

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «3» октября 2019 года
Протокол №74

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ВЗРОСЛЫХ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
С 92.4	Промиелоцитарный лейкоз

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год (пересмотр 2018 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

*	—	препараты, закупаемые в рамках разового ввоза
АГ	—	артериальная гипертензия
АЛаТ	—	аланинаминотрансфераза
АСаТ	—	аспартатаминотрансфераза
ВИЧ	—	вирус иммунодефицита человека
ГГТП	—	гаммаглутамилтранспептидаза
ИФА	—	иммуноферментный анализ
КТ	—	компьютерная томография
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
МДС	—	миелодиспластический синдром
МПО	—	миелопероксидаза
НЭ	—	нафтилэстераза
ОАК	—	общий анализ крови
АЧТВ	—	активированное частичное тромбопластиновое время
ПВ	—	протромбиновое время
ОМЛ	—	острый миелобластный лейкоз
ОПЛ	—	острый промиелоцитарный лейкоз
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
ОТ-ПЦР	—	полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой
СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
УЗДГ	—	ультразвуковая доплерография
УЗИ	—	ультразвуковое исследование

ФВ	–	фракция выброса
ФГДС	–	фиброгастродуоденоскопия
ЧД	–	частота дыхания
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЭКГ	–	электрокардиография
ЯМРТ	–	ядерно-магнитная резонансная томография
Ara-C	–	цитарабин
ATRA	–	третиноин*
FISH	–	флюоресцентная in situ гибридизация
ТКМ	–	трансплантация костного мозга
РКИ	–	рандомизированное клиническое исследование
Ida	–	идарубицин*
HLA	–	система лейкоцитарных антигенов человека
FAB	–	классификация – франко-американско-британская классификационная система

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

1.5 Категория пациентов: взрослые, 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 не высоким (+) 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 промиелоцитарный лейкоз – вариант острого миелоидного лейкоза, который характеризуется аномальным накоплением одного из видов миелоидных клеток – промиелоцитов. В свою очередь, промиелоциты – это клетки-предшественники гранулоцитов, возникающие на одной из стадий их созревания (миелобласты – промиелоциты – миелоциты – гранулоциты). Основным критерием ОПЛ является наличие $\geq 20\%$ атипичных промиелоцитов/бластов в костном мозге в сочетании с хромосомными транслокациями, затрагивающими ген альфа рецептора ретиноевой кислоты ($RAR\alpha$), расположенного на 17 хромосоме.

1.8 Классификация [2]:

Острый миелоидный лейкоз со стабильно выявляемыми транслокациями

ОМЛ с транслокацией $t(15;17)(q22;q12)$; *PML-RARA*

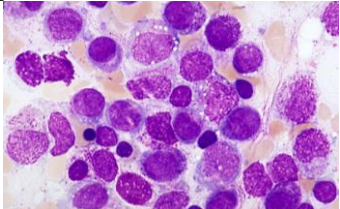
ОМЛ с транслокацией $t(11;17)(q23;q12)$; *ZBTB16-RARA*

ОМЛ с транслокацией $t(11;17)(q13;q12)$; *NUMA1-RARA*

ОМЛ с транслокацией $t(5;17)(q35;q12)$; *NPM1-RARA*

ОМЛ с транслокацией $der(17)$; *STAT5B-RARA*

Классификация FAB

Вариант	Частота	Морфология	Цитохимия			Особенности
			М П О	Судан черный	Н Э	
М3: острый промиелоцитарный лейкоз	8-15%	Гипергранулированные промиелоциты с множественными палочками Ауэра. Вариант М3v: грануляция выражена слабо 	+	+	-	$t(15;17)$ или варианты транслокации с вовлечением гена $RAR\alpha$ в 100% случаев

Фенотипическая характеристика М3 (Jennings, Foon, 1997)

Подтип	Наиболее распространенный фенотип	Особенности
ОМЛ		
М3	MPO+, HLA-DR-, CD13+, CD33+, CD34-/+ , CD117-/+ , CD15+, CD2-/+ , CD65+	Для бластов характерны высокие значения бокового светорассеяния (кроме формы CD2+HLA-DR-)

ГРУППЫ РИСКА

ГРУППА НИЗКОГО РИСКА

- Лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$;

ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА

➤ Лейкоциты более $10 \times 10^9/\text{л}$

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [2,3,6-12]:

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез.

Жалобы на слабость, потливость, утомляемость, субфебрилитет, познабливание, боли в костях или суставах, снижение массы тела, геморрагические высыпания в виде петехий и экхимозов на коже, эпистаксис, меноррагии, повышенная кровоточивость.

В анамнезе следует обратить внимание на длительно сохраняющуюся слабость, быструю утомляемость, частые инфекционные заболевания, повышенную кровоточивость, появление геморрагических высыпаний на коже и слизистых оболочках.

Физикальное обследование:

- бледность кожных покровов;
- геморрагические высыпания – петехии, экхимозы различных локализаций;
- одышка;
- тахикардия;
- увеличение печени;
- увеличение селезенки.

Лабораторные исследования:

- Основным критерием ОПЛ является наличие $\geq 20\%$ атипичных промиелоцитов/бластов в костном мозге в сочетании с хромосомными транслокациями, затрагивающими ген альфа рецептора ретиноевой кислоты ($RAR\alpha$), расположенного на 17 хромосоме [2].
- **Общий анализ крови:** характерна панцитопения. Анемия имеет нормохромный, нормоцитарный характер. При ОПЛ высокого риска лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$.
- **Коагулограмма:** гипофибриногенемия ($< 1,0 \text{ г/л}$), удлинение ПВ и АЧТВ, повышение уровня D-димера.
- **Морфологическое исследование:** наличие атипичных форм промиелоцитов в костном мозге и периферической крови [3].
- **Иммунофенотипирование:** отмечается экспрессия CD13, CD33; слабо экспрессируют, а зачастую отсутствует экспрессия CD34, HLA-DR и CD11b. В отличие от нормальных промиелоцитов отсутствует или слабо выражена экспрессия CD15 и CD117. Иногда отмечается невыраженная экспрессия CD2 CD56 [4, 5].
- **Молекулярно-генетическое исследование:** подтверждается наличием транслокации - $t(15;17)(q22;q12)$; ген PML- $RAR\alpha$ образуется в результате реципрокной транслокации между длинными плечами 15 и 17 хромосом [6].

