролиферацией клеток гранулоцитарного ряда и угнетением эритропоэза Дисплазия в 1 или более миелоидных ростках Наличие мутаций JAK2, CALR или MPL
Бифенотипический острый лейкоз	Смешанный иммунофенотип популяции бластных клеток Коэкспрессия лимфоидных	Цитологическое исследование костного мозга ИФТ костного мозга на проточном цитофлюориметре (панель	Оценка баллов по шкале ВОЗ, Европейской группы иммунологической характеристики лейкоemий (EGIL).

	маркеров	острых лейкозов)	
--	----------	------------------	--

Критерии диагностики острых лейкозов со смешанным фенотипом в соответствии с классификацией ВОЗ [20]

Миелоидная линия МРО (проточная цитометрия, иммуногистохимия*, цитохимия) или моноцитоидная дифференцировка (по крайней мере 2 из перечисленных: α-нафтилацетатэстераза, ингибируемая натрия фторидом, CD11c, CD14, CD64, лизоцим)
Т-лимфоидная линия Цитоплазматический CD3 (цитофлуориметрически с помощью антитела к ε-цепи CD3; иммуногистохимически (для исследования материала трепанобиопсии костного мозга) с помощью неспецифического поликлонального анти-CD3) или поверхностный CD3 (редко используется для диагностики острого лейкоза смешанного фенотипа)
В-лимфоидная линия Яркая экспрессия CD19 + один из следующих маркеров: CD79a, cytCD22, CD10; или слабая экспрессия CD19 + яркая экспрессия по крайней мере двух из перечисленных маркеров: CD79a, cytCD22, CD10

Дополнительные исследования

- Исследование спинномозговой жидкости у пациентов с клиническими симптомами поражения ЦНС, при лейкоцитозе более $30 \times 10^9/\text{л}$
- Гистологическое исследование биоптата (гребень подвздошной кости) – при получении «сухих» пунктатов
- КТ и/или ЯМРТ грудного сегмента, брюшного сегмента, головы, малого таза (по показаниям) - оценка размеров, структуры инфильтрированных органов, наличие образований и свободной жидкости
- Биохимический анализ крови (глюкоза, натрий, калий, кальций, креатинин, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, билирубина, мочевины, общий белок, мочевая кислота, креатинин).
- Коагуляционные тесты: протромбиновое время, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время.)
- ПЦР на вирусные инфекции (вирусные гепатиты, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, вирус Varicella/Zoster) ВИЧ

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [9,21-26] :

- I этап: для первичных пациентов – выявление заболевания, госпитализация в профильное отделение.

- II этап: для пациентов с установленным диагнозом поддерживающая химиотерапия может проводиться в амбулаторных условиях, контроль показателей общего анализа крови (лейкоформула + тромбоциты) каждые 1 – 3 месяца в течение 2-х лет, затем каждые 3 – 6 месяцев до 5 лет.

3.1 Немедикаментозное лечение

- Режим: общеохранительный
- Диета: стол №15 (общая).

3.2 Медикаментозное лечение:

- **Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):**

<i>Фармакотерапевтическая группа</i>	<i>Международное непатентованное наименование ЛС</i>	<i>Способ применения</i>	<i>Уровень доказательности</i>
Антинеопластические и иммуносупрессивные лекарственные средства	Цитарабин	Курсы: 5+ЦФ 5+6-МП 100 мг/м ² 2 раза в день каждые 12 часов 1-5 дни Внутривенное, подкожное введение	В
	Циклофосфамид	Курс: 5+ЦФ 650 мг/м ² в 1-й день курса Внутривенное введение	В
	Меркаптопурин	60 мг/м ² в день в 1-5 дни Внутрь	В
	*Мидостаурин	50 мг каждые 12 часов Внутрь. 1-28 дней, 4 недели, более 12 циклов.	В
Ингибиторы гипометилирования	Децитабин	20 мг/м ² 1—5-й дни каждые 4 недели Подкожное, внутривенное введение	В
	Азациитидин	300 мг ежедневно 1-14 дней каждые 4 недели Внутрь	В
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Ондансетрон	8–12 мг внутривенное введение 16–24 мг внутрь	С
	Трамадол	50-100мг внутривенное введение 50-100мг внутрь	А
	Аллопуринол	10 мг/кг/сут внутрь	С

**В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.*

NB! Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

после завершения лечения согласно протоколу, пациенты в течение 2х лет получают поддерживающую терапию. При условии сохранения ремиссии заболевания, после окончания поддерживающей терапии, пациенты находятся на динамическом наблюдении и наблюдаются у гематолога по месту жительства в течение 5 лет.

3.5 Индикаторы эффективности лечения [9,21-26]:

Критерии ремиссии [21-23]:

Полная ремиссия (CR).

- Бласты костного мозга $< 5\%$; отсутствие циркулирующих бластов; отсутствие экстрамедуллярного заболевания; абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ (1000/мкл); количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ (100 000/мкл)

Полная ремиссия с неполным восстановлением периферической крови (CRi)

- Все критерии полного ответа, кроме остаточной нейтропении $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ (1000/мкл) или тромбоцитопении $< 100 \times 10^9/\text{л}$ (100 000/мкл)

Нет ответа

- Пациенты, поддающиеся оценке ответа, но не соответствующие критериям ответа, классифицируются как не имеющие ответа. Пациенты, не достигшие ответа, определяются как имеющие рефрактерное заболевание.

Рефрактерность заболевания [9]

Отсутствие CR или CRi, т. е. после 2 курсов интенсивной индукционной терапии (7+3 или интенсивнее).

Рецидив заболевания

- Бласты костного мозга $\geq 5\%$; или повторное появление бластов в крови как минимум в 2 образцах периферической крови с интервалом не менее одной недели; или развитие экстрамедуллярного заболевания.

Минимальная остаточная болезнь [24-26]

Оценка МОБ при ОМЛ используется для установления статуса ремиссии; оценки риска рецидива после ремиссии; определения развития рецидива. В настоящее время двумя наиболее используемыми методами являются МОБ на основе многопараметрической проточной цитометрии (MFC-МОБ) и молекулярная MRD (Mol-МОБ), оцениваемые с помощью qПЦР. [25]

Новые методы исследования — это секвенирование следующего поколения (NGS) и dПЦР. [26]

Метод определения	Мишень	Чувствительность
Многopараметрическая проточная цитометрия (MFC)	Иммунофенотип, ассоциированный с лейкозом (LAIP), или отличный от нормального (DfN)	10^{-3} до 10^{-4}
Количественная ПЦР в реальном времени (RT-qPCR)	<i>NPM1</i> , <i>CBFB::MYH11</i> , <i>RUNX1::RUNX1 T1</i> <i>KMT2A::MLLT3</i> , <i>DEK::NUP214</i> , <i>BCR::ABL1</i> , <i>WT1</i>	10^{-4} до 10^{-5}
Секвенирование следующего поколения (NGS)	Потенциально любая соматическая мутация. Пороговое значение NGS-МОБ для отдельных мутаций не определено; Позитивность NGS-МОБ условно определяется как частота вариантных аллелей $\geq 0,1\%$	10^{-2} до 10^{-4}
Цифровая ПЦР (dПЦР)	Специфические таргетные мутации	10^{-3} до 10^{-4}

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- Проведение курсов химиотерапии, таргетной терапии и иных видов лечения.
- Проведение гаплоидентичной/аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
- Контрольное обследование перед/после гапло/аллоТКМ.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- Впервые выявленный острый лейкоз;
- Соматически тяжелый пациент (ECOG ≥ 3 баллов);
- опухолевая интоксикация, синдром сдавление;
- тяжелой анемический/геморрагический синдром, требующий заместительной терапии;
- полиорганная недостаточность вследствие основного заболевания.
- Фебрильная нейтропения.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [27-32]:

5.1 карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: см. Приложение 1.

Индукция ремиссии [27, 28].

Общепринятым режимом индукции ремиссии у пациентов всех возрастов является схема 7+3 (антрациклины и цитарабин). Альтернативным вариантом является FLAG-IDA (флударабин, цитарабин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и идарубицином). Стандартом также является включение ингибитор киназы мидостаурин в терапии первой линии для пациентов с FLT3-мутантным ОМЛ. Мидостаурин улучшил 4-летнюю ОВ на 7,1%, с 44,3 до 51,4% при использовании в индукции даунорубицин-цитарабин и высокие дозы цитарабина в консолидации у пациентов в возрасте от 18 до 59 лет.

После трёх дней введения антрациклинов и 7 дней введения цитарабина полная ремиссия достигается у 60-80% более молодых пациентов и у 40-60% более пожилых пациентов (60 лет и старше) (УД – А) [29]

Применение даунорубицина в дозе 45 мг/м² в течение 3-х дней ассоциируется с низкой частотой достижения полных ремиссий и более высокой частотой рецидивов вводимого в режиме одного цикла индукции. [30, 31] У пациентов в возрасте 60-65 лет повышение дозы даунорубицина до 90 мг/м² сопровождается повышением вероятности достижения ремиссии после первого курса, но не влияет на общую выживаемость. [30, 32]

Имеющиеся в настоящее время доказательства позволяют рекомендовать даунорубицин для проведения индукции в режиме «7+3» в дозе не ниже 60 мг/м² (УД – А).