Диагностически значимые хромосомные аномалии [7, 8].

t(15;17)(q22;q21) - PML-RAR α , в 95% случаев ОПЛ экспрессирован во всех изученных клеточных линиях, является индуктором клеточной дифференцировки и супрессором клеточного роста. ОПЛ с t(15;17) относится либо к типичному МЗ, либо к МЗv.

t(11;17)(q23;q21) - PLZF-RAR α , в менее 3% случаев ОПЛ (ген промиелоцитарного лейкоза с цинковыми пальцами) Экспрессирован во многих тканях, особенно в ЦНС и гемопоэтических предшественниках, подавляет клеточный рост, ингибирует миелоидную дифференцировку, способствует длительной жизни клеток, путем увеличения экспрессии BCL-2. Морфологически ОПЛ с такой транслокацией атипичен - гранулы редки, палочки Ауэра не располагаются пучками, ядро бобовидное, а не двухлопастное. Для этого варианта характерна экспрессия на патологических клетках антигена CD56.

t(11;17)(q13;q21) - NuMA-RAR α , в менее 1% случаев ОПЛ. Ген участвует в заключительной фазе митоза и в формировании ядра дочерних клеток.

t(5;17)(q35;q21) - NPM-RAR α , в менее 1% случаев ОПЛ. Ядерный фосфопротеин, являющийся частью транспортной системы клетки. Он регулирует связь ядерного хроматина с другими ядерными субстанциями. ОПЛ с t(5;17) морфологически атипичен - нет обилия палочек Ауэра, гранул меньше, ядро часто округлое, а не двухлопастное.

t(17;17) или dup17(q11;q21) - Stat5b-RAR α

2.2 Диагностический алгоритм [9- 12]:

Основные исследования
1. Общий анализ крови (ретикулоциты + тромбоциты); 2. Исследование костного мозга: • Цитологическое исследование; • Цитохимическое исследование бластных клеток (окрашиванием МПО, НЭ, суданом черным Б); • Иммунофенотипирование на проточном цитофлюориметре (MPO+, HLA-DR-, CD13+, CD33+, CD34-/+, CD117-/+, CD15+, CD2-/+, CD65+. Для бластов характерны высокие значения бокового светорассеяния (кроме формы CD2+HLA-DR-)
Генетические исследования

- **Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга** - является обязательным во всех случаях; определяет наличие химерного гена PML/RAR α .

- **FISH исследование костного мозга.** Данный метод обладает высокой специфичностью и чувствительностью. Проведение показано при диагностике заболевания, в случаях, когда в результате стандартного цитогенетического исследования не получено митозов, а также в ситуациях, когда выявлен нормальный кариотип, но при этом имеются яркие клинико-лабораторные симптомы (УД – А) и могут служить для определения тактики терапии (УД – В). Несмотря на то, что в некоторых случаях периферическая кровь подходит для исследования (особенно, когда при установлении диагноза имеется гиперлейкоцитоз), FISH лучше выполнять на образцах костного мозга. FISH не дает информации об изоформе PML/RAR α , что необходимо для молекулярного мониторинга минимального остаточного заболевания.

- **ОТ-ПЦР** Желательно выполнять ОТ-ПЦР анализ PML-RAR α на РНК, полученной из образцов костного мозга, хотя транскрипт слияния, как правило, легко определяется в периферической крови, даже в случаях с лейкопенией. ОТ-ПЦР является «золотым стандартом» для подтверждения диагноза ОПЛ. Помимо его высокой специфичности и чувствительности, он важен для надежного мониторинга минимального остаточного заболевания. Но к основным недостаткам данного метода относится малое количество РНК (ложноотрицательный результат), контаминацию и артефакты (ложноположительный результат) и относительно длинный период подготовки (~2 дня). Кроме того, рекомендуется проводить анализ проб в целях диагностики и мониторинга в референс-лабораториях подготовленным персоналом, имеющим значительный опыт проведения ОТ-ПЦР на PML-RAR α .

Дополнительные исследования

1. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочной железа, желчный пузырь, лимфатические узлы, почки), щитовидная железа, у мужчин - предстательной железы, у женщин - малого таза.
2. ЭКГ, Эхо-кардиография .
3. Рентгенография грудной клетки.
4. Компьютерная томография органов грудной клетки, головного мозга.
5. Общий анализ мочи.
6. Гепатиты, ВИЧ, вирусы герпес-группы.
7. Биохимический анализ крови (общий белок, ЛДГ, электролиты, С-реактивный белок глюкоза, натрий, калий, кальций, креатинин, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, билирубины, мочевины, общий белок, мочевая кислота).
8. Коагулограмма.
9. Трепанобиопсия необходима исключительно в случае получения сухого аспирата костного мозга и при отсутствии измененных клеток в периферической крови для обеспечения проведения морфологической и

2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [6, 11]:

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Апластическая анемия	Панцитопения с гипоцеллюлярным костным мозгом	Гистологическое исследование костного мозга	Преобладание жирового костного мозга над деятельным, ростки кроветворения угнетены. Отсутствие инфильтрации костного мозга бластами.
Острый миелобластный лейкоз	Панцитопения Бластные клетки в периферической крови или костном мозге Геморрагический синдром	Цитологическое, Цитогенетическое исследование костного мозга	Инфильтрация костного мозга бластами (более 20%) без обнаружения гипергранулированных промиелоцитов с множественными палочками Ауэра. Отсутствие транслокации (15;17) (q22;q12); гена PML-RAR α

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

I этап: для первичных пациентов – выявление заболевания, госпитализация в профильное отделение. Для ОПЛ характерно раннее развитие геморрагического синдрома в результате диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, часто приводящего к летальным исходам. Лечение ATRA должно быть начато немедленно при малейшем подозрении на ОПЛ, продолжать курс ATRA до подтверждения или опровержения диагноза генетическим исследованием.

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):

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное	Способ применения	Уровень доказательности
-------------------------------	-------------------------------	-------------------	-------------------------

	наименование ЛС		
Антинеопластические и иммуносупрессивные лекарственные средства	Третиноин (ATRA)	45мг/м ² /сут внутрь с 1 дня до достижения ремиссии	А
	Метотрексат	15мг/м ² /сут еженедельно Внутривенное, подкожное введение Внутрь	С
	Меркаптопурин	50мг/м ² /сут внутрь	С
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Ондансетрон	8мг за 30мин-1 час до введения цитостатических препаратов Внутривенное введение Внутрь	С
	Трамадол	100мг/2мл Внутривенное введение 50мг, 100мг внутрь	А

• Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Аллопуринол	300мг/м ² внутрь	-
Антибактериальные средства	Офлоксацин	200мг 1р/сут Внутривенное введение	-
	Метронидазол	Внутривенное введение Внутрь	-
	Левифлоксацин	Внутривенное введение 500мг 1р/сут внутрь	-
	Ципрофлоксацин	Внутривенное введение 500мг 2р/сут внутрь	-
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное введение 960мг 3р/нед внутрь	-
Противогрибковые лекарственные средства	Вориконазол	Внутривенное введение 3мг/кг 2р/сут внутрь	-
	Итраконазол	Внутрь	-
	Флуконазол	400-600мг 1р/сут внутривенное введение Внутрь	-
	Позаконазол	200мг 3р/день внутрь	-

Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	400мг 2р/сут Внутривенное введение Внутрь	-
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Надропарин	0,3мл подкожное введение	-
	Эноксапарин	20-40мг 1р/сут подкожное введение	-
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	2% 2мл Местное применение	-
	Омепразол	40мг внутривенное введение 20мг 2р/сут внутрь	-
	Фамотидин	20мг 1-2р/сут Внутривенное введение	-
	Амброксол	30 мг 2-3р/сут внутрь	-
	Амлодипин	5мг 1р/сут внутрь	-
	Каптоприл	25-50мг 2р/сут Внутрь	-
	Лизиноприл	5мг 1 р/сут внутрь	-
	Лактулоза	15-45мл внутрь	-
	Спиронолактон	100-200мг внутрь	-
	Повидон – йод	6-10 раз в день полоскание полости рта в разведении 1:10 Наружное применение	-
	Тобрамицин	0,3% 5мл глазные капли	-
	Торасемид	10мг 5-20мг/сут внутрь	-
	Фолиевая кислота	5мг/сут внутрь	-
	Фуросемид	20-40мг/сут Внутривенное введение Внутрь	-
	Хлоргексидин	6-10 раз в день полоскание полости рта Наружное применение	-

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение: после завершения лечения согласно протоколу, пациенты в течение 2,5 лет от дня констатации ремиссии получают поддерживающую терапию. При условии сохранения ремиссии заболевания, после

окончания поддерживающей терапии, пациенты находятся на «Д» учёте и наблюдаются у гематолога по месту жительства в течение 5 лет.

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

Ремиссия.

- Периферическая кровь:
 - Абсолютное количество нейтрофилов более $1,5 \times 10^9/\text{л}$;
 - Тромбоциты более $100 \times 10^9/\text{л}$;
 - Отсутствие бластов и промиелоцитов в периферической крови.
- Костный мозг:
 - Менее 5% бластов или атипичных промиелоцитов при клеточном костном мозге;
- Отсутствие экстрамедуллярных очагов.

Нейролейкоз.

- Выявление бластов/промиелоцитов в спинно-мозговой жидкости при цитологическом исследовании и/или цитоза более 5 кл/мкл.

Рецидив.

- Гематологический рецидив – более 5% бластов/промиелоцитов в костном мозге. Если количество бластов от 6 до 20% исследование повторяют через 1 неделю – если количество бластов остается более 5% - констатируют рецидив.
- Экстрамедуллярный рецидив – документированное гистологическим/иммуногистохимическим исследованием внекостномозговое поражение.
- Молекулярный рецидив – двукратное выявление химерного гена PML/RAR α методом ПЦР в любое время после завершения консолидации.

Молекулярная оценка ремиссии после индукции методом ОТ-ПЦР не имеет клинической значимости, потому что положительный результат ПЦР на таком раннем этапе может быть отражением замедленного созревания, а не резистентности. Поэтому следует воздержаться от принятия терапевтических решений на основании результатов на данном этапе. И наоборот, результаты ПЦР, выполненной после завершения консолидации, имеют значимость при определении риска рецидивов у пациента.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Категория	Определение
Общая выживаемость	Определяется для всех пациентов. Измеряется от момента включения в исследование до момента смерти вне зависимости от причины.
Безрецидивная выживаемость	Определяется для пациентов, достигавших ремиссии. Измеряется от момента достижения ремиссии до рецидива или смерти от любой причины.
Бессобытийная выживаемость	Определяется для всех пациентов. Измеряется от момента включения в исследование до констатации резистентности, рецидива или смерти от любой

		причины.
Кумулятивная рецидива	частота	Определяется для всех пациентов, достигших ремиссии. Измеряется от даты достижения ремиссии до даты рецидива.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- проведение курсов химиотерапии.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- впервые выявленный острый лейкоз;
- развитие осложнений на любом этапе лечения.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [13-16,26-30]:

5.1 Немедикаментозное лечение:

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

5.2 Медикаментозное лечение [13-16,17-28]:

Индукция ремиссии.

Комбинация ATRA и химиотерапии на основе антрациклина в настоящее время является стандартной индукционной терапией у пациентов, которым впервые установлен диагноз ОПЛ. Такое сочетание приводит к высокой эффективности с полной ремиссией у 90%-95% пациентов, о первичной резистентности сообщено всего в нескольких случаях, построенных на отдельных наблюдениях [13-16]. Эти данные показывают, что практически все PML-RAR α -положительные ОПЛ чувствительны к ATRA и антрациклиновой химиотерапии. (УД – В).

Триоксид мышьяка также высоко эффективен при лечении острого промиелоцитарного лейкоза [17-20] с или без ATRA показал высокую эффективность у пациентов с впервые диагностированным острым промиелоцитарным лейкозом, классифицированным как низкий или промежуточный риск [21-24] с пониженной гематологической токсичностью по сравнению с ATRA и химиотерапией.

В настоящее время терапия с включением триоксида мышьяка широко применяется у пациентов с ОПЛ. К осложнениям терапии относят синдром дифференцировки опухолевых клеток, гиперлейкоцитоз, удлинение QT/QTc интервала, периферическую полинейропатию, повреждение печени и почек.

Консолидация ремиссии [25-28].