Показатели достижения полной ремиссии при применении идарубицина в дозе 12мг/м² в течение 3 дней, находятся в диапазоне 60-70% у пациентов в возрасте моложе 50 лет. Как высокая доза даунорубицина, так и идарубицина приводит к 5-летней выживаемости от 40% до 50%. [33]

Для более пожилых пациентов (старше 60 лет) с плохим соматическим статусом, которым не может быть выполнена интенсивная терапия, выбор средств альтернативной терапии достаточно ограничен и включает паллиативную помощь, терапию низкой интенсивности, или клинические исследования с применением новых препаратов. К терапии низкой интенсивности относятся малые дозы Ara-C или гипометилирующие препараты. Малые дозы цитарабина обычно хорошо переносятся и приводит к полной ремиссии в 15–25% случаев, хотя общая непродолжительная выживаемость (медиана 5–6 месяцев) считается неудовлетворительным результатом. Лечение гипометилирующими препаратами увеличивает общую выживаемость при применении децитабина по сравнению с низкодозным цитарабином (7.7 против 5.0 месяцев). [34] Азациитидин при сравнении с тремя общепринятыми режимами химиотерапии у пациентов старше 65 лет с количеством бластов более 30% и показал продление выживаемости (медиана выживаемости, 10.4 против 6.5 месяцев). Применение азациитидина может иметь особые преимущества в группе с генетикой неблагоприятного риска. Превосходство азациитидина над общепринятой терапией ранее было

показано при остром миелобластном лейкозе с количеством бластных клеток 20–30%. (УД – А) [34]

Рефрактерные формы заболевания. Первично рефрактерные или резистентные формы ОМЛ, когда не удается достичь полной ремиссии (после 1 – 2 курсов интенсивной индукционной терапии) встречаются в 10% - 40% от общего числа пациентов. В настоящее время не определены высокоэффективные и стандартизованные режимы химиотерапии данных форм ОМЛ. В данных случаях необходимо оценить возможность проведения ТГСК, своевременное проведение HLA-типирования пациента, потенциальных доноров, оценить все характеристические показатели пациента, его возраст, общее состояние, наличие сопутствующих заболеваний, результаты цитогенетического, молекулярно-генетического исследования и предпочтения самого пациента. В качестве режима терапии применяется курс FLA-IDA, HAM. При условии наличия аллогенного донора, определяется стратегия терапии пациента в качестве «моста к трансплантации» с целью достижения ремиссии основного заболевания, так как наиболее значимым фактором перед проведением аллогенной ТГСК является статус заболевания. Достижение полной ремиссии после режима FLAG-IDA в 30 – 50% случаев с возможностью дальнейшего проведения ТГСК по сравнению со стандартными режимами индукции. [35]

Для терапии рефрактерных форм и рецидивов у пациентов с мутациями гена FLT3 рекомендуется использовать ингибитор протеинкиназ *гилтеритиниб (120 мг в сутки в 1 прием) либо в монотерапии, либо в комбинации с цитостатическим воздействием до развития непереносимой токсичности или прогрессирования заболевания. Гилтеритиниб улучшает частоту ответа до 21,1% и медиану общей выживаемости до 9,3 месяцев. 109,150

Комментарий: ответ на лечение может иметь отсроченный характер, то есть при использовании препарата в назначенной дозе до получения клинического ответа может пройти до 6 месяцев. При отсутствии ответа на лечение через 4 недели терапии доза может быть увеличена до 200 мг в сутки в один прием. При достижении второй ремиссии и невозможности проведения ТКМ терапия должна быть продолжена на протяжении 2 х лет. У пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, лечение гилтеритинибом может быть возобновлено после восстановления донорского кроветворения. Прием гилтеритиниба рекомендуется продолжать в течение 2х лет. В случае развития осложнений суточная доза гилтеритиниба может быть снижена с 120 мг до 80 мг или с 200 мг до 120 мг. Прервать лечение гилтеритинибом при появлении связанных с его использованием симптомов токсичности 3 или более степени. При разрешении токсических явлений или улучшении их до степени тяжести 1 возобновить использование препарата в меньшей дозе.

Консолидация ремиссии.

Стратегия постремиссионной терапии включает в себя интенсивную и высокодозную терапию, за которой следуют преимущественно аллогенная или аутологичная трансплантация костного мозга [36].

Режимы консолидации включают в себя монотерапию цитарабином или многокомпонентную химиотерапию, которые приводят к одинаковым результатам.

После достижения полной ремиссии пациентам проводится консолидация с режимами, которые включают цитарабин в средней дозе. Введение до 3-х курсов высокодозного цитарабина (HiDAC; 2000-3000 мг/м²) широко применяется в рутинной клинической практике. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства более высокой эффективности высокодозного цитарабина 3000 мг/м² по сравнению с цитарабином в промежуточной дозе 1000 – 1500 мг/м² в монотерапии или в комбинации с антрациклинами. [37, 39] Также отсутствуют четкие данные о преимуществах усиленной консолидации у пациентов из группы высокого риска, особенно у пожилых пациентов. [38]

Более ранняя алло-ТКМ от совместимого донора, родственного или неродственного, в настоящее время является терапией выбора для пациентов из группы неблагоприятного риска в первой ремиссии. Проведение ТКМ позволяет статистически значимо улучшить долгосрочные результаты (общую и безрецидивную выживаемость).

Именно для пациентов группы высокого риска крайне важно соблюдать рекомендации по HLA-типированию пациента до начала первого индукционного курса, а после достижения первой полной ремиссии - начало поиска потенциальных доноров.

Оптимальными курсами консолидации у пациентов ОМЛ в возрасте моложе 60 лет после 1-2 курсов индукции являются 2 - 4 курса консолидации цитарабином (IDAC). [30, 31] Если по организационным причинам нет возможности выполнить консолидацию проведением курсов IDAC, как дополнительный вариант может рассматриваться выполнение еще двух курсов 7+3 с идарубицином или митоксантроном в индукционных дозах (УД – С).

Для пациентов с неблагоприятным риском в первой ремиссии необходима оценка МОБ для выбора тактики лечения консолидации. Пациенты с предполагаемым риском рецидива, превышающим 35-40%, консолидация с аллогенной ТКМ остается предпочтительным вариантом после ремиссии, сюда относятся также пациенты с ОМЛ неблагоприятного риска или с персистирующей МОБ. [40]

Таким образом, у пациентов из группы высокого и промежуточного риска при отсутствии возможности аллогенной трансплантации ГСК выполняется консолидация не менее, чем двумя курсами. В большинстве случаев, за исключением пациентов молодого возраста с нормальным

кариотипом и без дополнительных молекулярных маркеров плохого прогноза могут использоваться режимы со стандартными дозами. [36]

Проведение постремиссионной терапии у пожилых пациентов определяется индивидуально в зависимости от общего состояния и коморбидного статуса и варьируется от аллогенной трансплантации ГСК с кондиционированием пониженной интенсивности до проведения паллиативной терапии или адекватного ухода без специфического лечения.

Поддерживающая терапия.

Поддерживающая терапия имеет значение у пациентов в возрасте старше 55-60 лет, которые не являются кандидатами на аллоТКМ и получают терапию низкой интенсивности и у пациентов с FLT3 позитивным ОМЛ, получающих терапию мидастаурином в случае, если аллоТКМ по каким-либо причинам не может быть выполнена.

Основной целью поддерживающей терапии является проведение минимально токсичной терапии, способной снизить риск развития рецидива. [42] Пероральный азациитидин рекомендуется в течение 14 дней в 28-дневных циклах после достижения ремиссии для снижения риска рецидива среди пациентов старше 55 лет не кандидатов на аллогенную ТКМ. [43] Пероральный азациитидин продлевает ОВ независимо от статуса МОБ. [44] Пероральный азациитидин одобрен для продолжения лечения пациентов с ОМЛ в первой полной ремиссии после интенсивной индукционной химиотерапии, которым невозможно проведение интенсивной терапии, в том числе аллогенной ТКМ.