Проведение этапа консолидации является стандартом терапии. Молекулярную ремиссию удается достичь у 95% пациентов после трех курсов химиотерапии с антрациклинами (один индукционный и два консолидирующих) [25]. Индукционная терапия, в которой используются 3 наиболее активных препарата для острого промиелоцитарного лейкоза (АТРА, идарубицин и триоксид мышьяка) в сочетании с консолидирующими курсами, включающими АТРА и триоксид мышьяка, демонстрирует достижение высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости. [26-28].

Поддерживающая терапия [29-32].

Основываясь на преимуществах поддерживающей терапии, которые наблюдались в ранее проведенных исследованиях по острому промиелоцитарному лейкозу, всем пациентам с поддерживающей целью применяли АТРА, пероральный метотрексат и 6МР [29, 30, 31, 32]. Роль поддерживающей химиотерапии остается неясной, особенно для пациентов с группой низкого риска, которые достигают молекулярной ремиссии в завершении консолидации. Показания к проведению поддерживающей терапии зависят от предшествующей индукционной и консолидирующей терапии, поэтому необходимо применять поддерживающую терапию в сочетании с протоколами, которые доказали свою эффективность.

Число лейкоцитов	Число тромбоцитов	Доза 6-МП
более $2,0 \times 10^9/\text{л}$	более $100 \times 10^9/\text{л}$	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%

Терапевтическая тактика в ходе проведения индукционного лечения.

Расчет доз цитостатических препаратов - цитозин-арабинозида, идарубицина - проводится в соответствии с площадью поверхности тела больного. Дозы цитостатических препаратов пересчитываются после каждого курса индукции и консолидации, так как многие больные худеют во время лечения. Снижение доз препаратов во время курса недопустимо ни в одном случае, за исключением ниже оговоренных ситуаций. Снижение доз препаратов производят:

- при почечной недостаточности
- при печеночной недостаточности
- при развитии специфических осложнений, связанных с приемом АТРА

Коррекция дозы препаратов при почечной недостаточности

Идарубицин (Idarubicin)	При СКФ < 10 мл/мин доза снижается на 25%
----------------------------	---

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%
Идарубицин (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

Полностью транс-ретиноевая кислота назначается внутрь с первого дня курса по 45 мг/м²/сутки в 2 приема (доза округляется до 10 мг). Доза редуцируется у пациентов моложе 20 лет до 25 мг/м²/сутки. Терапия временно прекращается при развитии синдрома дифференцировки, псевдоопухоли мозга и признаках тяжелой гепатотоксичности (повышение активности трансаминаз более 5 раз).

Синдром дифференцировки

необъяснимая лихорадка, диспноэ, плевральный и/или перикардальный выпот, легочные инфильтраты, почечная недостаточность, гипотензия и необъяснимое увеличение веса более 5 кг.

Тяжелая форма синдрома дифференцировки, если 4 и более описанных симптомов или синдромов;

Средняя форма синдрома дифференцировки, если 2 и 3 описанных симптомов или синдромов.

При первых описанных симптомах или синдромах - отмена ATRA и терапия Дексаметазоном 10 мг х 2 раза в сутки. (УД – А)

Псевдоопухоль мозга – состояние, сопровождающееся выраженной головной болью с тошнотой, рвотой, нарушениями зрения. Необходима временная отмена ATRA и лечение с использованием опиатов.

Триоксид мышьяка назначается из расчета 0,15мг/кг/сут, в виде внутривенной инфузии, курс лечения – не более 60 дней (до достижения полной ремиссии). После достижения ремиссии – четырехнедельный перерыв, и далее, проводится консолидирующий курс химиотерапии.

Идарубицин назначают в виде короткой (2-5 минут) инфузии в дозах соответственно 6-12 мг/м² во 2, 4, 6 и 8 дни. У пациентов старше 60 лет проводят только три введения.

Дексаметазон назначают по 2,5 мг/м² каждые 12 часов с 1 по 15 дни курса всем пациентам с лейкоцитами более 15х10⁹/л.

Польза гепарина, транексамовой кислоты или иной антикоагулянтной или антифибринолитической терапии для уменьшения геморрагического риска остается сомнительной, и не следует рутинно применять эти препараты вне клинических испытаний.

Терапия продолжается до достижения ремиссии, но не более 90 дней. В случае, если к 28-30 дням ремиссия не достигнута, контрольное цитологическое исследование костного мозга проводят на 45, 60 и 90 дни.

Первая контрольная пункция костного мозга выполняется на 28 день терапии, 28 – 30 день после последнего введения идарубицина первого индукционного курса.

Первично резистентные случаи крайне редки, и их описание чаще всего объясняют слишком рано выполненными контрольными стерильными пункциями.

Если нет признаков морфологического заболевания, АТРА и триоксид мышьяка могут быть прекращены, чтобы обеспечить восстановление периферической крови, так как значительная миелосупрессия может быть связана с терапией триоксида мышьяка. Если есть признаки морфологического заболевания, необходимо продолжить прием АТРА и триоксид мышьяка и повторить исследование костного мозга через 1 неделю. В случае сомнений относительно достижения полной ремиссии рекомендуется повторить анализ костного мозга после дополнительного интервала в 2-3 недели, при этом пациент продолжает курс АТРА, необходимо воздерживается от новых терапевтических интервенций.

В индукционный период не рекомендуется исследовать костный мозг раньше, чем на 28-й день. У пациентов в данный период может быть достигнута цитогенетическая ремиссия, но с остаточной молекулярной позитивностью. Исследование костного мозга не рекомендуется проводить до восстановления показателей крови, обычно через 4-6 недель после индукции. Цитогенетический анализ обычно нормален к этому моменту, молекулярной ремиссии удаётся достичь как минимум после 2 курсов консолидации.

Для пациентов, которые считаются неподходящими для традиционного лечения, целесообразно использовать альтернативу с АТО с или без АТРА по стандарту АТРА плюс химиотерапия. Несмотря на отсутствие информации о долгосрочном исходе с применением этих альтернативных подходов у пациентов, не подходящих для химиотерапии, их обоснованно можно использовать в отношении пожилых и молодых пациентов с тяжелыми сопутствующими патологиями, при которых интенсивная химиотерапия противопоказана (например, пациенты с сердечной недостаточностью или тяжелая функциональная недостаточность органов). Как и при традиционной терапии АТРА и антрациклиновой химиотерапии, целью лечения у таких пациентов должно быть достижение молекулярной ремиссии, при этом необходимо вести мониторинг минимального остаточного заболевания для определения необходимости дополнительной терапии.