Пациенты, получавшие мидостаурин во время индукции и консолидации, могут продолжать прием этих препаратов в соответствии с фазой 3. [45]

Поддерживающая терапия		
5+ЦФ	Цитарабин	100 мг/м ² 2 раза в день каждые 12 часов п/к или в/в 1-5 дни курса
	Циклофосфамид	650 мг/м ² в день в/в инфузия в течение 1 часа на 400 мл физ.раствора в 1-й день курса
5+6-МП	Цитарабин	100 мг/м ² 2 раза в день каждые 12 часов п/к или в/в 1-5 дни курса
	6-меркаптопурин	60 мг/м ² в день внутрь в 1-5 дни
6-меркаптопурин	6-меркаптопурин	50 мг/м ² в день, принимать внутрь под контролем ОАК, до двух лет
С FLT3 мутацией	Мидостаурин	50 мг каждые 12 час внутрь, 1-28 дней, 4 недели, более 12 циклов.
Мутации не относящиеся к FLT3	Азациитидин	300 мг внутрь ежедневно 1-14 дней каждые 4 нед, до прогрессии заболевания
Число лейкоцитов	Число тромбоцитов	Доза 6-МП
более 2,0x10 ⁹ /л	более 100x10 ⁹ /л	100% дозы

от $1,0 \times 10^9/\text{л}$	от $50 \times 10^9/\text{л}$	50% от дозы
до $2,0 \times 10^9/\text{л}$	до $100 \times 10^9/\text{л}$	
менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$	менее $50 \times 10^9/\text{л}$	0%

Пациенты, не подходящие для интенсивной терапии.

Существенный прогресс достигнут в лечении пациентов, признанных непригодными для интенсивной химиотерапии (пожилые или неподходящие для интенсивной терапии пациенты с ОМЛ). [46] По сравнению с одним азациитидином добавление ингибитора BCL2 венетоклакс улучшает клинический ответ. [47, 48] Для пациентов, которые не могут получать гипометилирующие агенты (HMA), низкие дозы цитарабина (LDC) в сочетании с венетоклаксом представляют собой альтернативный вариант лечения. У пациентов, получающих комбинированную терапию на основе гипометилирующих агентов с венетоклаксом, ответ следует оценить в начале первого цикла (на 14-21 день) и необходимости перенести или изменить дозировку при стойкой цитопении в костном мозге. Вторая оценка обычно проводится после 3 циклов, а затем повторять каждые 3 цикла для пациентов в стадии ремиссии. [49]

Рецидив или рефрактерность.

Повторное молекулярное исследование очень важно при рецидиве для определения таргетных вариантов терапии. Пациенты, не достигшие ремиссии после 2 циклов индукции (включая не менее 1 цикла средние дозы цитарабина) определяются как первичный рефрактерный ОМЛ. Пациенты должны быть рассмотрены для аллогенной ТКМ. Факторы, связанные со снижением выживаемости при рецидиве ОМЛ, включают: более короткий период безрецидивной выживаемости (менее 6-12 месяцев), неблагоприятный кариотип риска при постановке диагноза, пожилой возраст (> 45-55 лет) или предшествующую ТКМ. Если проведение ТКМ не рассматривается (например, у пожилых пациентов), целесообразным контролем заболевания является использование неинтенсивного варианта, такого как гипометилирующие агенты в комбинации с венетоклаксом или без него. [53]

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

ОМЛ является наиболее частым показанием для проведения аллогенной ТГСК, частота которой ежегодно в мире увеличивается на 10% [54, 55]. Немиелоаблативные режимы кондиционирования или режимы кондиционирования со сниженной токсичностью (RIC) позволяют проводить аллогенную ТГСК пациентам в старшей возрастной группе. Тем не менее, только небольшому количеству пациентов с ОМЛ проводится ТГСК по причине более пожилого возраста пациентов, наличия сопутствующих заболеваний, токсичности предшествующей терапии, невозможности

достижения полной ремиссии, раннего развития рецидива или рефрактерной формы лейкоза [56, 57]. Принятие решения по поводу проведения трансплантации зависит от оценки соотношения риска и пользы (например, соотношение риска смерти или осложнений, не связанных с рецидивом, к снижению риска рецидива), основанной на цитогенетических и молекулярно-генетических критериях заболевания, а также на соматическом статусе пациента, донора и других факторах предстоящей трансплантации. При остром миелобластном лейкозе с генетикой благоприятного риска проведение ТГСК в первой ремиссии не показано [58]. Как правило, ТГСК рекомендуется проводить, когда риск рецидива в случае не проведения ТГСК превышает 35 – 40%. В группе пациентов с генетикой неблагоприятного риска считается общепринятым, что трансплантацию необходимо проводить сразу после достижения полной ремиссии. [59]

Для пациентов с персистирующей МОБ или с ранним появлением МОБ необходимо проведение терапии спасения с последующей ТГСК до развития гематологического рецидива. [60].

Прогноз у пациентов с морфологическим рецидивом в течение первых 12 месяцев после ТКМ плохой, хотя быстрое снижение иммуносупрессии или инфузия донорских лимфоцитов может помочь пациентам с ранним молекулярным или цитогенетическим рецидивом. Азациитидин с инфузией донорскими лимфоцитами или без них и режимы спасения на основе венетоклакса могут достичь ремиссии у небольшой части пациентов с меньшей токсичностью в сравнении с интенсивной химиотерапией. При достижении второй ПР рекомендуется рассмотреть инфузию донорских лимфоцитов или вторую аллогенную ТКМ. [61]

Терапевтическая тактика в ходе проведения индукционного лечения.

Первым курсом индукции должно быть 7-дневное введение цитарабина в дозе 100-200 мг/м² либо 2 раза в сутки как короткая инфузия либо в виде непрерывной в/в инфузии в сочетании с 3-дневным введением антрациклинов (даунорубицина в дозе как минимум 60 мг/м² или идарубицина или митоксантрона в дозе 12 мг/м²). Схема “7 + 3” в настоящее время является стандартом индукционной терапии. До начала терапии необходимо определить, может ли быть выполнена пациентам интенсивная индукционная химиотерапия. Несмотря на то, что оценка риска смертности, обусловленной интенсивной химиотерапией (TRM), наиболее актуальна для более пожилых пациентов (обычно старше 65 лет), однако возраст не должен быть решающим определителем при выборе интенсивности терапии [62]. Если после первой индукции на 14 или 21 день курса констатирована ремиссия, существует несколько подходов к постремиссионной терапии ОМЛ: выполнение ТКМ, традиционная консолидационная ХТ. Трансплантация аллогенного костного мозга или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТКМ/алло-ТГСК) в

постремиссионной терапии ассоциирована с самым низким риском развития рецидива. Если ремиссия не достигнута, то пациент ведется по программе «двойной индукции».

Снижение доз препаратов производят:

- при почечной недостаточности;
- при печеночной недостаточности.

Коррекция дозы препаратов при почечной недостаточности	
Даунорубин (Daunomycin)	Если креатинин >262,2 мкмоль/л, доза снижается на 50%
Идарубин (Idarubicin)	Если креатинин 106—177 мкмоль/л, доза снижается на 50% Если креатинин >177 мкмоль/л, не использовать

Коррекция дозы препаратов при печеночной недостаточности	
Цитарабин (Ara-C)	Если билирубин 26,65 мкмоль/л-51,3 мкмоль/л, доза снижается на 25%; Если билирубин >51,3 мкмоль/л, доза снижается на 50%
Даунорубин (Daunomycin)	Если билирубин 26,65 мкмоль/л-51,3 мкмоль/л, доза снижается на 25%; Если билирубин 51,01 мкмоль/л-85,5 мкмоль/л, доза снижается на 50%; Если билирубин >85,5 мкмоль/л, продолжать не рекомендуется
Идарубин (Idarubicin)	Если билирубин 26,65 мкмоль/л-51,3 мкмоль/л, доза снижается на 25%; Если билирубин 51,01 мкмоль/л-85,5 мкмоль/л, доза снижается на 50%; Если билирубин >85,5 мкмоль/л, продолжать не рекомендуется

Нарушения со стороны почек и печени необходимо принимать во внимание не изолированно, а в контексте с другими сопутствующими заболеваниями, при необходимости для снижения доз препаратов, но данные нарушения в чистом виде не должны считаться причиной отнесения пациентов к группе, которой не может быть выполнена интенсивная индукционная терапия. После завершения первого курса химиотерапии необходимо выполнение программы сопроводительной терапии.

У пациентов с ОМЛ с экспрессией FLT-3 добавление к программе лечения препаратов FLT3-ингибиторов (ингибиторов протеинкиназы) *мидостаурина или сорафениба**.

Режим дозирования мидостаурина: 50 мг 2 раза в день внутрь 8-21-й дни курса одновременно с индукционной терапией «7 + 3» и 4 консолидирующими курсами цитарабином** в высоких дозах с последующей поддерживающей терапией мидостаурином 50 мг 2 раза в день в течение 1 года.

Режим дозирования сорафениба** у молодых пациентов: 400 мг 2 раза в день внутрь 1019-й дни каждого индукционного курса; далее 400 мг 2 раза в день, начиная с 8-го дня каждого курса консолидации, далее

поддерживающая терапия сорафенибом** 400 мг 2 раза в день в течение 1 года.

Режим дозирования сорафениба** у пожилых пациентов: 400 мг 2 раза в день внутрь 17-й дни каждого индукционного курса; далее 400 мг 2 раза в день внутрь 128-й дни два 28-дневных курса одновременно с 2 курсами консолидации средними дозами цитарабина** (2 г/м²/сутки, 1-й и 5-й дни 28-дневного курса), далее поддерживающая терапия сорафенибом 400 мг 2 раза в день внутрь в течение года.

Первая контрольная пункция костного мозга выполняется на 14 – 21 день от начала терапии первого индукционного курса (но не позже 21 дня) независимо от показателей периферической крови.

Ремиссия констатируется при наличии в пунктате костного мозга 5% и менее бластных клеток (при подсчете не менее чем на 200 клеток) при количестве нейтрофилов в периферической крови более $1,5 \times 10^9/\text{л}$, при количестве тромбоцитов более или равном $100 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкемического роста.

Если при исследовании костного мозга на 14 – 21 день после начала терапии, констатируется выраженная остаточная болезнь без гипоплазии костного мозга (гипоплазия определяется, когда количество клеток <10% -20% и остаточных бластов <5% -10%) или значительная циторедукция с низким % остаточных бластов, то можно повторить второй цикл такого же индукционного режима. При сомнительном результате, необходимо повторить пункцию костного мозга за 5-7 дней до начала следующей терапии. В случае констатирования гипоплазии - дождаться восстановления костного мозга – повторить пункцию костного мозга через 7-14 дней.

Исключение: начало курса откладывается при некупирующихся инфекционных осложнениях (пневмонии, инвазивного аспергиллеза, диссеминированного кандидоза, сепсиса и т.д.), вопрос о пролонгировании перерыва после первой индукции решается индивидуально.

Максимальный срок удлинения межкурсового интервала после 7+3 в отсутствии бластоза составляет 35 дней. Обязательно выполняется вторая контрольная пункция уже после восстановления показателей.

Если цитопения после первого индукционного курса очень глубокая – число лейкоцитов $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и менее сохраняется к 35 дню после курса, то рекомендуется выполнить повторную пункцию костного мозга с подсчетом миелограммы, оценить вероятность инфицирования вирусами (периферическая кровь и костный мозг на маркеры вирусов гепатитов, группы герпеса), выполнить трепанобиопсию (при возможности, следует выполнить и иммуногистохимическое исследование антигенов вирусов семейства герпеса и вирусов гепатитов в трепанобиоптате).

Если в трепанобиоптате на фоне глубокой цитопении продолжительностью более 35 дней выявляется нормоклеточный или гиперклеточный костный мозг независимо от процента бластных клеток в пунктате, то пациентам может быть начат второй курс индукции. Если в трепанобиоптате определяется значительная аплазия при отсутствии увеличенного процента бластных клеток в пунктате, то рекомендуется еще на неделю (+42 день после курса) отложить начало курса консолидации.

До начала второго курса индукции производят перерасчет доз цитостатических препаратов, поскольку высока вероятность того, что после первого курса вес пациента уменьшился, и общая поверхность тела изменилась.

Этот курс требует такого же выполнения алгоритмов сопроводительной терапии, что и первый индукционный (антиэметическая терапия, заместительная терапия компонентами крови, антибиотическая терапия при развитии инфекционных осложнений).

Если у пациента после второго курса индукции на 14 или 21 день в контрольном пунктате костного мозга определяется более 5% бластных клеток то констатируется резистентная форма острого лейкоза, и пациент переводится на протоколы лечения рефрактерных ОМЛ.

При установлении диагноза ОМЛ всем пациентов и сибсам **обязательно** проведение HLA-типирования (среднее разрешение).

Терапевтическая тактика в ходе проведения консолидирующего лечения.

Обычный срок начала первого курса консолидации - 28-35 день второго курса индукции, максимальный - 42 дня. Максимальный срок определяется лишь наличием тяжелых инфекционных осложнений, не купированных в течение послекурсового периода.

Всем пациентам независимо от возраста целесообразно исследовать функциональное состояние сердечной мышцы (перед курсами консолидации и ТКМ обязательно). При обнаружении значительного снижения сократительной способности миокарда (фракция выброса менее 40%) или повышения концентрации предсердного натрий уретического пептида более 100 нг/мл целесообразна консультация кардиолога и выбор курсов без антрациклинов.

Современные антрациклины, применяемые в терапии ОМЛ, характеризуются различным диапазоном кумулятивных доз, приводящих к развитию кардиотоксичности:

Антрациклины	Кумулятивная доза	Однократная доза
Даунорубицин	450 мг/м ²	60 -90 мг/м ²
Идарубицин	150 мг/м ²	12 мг/м ²
Митоксантрон	140 мг/м ²	12 мг/м ²

Для проведения консолидации рекомендуются режимы, не содержащие антрациклины. Это связано с развитием токсических реакций, обусловленных миелотоксичностью, при применении антрациклинов в режимах консолидации [43].

Дозы цитостатических препаратов в курсах консолидации, включающих промежуточные дозы цитарабина, назначают соответственно площади поверхности тела пациента, определенной перед каждым курсом. [63]

Инфузия цитарабина при проведении курсов IDAC должна осуществляться в течение 3 часов. При избыточно коротком введении (до 1 часа) и очень длительном (круглосуточно) возможно развитие легочного дистресс-синдрома, связанного цитарабиновой эндотелиопатией. Премедикация перед введением цитарабина в высоких дозах проводится дексаметазоном 4-8 мг в/в или метилпреднизолоном в перерасчете на дексаметазон. За 12 часов до начала курса IDAC пациенту назначаются глазные капли с кортикостеридами и проводится все 5 дней курса + первый день перерыва. Сопроводительная терапия осуществляется по тем же принципам, как и в период индукционного лечения.

Контрольную пункцию костного мозга после каждого курса консолидации производят:

1. После курса «IDAC» – на 28 день;
2. После других программ ПХТ – на 21 день.

Если после программ консолидации показатели периферической крови не восстанавливаются к 35 дню, то необходимо выполнить тот же алгоритм обследования пациента с цитопенией, который описан для индукционного курса.

Если пациент был отнесен к группе низкого риска, но после первого курса индукции, проведенного в полных дозах ремиссии не достигнуто, то пациента относят к группе высокого риска.

В дополнение к исходным факторам риска, оценка МОБ при ПР рекомендуется для пациентов с неблагоприятным риском в первой ремиссии для обоснования выбора консолидирующей терапии. Для пациентов с оценочным риском рецидива, превышающим 35-40%, консолидация с аллогенной НСТ остается предпочтительным вариантом после ремиссии. [64] К ним относятся пациенты с ОМЛ с неблагоприятным риском или болезнью без неблагоприятного риска с персистенцией МОБ. [36]

Дальнейшее ведение.

Перерывы в терапии допустимы только в случаях инфекционных осложнений, в том числе фебрильной нейтропении, в случае отсутствия эффекта от стартовой антибактериальной терапии. Лейкопения (агранулоцитоз) и/или тромбоцитопения сами по себе не являются достаточным основанием для прерывания химиотерапии в периоде индукции. Если число лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, но отсутствуют инфекционные осложнения – терапия не прекращается.

Вакцинация против вирусных инфекций гриппа [65] и COVID-19 рекомендуется всем пациентам для снижения риска тяжелых инфекций. Использование факторов роста обычно не рекомендуется, исключение только у отдельных пациентов (например, в случае тяжелых инфекций) или в определенных условиях лечения (например, для уменьшения времени гематологического восстановления в циклах консолидации). [66]

Новые агенты: тактика при нежелательных явлениях [47]

<i>Агент</i>	<i>НЯ, требующее особого внимания</i>	<i>Дальнейшая тактика</i>
Мидостаурин	Удлинение QT (10%)	Прерывание/снижение дозы, коррекция сопутствующего лечения, дополнительный контроль ЭКГ
Гилтеритиниб	Повышение уровня трансаминаз (81%) Удлинение QT (9%) Синдром обратимой энцефалопатии (1%)	Прерывание/снижение дозы (при степени ≥ 3) снижение дозы с 120 мг до 80 мг или с 200 мг до 120 мг в случае развития осложнений При разрешении токсических явлений или улучшении их до степени тяжести 1 возобновить использование препарата в меньшей дозе.
Ивосидениб	Дифференциальный синдром (25% моно, 17% в сочетании с азацитидин) Удлинение QT (21% моно, 26% комбинация с азацитидином)	дексаметазон, гидроксимочевина при сопутствующем лейкоцитозе, Прерывание/снижение дозы коррекция сопутствующего лечения
Эназидениб	Дифференциальный синдром (14% моно, 10% в сочетании с азацитидин) Повышение билирубина (81%)	Дексаметазон, гидроксимочевина при сопутствующем лейкоцитозе, Прерывание/снижение дозы
Венетоклакс	Нейтропения Тромбоцитопения	Ранняя оценка ответа, например, на 14-21 день цикла 1, если количество бластов в костном мозге $< 5\%$, отмена венетоклакса на срок до 14 дней для восстановления. Если нейтропения не проходит через 7 дней после прекращения приема венетоклакса, добавление Г-КСФ может ускорить восстановление.