Терапевтическая тактика в ходе проведения консолидирующего лечения.

При восстановлении показателей периферической крови после индукционной терапии пациентам необходимо проведение консолидации; для пациентов с

высоким риском перед началом консолидации при восстановлении показателей периферической крови после индукционной терапии рекомендуется проведение люмбальной пункции.

Многие схемы консолидации включают высокие кумулятивные кардиотоксичные дозы. Всем пациентам независимо от возраста целесообразно исследовать функциональное состояние сердечной мышцы (перед курсами консолидации и ТКМ обязательно).

До начала терапии:

- ЭКГ для оценки интервала QTc;
- Электролиты (Ca, K, Mg) и креатинин в сыворотке крови;

Во время терапии (еженедельно во время индукционной терапии и перед каждым курсом постремиссионной терапии):

- Минимизировать использование лекарств, которые могут удлинить интервал QT;
- Поддерживать концентрацию K выше 4 мг-экв / дл;
- Поддерживать концентрацию Mg выше 1,8 мг / дл;
- У пациентов с длительным интервалом QTc > 500 миллисек, коррекция электролитов и наблюдение за пациентом.

Миелоидные факторы роста не должны использоваться во время индукции. Их применение может рассматриваться во время консолидации в отдельных случаях (опасные для жизни инфекции, признаки / симптомы сепсиса); в настоящее время нет никаких данных о результатах относительно профилактического использования факторов роста в консолидации.

Диапазон кумулятивной дозы антрациклина, приводящий к развитию кардиотоксичности:

Антрациклины	Кумулятивная доза	Однократная доза
Идарубицин	150 мг/м ²	12 мг/м ²

Дозы цитостатических препаратов в курсах консолидации назначают соответственно площади поверхности тела пациента, определенной перед каждым курсом.

Лечение нейролейкоза.

Профилактика нейролейкоза рутинно не проводится. При использовании идарубицина вероятность развития нейролейкемии значительно снижается, так как в отличие от даунорубицина он проникает через гематоэнцефалический барьер.

Поскольку большинство рецидивов в ЦНС возникают у пациентов с гиперлейкоцитозом, некоторые стратегии включают профилактику вовлечения ЦНС для пациентов с высоким риском, которым рекомендуется отложить профилактику ЦНС до достижения полной ремиссии, поскольку пункция спинномозговой жидкости при первичном обследовании и во время индукции очень опасна. При инициальном лейкоцитозе более $10 \cdot 10^9$ /л (группа высокого риска) выполняется 5 люмбальных пункций (с введением трех препаратов) в

период курсов индукции/консолидации, затем один раз в 3 месяца. Пациентам без гиперлейкоцитоза, у которых риск рецидива в ЦНС очень низкий, не рекомендуется проводить профилактику ЦНС. [35]

Люмбальная пункция проводится в случае подозрения на нейролейкемию. При обнаружении цитоза 15/3 и более, а также при обнаружении хотя бы одного атипичного промиелоцита/ бластной клетки диагностируется нейролейкемия.

Лечение нейролейкемии проводится путем введения в спинномозговой канал трех препаратов (Ага-С, метотрексат, дексаметазон - в дозах, описанных выше).

Люмбальные пункции у пациентов с исходной нейролейкемией после завершения этапа лечения нейролейкемии (после получения трех нормальных показателей ликвора) выполняют в дальнейшем перед каждым курсом запланированного протокола.

Особенности лечения у беременных.

Учитывая потенциал тератогенного воздействия химиотерапии, АТРА и триоксида мышьяка на плод, возможных методов лечения пациентов, диагноз которым установлен во время первого триместра, очень мало шансов успешного исхода для плода. Несмотря на отсутствие информации непосредственно по тератогенности АТРА, препарат считается тератогенным, так как побочное действие продемонстрировано с другими ретиноидами и, в частности, с близкородственным изотретиноином. [36] Поэтому следует избегать АТРА во время первого триместра. Применение химиотерапии в первом триместре, несмотря на частую безопасность, также ассоциируется с пороком развития плода, повышенным риском прерывания беременности и недоношенностью. [37] В этой связи решение, которое нужно принять в отношении пациента с ОПЛ в первом триместре, касается продолжения беременности и получения только антрациклиновой химиотерапии или прерывания беременности, когда пациент гемодинамически стабилен, в данном случае можно незамедлительно начать традиционное лечение АТРА и химиотерапию. Если искусственное прерывание беременности не принимается, то единственным обоснованным методом, который можно предложить в первом триместре, будет применение только химиотерапии без АТРА. Есть некоторые данные, что идарубицин более липофилен, чем другие антрациклины, способствует повышенной трансплацентарной передаче, может быть токсичным при беременности. [38] По этой причине предлагается выбирать даунорубицин, т.к. подтверждена его эффективность при ОПЛ, и имеется больше публикаций о его применении во время беременности. [37] Следует отметить, что в случае применения только химиотерапии, повышается риск кровоизлияния вследствие высвобождения прокоагулянтов и активаторов плазминогена из злокачественных промиелоцитов. Если химиотерапией достигается ремиссия, и беременность развивается нормально, можно применить АТРА терапию позднее на втором и третьем триместрах. Несмотря на очень маленький клинический опыт, АТРА терапия и антрациклиновая химиотерапия достаточно безопасны для пациентов с ОПЛ, обследованным на втором и третьем триместре беременности. Применение АТРА после первого триместра беременности считается относительно безопасным

для матери и плода. Несмотря на небольшой опыт, нет сообщений о пороках развития плода, что могло бы предположить эмбриопатию, обусловленную ретиноевой кислотой. [37] Но поскольку имеются сообщения об обратимой внутриутробной аритмии и других кардиальных осложнениях при рождении, [39, 40] рекомендуется строгий мониторинг плода, уделяя особое внимание функции сердца, у пациентов, получающих только ATRA или в сочетании с химиотерапией во время беременности.