	Синдром лизиса опухоли Взаимодействие с ингибиторами CYP3A	Последующие циклы: азацитидин 75 мг/м² п /к/в/в 1-7 дней (или 1-5 + 8-9 дней) или децитабин 20 мг/м² в/в 1-5 дней плюс венетоклакс 400 мг 1 р/сут, или низкие дозы цитарабина 20 мг/м² п /к d1–10 плюс венетоклакс 600 мг один раз в день каждые 4 недели до прогрессирования. Отсроченное восстановление или рецидивирующая нейтропения/тромбоцитопения 4-й степени, возникающая при лечении и продолжающаяся ≥ 7 дней, требуют сокращения продолжительности введения венетоклакса (с 28 до 21 или 14 дней или даже меньше) и/или снижения дозы азацитидина, децитабина, или низкие дозы цитарабина, если тяжелая гипоплазия костного мозга. Увеличение дозы в цикле 1; рекомендуется гидратация, профилактическое использование препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты, тщательный мониторинг электролитов и снижение лейкоцитов до $< 25 \times 10^9/\text{л}$ ($< 25\ 000/\text{мкл}$). • Умеренные ингибиторы CYP3A (например, ципрофлоксацин): уменьшите дозу венетоклакса не менее чем на 50%; фаза нарастания: 50 мг на 1-й день, 100 мг на 2-й день, 200 мг внутрь QD начиная с 3-го дня • Сильные ингибиторы CYP3A (например, позаконазол): фаза нарастания: 10 мг на 1-й день, 20 мг на 2-й день, 50 мг на 3-й день, 100 мг (или менее $\ddagger$) 207 QD PO начиная с 4 дня.
СС-486/пероральный азацитидин	Нейтропения (44%) Тромбоцитопения (33%) Тошнота (65%), рвота (60%), диарея (50%)	Прерывание/снижение дозы, миелоидные факторы роста Профилактические противорвотные средства

Особенности лечения у беременных.

При диагностике острого лейкоза в первый триместр беременности до начала химиотерапии рекомендуется обсудить вопрос о прерывании беременности. Химиотерапия в первом триместре беременности имеет 10-20% риск развития тяжелых аномалий развития [67]. Необходимо обсудить с пациентом все аргументы за и против искусственного прерывания беременности (УД - ПС). Химиотерапию у беременных рекомендуется начинать не раньше второго триместра (после 14-15 недель гестации), когда завершается формирование гемоплацентарного барьера [68]. Диагностика ОМЛ, начиная со II триместра и до 34 недель беременности, является

показанием к проведению индукционной ХТ в полных дозах. Данная тактика направлена на наиболее быстрое достижение полной ремиссии ОЛ, так как родоразрешение, при возможности, должно выполняться на фоне ремиссии ОМЛ вне цитопении, что позволит сделать необходимый для восстановления после родов интервал между курсами цитостатической терапии как минимум 2-3 недели. При применении любых лекарственных препаратов во время беременности необходимо всегда оценивать соотношение риска и пользы (УД - IC). Препараты в высоких дозах, идарубицин, даунорубицин и липосомальный доксорубицин могут проникать через гемоплацентарный барьер и оказывать токсическое влияние на плод, в том числе влиять на функцию миокарда. При выборе антрациклиновых антибиотиков предпочтение скорее должно отдаваться даунорубицину, нежели идарубицину, учитывая его большую липофильность, облегчающую его трансплацентарный транспорт. Кроме того, идарубицин обладает и большей аффинностью к ДНК. В качестве индукционной химиотерапии предпочтительна стандартная комбинация даунорубицина и цитарабина (УД - IB). Расчет доз препаратов должен проводиться на основании фактической массы тела с учетом изменений массы тела во время беременности (УД - IC). При проведении сопроводительной терапии у беременных необходимо исключить использование фторхинолонов (риск развития артропатии, нарушение остеогенеза), тетрациклинов, сульфаниламидов (дефекты нервной трубки, мальформация сердца) (УД - IB). Необходимости аборта в поздние сроки беременности (16—28 нед) нет, риск выполнения этой процедуры (малое кесарево сечение, искусственные роды) превышает риск проведения химиотерапии: вероятность массивного кровотечения, наличие очага инфекции, затягивание начала индукционного курса, возможность гибели плода. При выявлении ОМЛ на сроке беременности более 34 недель целесообразно выполнить родоразрешение с последующим проведением индукционной ПХТ (УД - IC). Терапевтическая тактика при ОМЛ определяется необходимостью в срочном начале лечения после оценки гематологического статуса, прогнозом заболевания, риском химиотерапии для плода, риском прерывания беременности или её сохранения. Современные методы лечения позволяют женщинам во время беременности проходить химиотерапию и рожать абсолютно здоровых детей. Шансы на успешное лечение и выживаемость, абсолютно такие же, как и у всех остальных пациентов. Беременность не влияет на исход болезни, если лечение проводится в полной мере и вовремя [69].

Трансфузионная поддержка.

Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения.

Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов.

Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание, прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

Эритроцитарная масса/взвесь:

- Уровень гемоглобина не нужно повышать, пока обычные резервы и компенсационные механизмы достаточны для удовлетворения потребностей тканей в кислороде;
- Существует только одно показание для трансфузий эритроцитсодержащих сред при хронических анемиях – симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, de novo депрессией или элевацией ST);
- Уровень гемоглобина менее 30 г/л является абсолютным показанием для трансфузии эритроцитов;
- При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

☐ Возраст (лет)	☐ Триггерный уровень Hb (г/л)
☐ <25	☐ 35-45
☐ 25-50	☐ 40-50
☐ 50-70	☐ 55
☐ >70	☐ 60

Концентрат тромбоцитов:

- При снижении уровня тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ или появлении геморрагических высыпаний на коже (петехии, синячки) проводится профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов;
- Профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов у пациентов с лихорадкой, пациентам, которым планируется инвазивное вмешательство может проводиться при более высоком уровне – $20 \times 10^9/\text{л}$;
- При наличии геморрагического синдрома петехиально-пятнистого типа (носовые, десневые кровотечения, мено-, метроррагии, кровотечения других локализаций) трансфузия концентрата тромбоцитов проводится с лечебной целью.

Свежезамороженная плазма:

- Трансфузии СЗП проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств;

- Пациенты с МНО ≥ 2.0 (при нейрохирургических вмешательствах ≥ 1.5) рассматриваются как кандидаты для трансфузии СЗП при планировании инвазивных процедур. При плановых вмешательствах возможно назначение не менее, чем за 3 дня до вмешательства фитоменадиона не менее 30 мг/сут внутривенно или внутрь.

5.2 Немедикаментозное лечение:

- Режим:** общеохранительный
- Диета:** стол №15 (общая).
- Лучевая терапия.** Если вследствие осложнений или технических трудностей не представляется возможным провести полную программу профилактики нейтролейкемии интратекальными введениями цитостатических препаратов, то пациентам рекомендуется выполнить краниальное облучение в дозе 24 Гр.

5.3 Медикаментозное лечение:

Пациенты, которым не может быть выполнена интенсивная химиотерапия, пациенты старше 60 лет, и с плохим соматическим статусом (ECOG ≥ 3)	
Азациитидин или децитабин decitabine ± венетоклакс	Азациитидин 75 мг/м ² п/к/в/в 1-7 дней (альтернативно 1-5 дней + 8-9 дней) или децитабин 20 мг/м ² в/в 1-5 дней; венетоклакс увеличение дозы: 100 мг д1, 200 мг д2, 400 мг перорально QD д3-28
Малые дозы Ara-C+ венетоклакс	Цитарабин 20 мг/м ² подкожно ежедневно, 1-10 день; увеличение дозы венетоклакса: 100 мг д1, 200 мг д2, 400 мг д3, 600 мг д4-28 перорально
Паллиативная терапия	Для пациентов не являющихся кандидатами на интенсивную химиотерапию, включая гидроксикарбамид.

Программы индукционной, консолидирующей терапии (ECOG 0-2; CCI 0-2; <60 лет).

Критерий для интенсивной терапии	Индукция	Консолидация	Поддерживающая ХТ
ОМЛ с FLT3 мутацией	DNR 60 мг/м ² в/в 1-3 дня; или Ida 12 мг/м ² в/в 1-3 дня; и цитарабин 100-200 мг/м ² /сут в/в 1-7 дней; плюс мидостаурин 50 мг каждые 12 ч внутрь 8-21 дней Реиндукция: 2-ой цикл «7+3» или режим высокие дозы цитарабина, плюс мидостаурин, предпочтительнее для пациентов без ответа на 1-ый цикл	3 цикла IDAC 1000-1500 мг/м ² в/в (500-1000 мг/м ² ≥ 60 лет) в течении 3ч каждые 12 часов, 1-3 дня; плюс мидостаурин 50 мг каждые 12 час. во внутрь 8-21 дней (во всех циклах)	Для группы высокого риска, старше 55-60 лет: Мидостаурин 50 мг каждые 12 час внутрь, 1-28 дней, 4 недели, более 12 циклов. 5+ЦФ 5+6-МП 6-МП
Мутации не относящиеся к FLT3	DNR 60 мг/м ² в/в 1-3 дня, Ida 12 мг/м ² в/в 1-3 дня, или Mito 12 мг/м ² в/в 1-3 дня; и цитарабин 100-200	3 цикла IDAC 1000-1500 мг/м ² в/в (500-1000 мг/м ² ≥ 60 лет) в течении 3ч каждые 12	Для группы высокого риска, старше 55-60 лет: Азациитидин 300 мг внутрь ежедневно 1-14

	мг/м2/сут в/в 1-7 дней Реиндукция: 2-ой цикл «7+3» или режим высокие дозы цитарабина, предпочтительнее последнее для пациентов без ответа	ч, 1-3 дня	дней каждые 4 нед, до прогрессии заболевания 5+ЦФ 5+6-МП 6-МП
Режимы терапии «спасения» пациентов, не ответивших на первоначальную индукцию или с рецидивом заболевания, которые являются кандидатами на интенсивную терапию.			
Средние дозы Ага-С (с или без антрациклинов)	Цитарабин 1000–1500 мг/м2 в/в в течение 3 ч каждые 12 ч дд1–3 (500–1000 мг/м2 у пациентов старше 60 лет); с или без даунорубицин 60 мг/м2 в/в 1-3 дня; или идарубицин 8-10 мг/м2 в/в 3-5 дней; или митоксантрон 8-10 мг/м2 в/в 1-3		
FLAG-Ida	Флударабин 30 мг/м2 в/в в течение 30 мин 1-5 дни курса Цитарабин 1500-2000 мг/м2 в/в в течение 3х часов в 1-5 дни курса через 3,5 часа после флударабина G-CSF Филграстим 300 мкг п/к 1 раз в сутки за 12 часов до первого введения цитостатиков Идарубицин 10 мг/м ² в/в в течение 10 минут 1,3,5 дни курса		
MEC	Митоксантрон 8 мг/м2 в/в 1-5 дней; этопозид 100 мг/м2 в/в 1-5 дней; цитарабин 1000 мг/м2 в/в д1-5		
CLAG-M	Кладрибин 5 мг/м2 в/в 1–5 дней; цитарабин 2000 мг/м2 в/в 1-5 дней (начиная через 2 часа после инфузии кладрибина); митоксантрон 10 мг/м2 в/в 1-3 дня; Г-КСФ 300 мг подкожно 0–5 дней		
Гилтеритиниб (с FLT3 мутацией)	Гилтеритиниб 120 мг перорально 1 раз в день 1–28 дней, каждые 4 недели, до прогрессии заболевания		

• **Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):**

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антинепластические и иммуносупрессивные лекарственные средства	Цитарабин	Внутривенное, подкожное введение	А
	Даунорубицин	Внутривенное введение	А
	Идарубицин	Внутривенное введение	А
	Митоксантрон	Внутривенное введение	В
	Венетоклакс	Внутрь	В
	Мидостаурин	Внутрь	В
	Кладрибин	Внутривенное введение	В
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Ондансетрон	Противорвотная терапия с риском развития от умеренного до высокого Внутривенное введение 8–12 мг Внутрь 16–24 мг	С
	Трамадол	Внутривенное введение Внутрь	В

NB! Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

5.4 Хирургическое вмешательство при развитии инфекционных осложнений пациентам могут также проводиться вмешательства, направленные на дренирование/устранение инфекционного очага.

Иссечение анальной трещины (острой/хронической) - по показаниям в рамках профилактики / лечения септических состояний у пациентов с гемобластозами.

Удаление геморроидальных узлов (геморроидэктомия) - по показаниям в рамках профилактики / лечения септических состояний у пациентов с гемобластозами.

Вскрытие парапроктита/инфильтрата - по показаниям в рамках профилактики/лечения септических состояний у пациентов с гемобластозами.

Выведение стомы кишечника - по показаниям (при острой и хронической анальной трещине) в рамках профилактики/лечения септических состояний у пациентов с гемобластозами.

Плевральная пункция - по показаниям при гидротораксе плеврите.
Лапароцентез - по показаниям при асците.

Основным противопоказанием к хирургическим вмешательствам является не купируемый геморрагический синдром

5.5 Дальнейшее ведение см. подпункт 3.4

5.6. Индикаторы эффективности лечения: см. подпункт 3.5

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Кемайкин Вадим Матвеевич – кандидат медицинских наук, гематолог, ТОО «Национальный научный онкологический центр», руководитель отдела онкогематологии и трансплантации костного мозга, главный внештатный гематолог МЗ РК.

2) Клодзинский Антон Анатольевич – кандидат медицинских наук, гематолог, медицинский директор ТОО «Центр гематологии».

3) Тургунова Людмила Геннадьевна – доктор медицинских наук, гематолог, профессор кафедры внутренних болезней №2 НАО «Медицинский университет Караганды».

4) Габбасова Сауле Телембаевна - врач гематолог высшей категории, магистр общественного здравоохранения, член общества онкогематологов РК, член Ассоциации онкологов РК, руководитель центра гематологии с трансплантацией костного мозга КазНИИиОР.

5) Худайбергенова Махира Сейдуалиевна - клинический фармаколог, ТОО «Национальный научный онкологический центр».

6) Рапильбекова Гульмира Курбановна - доктор медицинских наук, профессор. КФ УМС «Национальный научный центр материнства и детства», старший ординатор акушерского отделения №1, врач акушер-гинеколог.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

1) Рамазанова Райгуль Мухамбетовна – доктор медицинских наук, гематолог, профессор кафедры внутренних болезней НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова».

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет и/или при появлении новых методов диагностики и/или лечения с более высоким уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127 (20): 2391–405.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127 (20): 2391–405.
3. Kayser S, Hills RK, Langova R, et al. Characteristics and outcome of patients with acute myeloid leukaemia and t(8;16)(p11;p13): results from an International Collaborative Study. Br J Haematol. 2021; 192 (5):832-842.
4. Fang H, Yabe M, Zhang X, et al. Myelodysplastic syndrome with t(6;9)(p22;q34.1)/DEK-NUP214 better classified as acute myeloid leukemia? A multicenter study of 107 cases. Mod Pathol. 2021;34(6):1143-1152.
5. Montalban-Bravo G, Kanagal-Shamanna R, Sasaki K, et al. NPM1 mutations define a specific subgroup of MDS and MDS/MPN patients with favorable outcomes with intensive chemotherapy. Blood Adv. 2019;3(6):922-933.
6. Patel SS, Ho C, Ptashkin RN, et al. Clinicopathologic and genetic characterization of nonacute NPM1-mutated myeloid neoplasms. Blood Adv. 2019;3(9):1540-1545.
7. Forghieri F, Nasillo V, Paolini A, et al. NPM1-mutated myeloid neoplasms with <20% blasts: a really distinct clinico-pathologic entity? Int J Mol Sci. 2020; 21(23):8975.

8. Foucar K, Anastasi J. Acute myeloid leukemia with recurrent cytogenetic abnormalities. *Am J Clin Pathol*. 2015; 144(1):6-18.
9. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021;138(26): 2753-2767.
10. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al; UK National Cancer Research Institute AML Working Group. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML. *N Engl J Med*. 2016;374(5):422-433.
11. Balsat M, Renneville A, Thomas X, et al. Postinduction minimal residual disease predicts outcome and benefit from allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia with NPM1 mutation: a study by the Acute Leukemia French Association Group. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):185-193.
12. Kapp-Schwoerer S, Weber D, Corbacioglu A, et al. Impact of gemtuzumab ozogamicin on MRD and relapse risk in patients with NPM1-mutated AML: results from the AMLSG 09-09 trial. *Blood*. 2020;136(26):3041-3050.
13. Charles A Schiffer, John Anastasi Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of acute myeloid leukemia. UpToDate.com, Sept 30, 2011.
14. Baer MR, Stewart CC, Dodge RK, et al. High frequency of immunophenotype changes in acute myeloid leukemia at relapse: implications for residual disease detection (Cancer and Leukemia Group B Study 8361). *Blood* 2001; 97:3574.
15. Estey E. High cytogenetic or molecular genetic risk acute myeloid leukemia *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:474-80.
16. Jolanta Woźniak, Joanna Kopeć-Szłęzak *Clinical immunology*.
17. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118:3785.
18. Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041–6051.
19. Büchner T, Schlenk RF, Schaich M, Döhner K, Krah R, Krauter J, Heil G, Krug U, Sauerland MC, Heinecke A, Späth D, Kramer M, Scholl S, Berdel WE, Hiddemann W, Hoelzer D, Hehlmann R, Hasford J, Hoffmann VS, Döhner H, Ehninger G, Ganser A, Niederwieser DW, Pfirrmann M. Acute Myeloid Leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm--combined prospective analysis by the German AML Intergroup. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 10;30(29):3604-10.
20. Borowitz M.J., Bene M.C., Harris N.L. et al. Acute leukemias of ambiguous lineage. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed by S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon: IARC Press, 2008: 150–5.
21. Short NJ, Zhou S, Fu C, et al. Association of measurable residual disease with survival outcomes in patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2020;6(12): 1890-1899.