Таким образом, необходимо последовательное применение ATRA и химиотерапии. Пациенты будут получать только ATRA до полной ремиссии, откладывая химиотерапию на период после родов, по графику, когда считается, что плод достаточно созрел для родоразрешения. Срок беременности не менее 32 недель считается относительно безопасным при оказании надлежащей неонатальной помощи. [41] При родах на сроке до 36 недель, рекомендуются родовые кортикостероиды перед преждевременными родами для снижения риска заболеваемости и смертности от синдрома дыхательной недостаточности. [42] Предполагается, что роды через естественные родовые пути имеют пониженный риск кровотечения, и такие роды лучше (если нет противопоказаний), чем кесарево сечение, которое может назначено в силу других причин. [37]

По исходу для матери ожидаемая эффективность с применением только ATRA не отличается существенно от применения ATRA плюс химиотерапия по показателю полной ремиссии, но может иметь неблагоприятно повлиять на риск рецидива. [43] Возможно, этот теоретический недостаток впоследствии будет нейтрализован усилением постремиссионной терапии. Если следовать данной стратегии, применение химиотерапии не следует откладывать надолго во избежание резистентности и рецидива заболевания, что может негативно повлиять на долгосрочный исход для пациента.

При применении любых лекарственных препаратов во время беременности необходимо всегда оценивать соотношение риска и пользы (УД – С). При проведении сопроводительной терапии у беременных необходимо исключить использование фторхинолонов (риск развития артропатии, нарушение остеогенеза), тетрациклинов, сульфаниламидов (дефекты нервной трубки, мальформация сердца) (УД – В).

Трансфузионная поддержка.

Рекомендуется проведение сопроводительной терапии по контролю коагулопатии при рассмотрении диагноза ОПЛ, с содержанием свежезамороженной плазмы, перефибриногена и/или криопреципитата и переливания тромбоцитарной массы для поддержания концентрации фибриногена и количества тромбоцитов более 100-150 мг/дл и 30-50*10⁹/л соответственно, при этом мониторинг вести не менее раза в день (и чаще в случае необходимости). Такая заместительная терапия должна продолжаться во время индукционной терапии до исчезновения всех клинических и лабораторных признаков коагулопатии. Несмотря на введение трансфузии по необходимости при тщательном мониторинге коагулопатии, пациенты, у которых проявляются некоторые факторы, имеют повышенный риск развития смертельной

кровопотери. К таким факторам относятся: пациенты с активным кровотечением, [44] гипофибриногенемия (<100 мг/дл) или повышенный уровень продуктов деградации фибрина или D-димеры в сочетании с продленным временем свертывания крови или активированным частичным тромбопластиновым временем [45], а также показывающие повышенное содержание лейкоцитов [43, 46] или бластов в периферической крови, уровень креатинина с отклонением от нормы или плохое общее состояние.

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 доказательности D):

- 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 (УД – D):

- При снижении уровня тромбоцитов менее 30 x 10⁹/л проводится трансфузия аферезных тромбоцитов с целью поддержания их уровня не ниже 30-50 x 10⁹/л в особенности в первые 10 дней курса.

- При наличии высокого риска геморрагических осложнений (возраст старше 60 лет, гиперлейкоцитоз (более $10 \times 10^9/\text{л}$), повышение уровня креатинина более 140 мкмоль/л) необходимо поддерживать уровень тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$.
- При наличии геморрагического синдрома петехиально-пятнистого типа (носовые, десневые кровотечения, мено-, метроррагии, кровотечения других локализаций) трансфузия концентрата тромбоцитов проводится с лечебной целью.

Свежезамороженная плазма (УД – D):

- Трансфузии СЗП для поддержания уровня фибриногена более 2 г/л , протромбинового индекса - более 80%;
- Трансфузии проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств;
- Пациенты с $\text{МНО} \geq 2.0$ (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.

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

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Цитотоксические и адъювантные лекарственные средства	Триоксид мышьяка	$0,15 \text{ мг/кг/сут}$ Внутривенное	A
	Третиноин ATRA	$45 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ Внутрь	A
	Цитарабин	1 г/м^2 , 150 мг/м^2 Внутривенное, подкожное введение	A
	Даунорубин	$25 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ $45 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ $60 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ Внутривенное введение	A
	Идарубин	12 мг/м^2 Внутривенное введение	A
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Ондансетрон	8 мг за 30мин-1 час до введения цитостатических препаратов Внутривенное введение Внутрь	C
	Трамадол	100 мг/2мл внутривенное введение 50 мг , 100 мг внутрь	A

• **Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):**

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Цитотоксические и адъювантные лекарственные средства	Метотрексат	15мг интратекальное введение 15мг/м ² внутрь	А
	Меркаптопурин	50мг/м ² внутрь	В
	Филграстим	5мг/кг/сут подкожное введение	А
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Дексаметазон	2,5мг/м ² каждые 12 ч Внутривенное введение	А
	Аллопуринол	300мг/м ² Внутрь	-
	Пиперациллин тазобактам	4,5г каждые 6ч Внутривенное введение	А
Антибактериальные средства	Офлоксацин	200мг 1р/сут Внутривенное введение	-
	Амикацин	1500-2000 мг/сут каждые 24 часа Внутривенное введение	-
	Ванкомицин	1 г нагрузочная доза, 2 г каждые 24 часа Внутривенное введение	-
	Гентамицин	7 мг/кг/сут каждые 24 часа Внутривенное введение	-
	Метронидазол	0,5% 100мл Внутривенное введение 250 мг в таб внутрь	-
	Имипенем	Внутривенное введение	-
	Колистиметат натрия	9 MU нагрузочная доза, 4,5 MU каждые 12 часов Внутривенное введение	-
	Меропенем	1-2 г каждые 6-8 часов Внутривенное введение	-
	Линезолид	600 мг каждые 12 часов Внутривенное введение	-
	Левифлоксацин	500 мг/100 мл, Внутривенное введение 500мг Внутрь	-
	Цефтазидим	6 г каждые 24 часа Внутривенное введение	-
	Цефепим	2 г каждые 8 часов Внутривенное введение	-
	Ципрофлоксацин	200 мг/100 мл 2р/сут Внутривенное введение 500мг 2р/сут Внутрь	-
	Эртапенем	1 г каждые 12 часов Внутривенное введение	-
	Сульфаметоксазол /триметоприм	10 мг/кг/сут каждые 6 часов Внутривенное введение Внутрь	-
	Амфотерицин В	0,5—0,7 мг/кг 1р/сут Внутривенное введение	-
Противогрибковые	Вориконазол	Внутривенное введение	-