22. Maiti A, DiNardo CD, Wang SA, et al. Prognostic value of measurable residual disease after venetoclax and decitabine in acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2021;5(7):1876-1883.
23. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Measurable residual disease response and prognosis in treatment-naïve acute myeloid leukemia with venetoclax and azacitidine. *J Clin Oncol.* 2022;40(8):855-865.
24. Vonk CM, Al Hinai ASA, Hanekamp D, Valk PJM. Molecular minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia. *Cancers (Basel).* 2021;13(21):5431.
25. Walter RB, Ofran Y, Wierzbowska A, et al. Measurable residual disease as a biomarker in acute myeloid leukemia: theoretical and practical considerations. *Leukemia.* 2021;35(6):1529-1538.
26. Dillon R, Potter N, Freeman S, Russell N. How we use molecular minimal residual disease (MRD) testing in acute myeloid leukaemia (AML). *Br J Haematol.* 2021; 193(2):231-244.
27. Larson RA, Mandrekar SJ, Huebner LJ, et al. Midostaurin reduces relapse in FLT3-mutant acute myeloid leukemia: the Alliance CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia.* 2021;35(9):2539-2551.
28. Döhner H, Weber D, Krzykalla J, et al. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications [published online ahead of print 29 June 2022]. *Blood Adv.*
29. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. ; Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON); German AML Study Group (AMLSG); Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia [published correction appears in *N Engl J Med.* 2010;362(12):1155]. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1235-1248.
30. Lee JH, Joo YD, Kim H, et al. ; Cooperative Study Group A for Hematology. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011;118(14):3832-3841
31. Padron E, Fernandez H. Anthracycline dose intensification in young adults with acute myeloid leukemia *TherAdvHematol.* 2012 Feb;3(1):17-27.
32. Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):808-814.
33. Teuffel O, Leibundgut K, Lehnbecher T, et al. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2013;161:192-203.
34. Döhner H, Seymour JF, Butrym A, et al. Overall survival in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) with >30% bone marrow blasts treated with azacitidine by cytogenetic risk status: Results of the AZA-AML-001 study [abstract]. *Blood.* 2014;124(21). Abstract 621.

35. Estey EH. Epigenetics in clinical practice: the examples of azacitidine and decitabine in myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2013;27(9):1803-1812
36. Ferrara F, Picardi A. Is there still a role for autologous stem cell transplantation for the treatment of acute myeloid leukemia? *Cancers (Basel)*. 2019;12(1):59.
37. Dumas PY, Bertoli S, Bérard E, et al. Delivering HDAC over 3 or 5 days as consolidation in AML impacts health care resource consumption but not outcome. *Blood Adv*. 2020;4(16):3840-3849.
38. Schaich M, Röllig C, Soucek S, et al. Cytarabine dose of 36 g/m² compared with 12 g/m² within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. *J Clin Oncol*. 2011;29(19):2696-2702.
39. Cytarabine dose of 36 g/m² compared with 12 g/m² within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. Schaich M, Röllig C, Soucek S, Kramer M, Thiede C, Mohr B, Oelschlaegel U, Schmitz N, Stuhlmann R, Wandt H, Schäfer-Eckart K, Aulitzky W, Kaufmann M, Bodenstein H, Tischler J, Ho A, Krämer A, Bornhäuser M, Schetelig J, Ehninger G *J Clin Oncol*. 2011 Jul 1; 29(19):2696-702.
40. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 2016;127(1):62-70.
41. US Food and Drug Administration. 2020, Guidance for industry. Acute myeloid leukemia: developing drugs and biological products for treatment. Available at: <https://www.fda.gov/media/140821/>. Accessed 30 June 2022.
42. Huls G, Chitu DA, Havelange V, et al; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood*. 2019;133(13):1457-1464.
43. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al; QUAZAR AML-001 Trial Investigators. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2526-2537.
44. Roboz GJ, Ravandi F, Wei AH, et al. Oral azacitidine prolongs survival of patients with AML in remission independently of measurable residual disease status. *Blood*. 2022;139(14):2145-2155.
45. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454-464.
46. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617-629.
47. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood*. 2020;135(2):85-96.
48. Maiti A, Rausch CR, Cortes JE, et al. Outcomes of relapsed or refractory acute myeloid leukemia after frontline hypomethylating agent and venetoclax regimens. *Haematologica*. 2021;106(3):894-898.

49. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2019;33(2):379-389.
50. DiNardo CD, Tiong IS, Quaglieri A, et al. Molecular patterns of response and treatment failure after frontline venetoclax combinations in older patients with AML. *Blood*. 2020;135(11):791-803.
51. McMahon CM, Ferng T, Canaani J, et al. Clonal selection with RAS pathway activation mediates secondary clinical resistance to selective FLT3 inhibition in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov*. 2019;9(8):1050-1063.
52. Schmalbrock LK, Dolnik A, Cocciardi S, et al. Clonal evolution of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation under treatment with midostaurin. *Blood*. 2021;137(22):3093-3104.
53. Ferguson P, Hills RK, Grech A, et al; UK NCRI AML Working Group. An operational definition of primary refractory acute myeloid leukemia allowing early identification of patients who may benefit from allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2016;101(11):1351-1358.
54. Niederwieser D, Baldomero H, Bazuaye N, et al. One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica*. 2022;107(5): 1045-1053.
55. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, et al. Current use of and trends in hematopoietic cell transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(8):e177-e182.
56. Appelbaum FR. Effectiveness of allogeneic hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2021;34(4):101320.
57. Appelbaum FR. Effectiveness of allogeneic hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2021;34(4):101320.
58. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, et al. ; Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT). One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol*. 2015;2(3):e91-e100.
59. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 2016;127(1):62-70.
60. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(6):778-785.
61. Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and

MDS patients [published correction appears in Blood Adv. 2021;5(6):1755-1756]. Blood Adv. 2020;4(21):5580-5588.

62. Araki D, Wood BL, Othus M, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia: time to move toward a minimal residual disease-based definition of complete remission? J Clin Oncol. 2016;34(4):329-336.

63. Dumas PY, Bertoli S, Bérard E, et al. Delivering HDAC over 3 or 5 days as consolidation in AML impacts health care resource consumption but not outcome. Blood Adv. 2020;4(16):3840-3849.

64. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. Blood. 2016;127(1):62-70.

65. Engelhard D, Mohty B, de la Camara R, Cordonnier C, Ljungman P. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. Transpl Infect Dis. 2013;15(3):219-232.

66. Dumas PY, Bertoli S, Bérard E, et al. Delivering HDAC over 3 or 5 days as consolidation in AML impacts health care resource consumption but not outcome. Blood Adv. 2020;4(16):3840-3849.

67. Treatment of acute myeloid leukemia during the second and third trimesters of pregnancy. Niedermeier DM, Frei-Lahr DA, Hall PD Pharmacotherapy. 2005 Aug; 25(8):1134-40.

68. Achtari C, Hohlfeld P. Cardiotoxic transplacental effect of idarubicin administered during the second trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000;183:511–512. doi: 10.1067/mob.2000.105964.