лекарственные средства		200мг 2р/сут Внутрь	
	Итраконазол	200мг 2р/сут Внутрь	-
	Каспофунгин	50мг/сут Внутривенное введение	-
	Микофунгин	Внутривенное введение	-
	Флуконазол	400мг 1р/сут Внутривенное введение Внутрь	-
	Анидулафунгин	200мг в 1 день, далее 100мг/сут Внутривенное введение	-
	Позаконазол	400 мг 2 раза в сутки 3 дня, 400 мг 1 раз в день Внутрь	-
	Ацикловир	400мг 2р/сут Внутривенное введение Внутрь	-
Противовирусные лекарственные средства	Ганцикловир	500мг Внутривенное введение	-
	Гепарин	5000 МЕ/мл, 5 мл Внутривенное Подкожное введение	-
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Аминокапроновая кислота	5% 100 мл Внутривенное введение	-
	Губка гемостатическая	Местно размер 7*5*1, 8*3	-
	Надропарин	0,3мл Подкожное введение	-
	Эноксапарин	20-40мг 1р/сут Подкожное введение	-
	Антиингибиторный коагулянтный комплекс	500 МЕ Внутривенное введение	-
	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	2% 2мл Местное применение	-
Другие лекарственные средства	Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]	50 мг/мл- 50 мл Внутривенное введение	-
	Омепразол	40мг внутривенное введение 20мг 2р/сут внутрь	-
	Фамотидин	20мг 1-2р/сут Внутривенное введение	-
	Амброксол	30 мг 2-3р/сут Внутрь	-
	Амлодипин	5мг 1р/сут Внутрь	-
	Каптоприл	25-50мг 2р/сут Внутрь	-
	Лизиноприл	5мг 1 р/сут внутрь	-
	Лактулоза	15-45мл внутрь	-
	Спиринолактон	100-200мг внутрь	-
	Повидон – йод	6-10 раз в день полоскание полости рта в разведении 1:10 Наружное применение	-

	Тобрамицин	0,3% 5мл глазные капли	-
	Торасемид	10мг 5-20мг/сут внутрь	-
	Фолиевая кислота	5мг/сут внутрь	-
	Фуросемид	20-40мг/сут Внутривенное введение Внутрь	-
	Хлоргексидин	6-10 раз в день полоскание полости рта Наружное применение	-

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

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [33,34].

Трансплантация костного мозга должна рассматриваться только в качестве клинического испытания или при достижении ремиссии у пациентов с рефрактерными формами или с рецидивами. При подтверждении молекулярного рецидива необходимо проведение типирования родных братьев и сестер с целью осуществления в дальнейшем трансплантации аллогенного костного мозга. Несмотря на хорошие результаты, достигнутые при использовании этого подхода, роль трансплантации является неопределенной, поскольку, долгосрочная ремиссия может быть достигнута с помощью нескольких курсов триоксида мышьяка.

Выполнение трансплантации стволовых гемопоэтических клеток у больных ОПЛ в первой полной ремиссии не показано. Для крайне незначительной части пациентов с персистенцией минимальной остаточной болезни после завершения консолидации трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток следует рассматривать в случае, если есть HLA-совместимый донор. Из-за того, что у этих больных могут отмечаться ранние рецидивы, может быть использована дополнительная терапия (например, АТО) с целью контроля заболевания и для достижения молекулярной ПР перед трансплантацией. У пациентов из группы высокого риска развития рецидива после достижения молекулярной ремиссии может быть осуществлена заготовка аутологичных стволовых клеток крови с целью выполнения аутологичной ТГСК как консолидирующей терапии. При этом, необходимо, чтобы в собранном клеточном субстрате методом ПЦР химерный транскрипт не определялся.

5.5 Дальнейшее ведение:

Для пациентов группы высокого риска, >60 лет или у которых были длительные перерывы во время консолидации рекомендуется проводить исследование костного мозга методом ПЦР каждые 3 месяца в течение 2 лет для выявления молекулярного рецидива. Риск рецидива у пациентов группы низкого риска, которые находятся в молекулярной ремиссии после завершения консолидации, является низким, и

исследование костного мозга может быть необязательным вне рамок клинического испытания. Ранее проведение исследования костного мозга являлись стандартом; в настоящее время в связи с более новыми и более эффективными схемами лечения мониторинг костного мозга утратил свою ценность.

При отсутствии данных за лейкемический процесс, пациент снимается с терапии. Наблюдение осуществляют в течение 5 лет от момента достижения ремиссии. (далее см. пункт 3.4)

6. Индикаторы эффективности лечения: см. пункт 3.5

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Кемайкин Вадим Матвеевич – кандидат медицинских наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр», руководитель отдела онкогематологии и трансплантации костного мозга.
- 2) Клодзинский Антон Анатольевич – кандидат медицинских наук, медицинский директор ТОО «Центр гематологии».
- 3) Рамазанова Райгуль Мухамбетовна – доктор медицинских наук, профессор АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», заведующая курсом гематологии.
- 4) Габбасова Сауле Тленбаевна – заведующая отделением гемобластозов, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 5) Пивоварова Ирина Алексеевна – MD, MBA, председатель правления ТОО «Центр гематологии», Председатель Республиканское Общественное Объединение «Казахстанское общество врачей гематологов».
- 6) Рапильбекова Гульмира Курбановна – доктор медицинских наук, профессор КФ УМС «Национальный научный центр материнства и детства», старший ординатор акушерского отделения №1, акушер-гинеколог.
- 7) Макалкина Лариса Геннадьевна – клинический фармаколог, доцент кафедры кардиологии, внутренних болезней, медико-социальной экспертизы и реабилитации НАО «Медицинский Университет Астана».

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

7.3 Рецензенты:

- 1) Рахимбекова Гульнар Аяпбеккызы – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней интернатуры НАО «Медицинский Университет Астана».
- 2) Тургунова Людмила Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапевтических дисциплин факультет резидентуры и дополнительного образования НАО «Медицинский Университет Караганды».