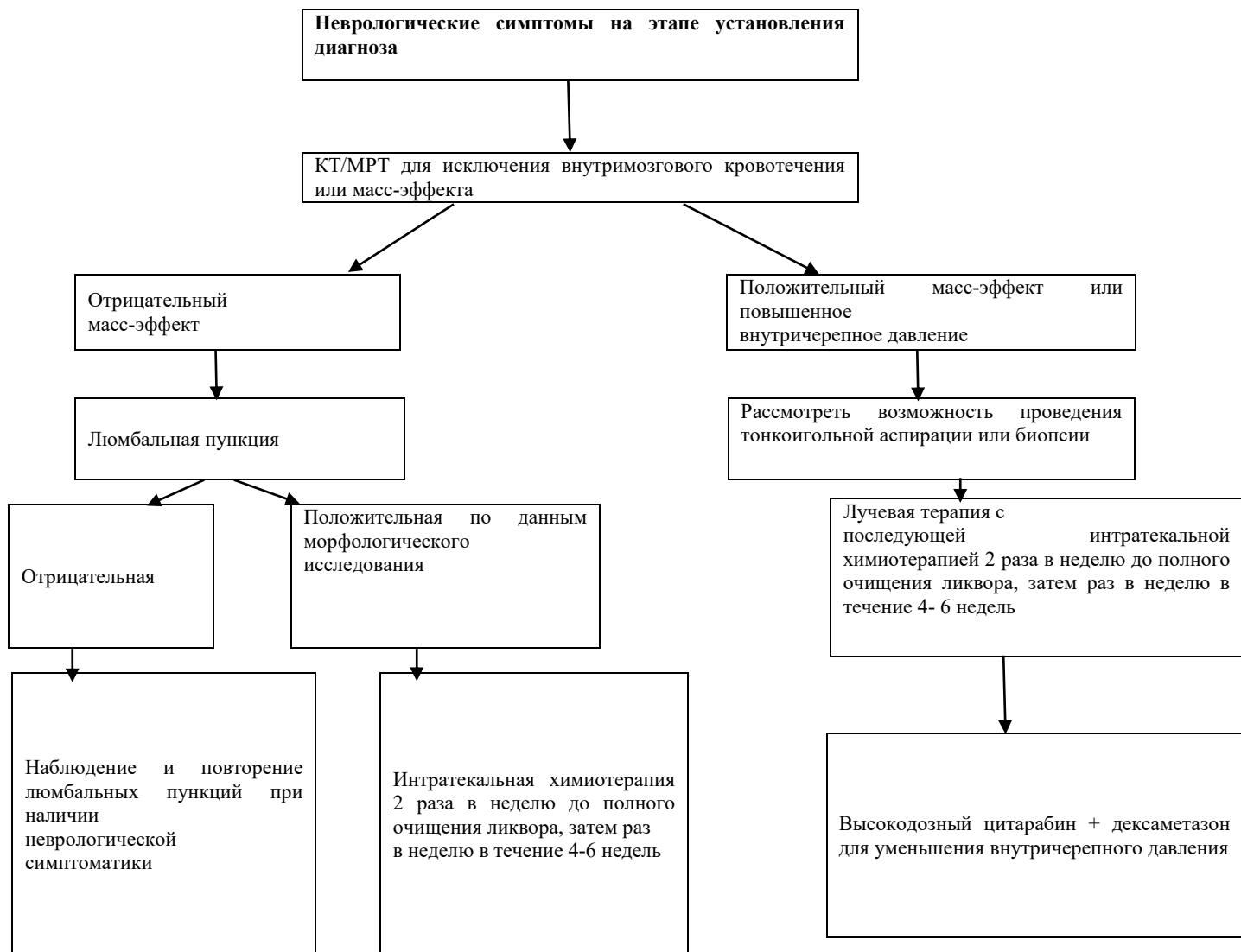
69. Siu BL, Alonzo MR, Vargo TA, Fenrich AL. Transient dilated cardiomyopathy in a newborn exposed to idarubicin and all trans-retinoic acid (ATRA) early in the second trimester of pregnancy. Int J Gynecol Cancer. 2002;12:399–402. doi: 10.1046/j.1525-1438.2002.01128.x.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ (схемы)

Диагностические мероприятия: сбор жалоб и анамнеза.

Медикаментозное лечение: симптоматическая терапия.

Диагностика и лечение нейролейкемии (NCCN, 2022)

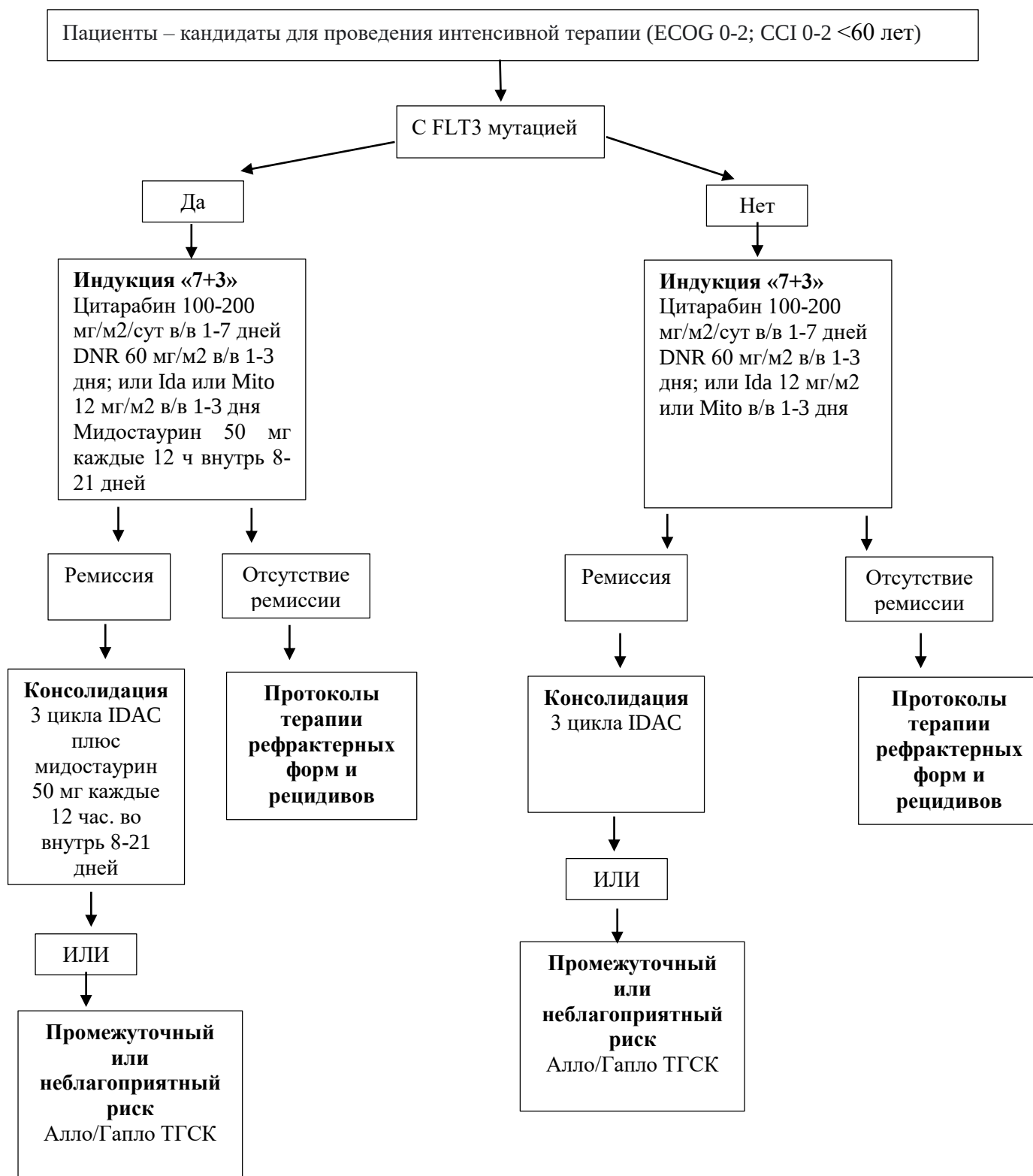


Диагностика и лечение нейролейкемии (NCCN, 2022)



Приложение 1.

Алгоритм ведения пациента



Пациенты, которым не может быть выполнена интенсивная химиотерапия, пациенты старше 60 лет,и с плохим соматическим статусом (ECOG≥3)		
Азацитидин или децитабин decitabine ± венетоклакс		Азацитидин 75 мг/м2 п/к/в/в 1-7 дней (альтернативно 1-5 дней + 8-9 дней) или децитабин 20 мг/м2 в/в 1-5 дней; венетоклакс увеличение дозы: 100 мг д1, 200 мг д2, 400 мг перорально QD д3-28
Малые дозы Ara-C+ венетоклакс		Цитарабин 20 мг/м2 подкожно ежедневно, 1-10 день; увеличение дозы венетоклакса: 100 мг д1, 200 мг д2, 400 мг д3, 600 мг д4-28 перорально
Паллиативная терапия		Для пациентов не являющихся кандидатами на интенсивную химиотерапию, включая гидроксикарбамид.
Режимы терапии «спасения» пациентов, не ответивших на первоначальную индукцию или с рецидивом заболевания, которые являются кандидатами на интенсивную терапию.		
Средние дозы Ara-C (с или без антрациклинов)		Цитарабин 1000–1500 мг/м2 в/в в течение 3 ч каждые 12 ч дд1–3 (500–1000 мг/м2 у пациентов старше 60 лет); с или без даунорубицин 60 мг/м2 в/в 1-3 дня; или идарубицин 8-10 мг/м2 в/в 3-5 дней; или митоксантрон 8-10 мг/м2 в/в 1-3
FLAG-Ida		Флударабин 30 мг/м2 в/в в течение 30 мин 1-5 дни курса Цитарабин 1500-2000 мг/м2 в/в в течение 3х часов в 1-5 дни курса через 3,5 часа после флударабина G-CSF Филграстим 300 мкг п/к 1 раз в сутки за 12 часов до первого введения цитостатиков Идарубицин 10 мг/м ² в/в в течение 10 минут 1,3,5 дни курса
MEC		Митоксантрон 8 мг/м2 в/в 1-5 дней; этопозид 100 мг/м2 в/в 1-5 дней; цитарабин 1000 мг/м2 в/в д1-5
CLAG-M		Кладрибин 5 мг/м2 в/в 1–5 дней; цитарабин 2000 мг/м2 в/в 1-5 дней (начиная через 2 часа после инфузии кладрибина); митоксантрон 10 мг/м2 в/в 1-3 дня; Г-КСФ 300 мг подкожно 0–5 дней
Гилтеритиниб (с FLT3 мутацией)		Гилтеритиниб 120 мг перорально 1 раз в день 1–28 дней, каждые 4 недели, до прогрессии заболевания