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

7.5 Список использованной литературы:

- 1) Cicconi L, Lo-Coco F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Ann Oncol.* 2016; 27(8):1474–1481. doi:10.1093/annonc/mdw171
- 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. 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) Iland HJ, Collins M, Hertzberg MS, Seldon M, Grigg AP, Firkin F, et al. Final analysis of the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APLM4 Trial: all-trans retinoic acid (ATRA), intravenous arsenic trioxide (ATO) and idarubicin (IDA) as initial therapy for acute promyelocytic leukemia (APL). American Society of Hematology Meeting, San Francisco, CA, USA, 2014.
- 4) Pellicori P, Calicchia A, Lococo F, Cimino G, Torromeo C. Subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with acute promyelocytic leukemia in long-term remission after the AIDA protocol. *Congest Heart Fail (Greenwich, Conn)* 2012;18:217–221.
- 5) Park JH, Tallman MS. Managing acute promyelocytic leukemia without conventional chemotherapy: is it possible? *Expert Rev Hematol.* 2011; 4(4):427–36.
- 6) Chen Z, Mai W, Li Z, Zhang H, Zheng Y, Hong S, Yang W, Xiao W, Chen Z, Wang S The epidemiological trend of acute promyelocytic leukemia over past four decades: a population-based analysis. *Leuk Lymphoma.* 2019 Jul 15:1-12. doi: 10.1080/10428194.2019.1639164
- 7) Hao Jin-Jin, QIU Yi-Ning, ZHOU Dong-Feng et al. Comparisons of clinical features of chronic aplastic anemia and myelodysplastic syndrome in children[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(11): 867-869.
- 8) Platzbecker U, Avvisati G, Ehninger G, Cicconi L, Thiede C, Ferrara F, et al. Improved outcome with ATRA-arsenic trioxide compared to ATRA-chemotherapy in non-high risk acute promyelocytic leukemia – updated results of the Italian-German APL0406 Trial on the Extended Final Series. American Society of Hematology Meeting, San Francisco, CA, USA, 2014.
- 9) Sanz MA, Montesinos P, Rayon C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010; 115(25):5137-5146.
- 10) Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline

chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* 2009;113(4):775-783

11) Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, Cottone F, Ferrara F, Di Bona E, et al. Randomized phase III trial of retinoic acid and arsenic trioxide versus retinoic acid and chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia: health-related quality-of-life outcomes. *J Clin Oncol*. 2014;32:3406–3412.

12) Beitinjane A, Jang S, Roukoz H, Majhail NS . Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations in acute promyelocytic leukemia: a systematic review. *Leuk Res* 2010;34(7):831-836.

13) Eghtedar A, Rodriguez I, Kantarjian H, O'Brien S, Daver N, Garcia-Manero G, et al. Incidence of secondary neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid plus chemotherapy or with all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide *Leuk Lymph* 2014. e-pub ahead of print 3 November 2014doi:10.3109/10428194.2014.953143

14) Burnett AK, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1295-1305.

15) Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. *Blood*. 2011;117(18):4716–25.

16) Lo-Coco F, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adult patients younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood* 2010;116:3171-3179.

17) 'Donnell MR, Abboud CN, Altman J, et al. Acute myeloid leukemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011; 9(3):280–317

18) Tallman MS, Altman JK. Curative strategies in acute promyelocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:391–9

19) Coutre SE, Othus M, Powell B, Willman CL, Stock W, Paietta E, et al. Arsenic trioxide during consolidation for patients with previously untreated low/intermediate risk acute promyelocytic leukaemia may eliminate the need for maintenance therapy. *Br J Haematol*. 2014; 165:497–503.

20) Breccia M, Lo-Coco F. Arsenic trioxide for management of acute promyelocytic leukemia: current evidence on its role in front-line therapy and recurrent disease. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13:1031-1043

21) Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Rostami S, et al. Phase II study of single-agent arsenic trioxide for the front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29:2753-2757

22) Noor A. Lokman, Rachel Ho, Kavyadharshini Gunasegaran, Wendy M. Bonner, Martin K. Oehler, Carmela Ricciardelli. (2019) Anti-tumour effects of all-trans retinoid acid on serous ovarian cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 38:1.

23) Mathews V, George B, Lakshmi KM, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity. *Blood* 2006;107:2627-2632

- 24) Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Mannero G, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood* 2017; 129:1275-1283.
- 25) Ades L, Guerci A, Raffoux E, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood* 2010; 115:1690-1696
- 26) Au W-Y, Kumana CR, Lee HKK, et al . Oral arsenic trioxide-based maintenance regimens for first complete remission of acute promyelocytic leukemia: a 10-year follow-up study. *Blood* 2011; 118(25):6535-6543
- 27) Zhu HH, Qin YZ, Huang XJ. Resistance to arsenic therapy in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 370:1864–1866.
- 28) Adams J, Nassiri M. Acute promyelocytic leukemia: a review and discussion of variant translocations. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(10):1308–1313. doi:10.5858/arpa.2013-0345-RS
- 29) Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Collins M, Hertzberg M, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4) *Blood* 2012;120:1570–1580. quiz 752
- 30) Grimwade D, Tallman MS. Should minimal residual disease monitoring be the standard of care for all patients with acute promyelocytic leukemia? *Leuk Res*. 2011; 35(1):3–7.
- 31) Soni A, Djokic M, Hou JZ, Redner RL, Boyiadzis M. Outcomes of acute myeloid leukemia with t(15;17) not associated with acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(11):3236–3239. doi:10.3109/10428194.2015.1036262
- 32) Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. *Blood* 2011; 117(18):4716-4725.
- 33) Park JH, Qiao B, Panageas KS, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood*. 2011;118(5):1248–54
- 34) Ablain J, de Thé H. Revisiting the differentiation paradigm in acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2011; 117(22):5795–802
- 35) Lehmann S, Deneberg S, Antunovic P, et al. Early death rates remain high in high-risk APL: update from the Swedish acute leukemia registry 1997–2013. *Leukemia*. 2017; 31(6):1457–1459. doi:10.1038/leu.2017.71
- 36) Shetty AV, Ravandi F, Alapati N, Borthakur G, Garcia-Manero G, Kadia TM, et al. Survivorship in APL- outcomes of acute promyelocytic leukemia (APL) patients (pts) after maintaining complete remission (CR) for at least 3 years. American Society of Hematology Meeting, San Francisco, CA, USA, 2014.
- 37) Jillella AP, Kota VK. The global problem of early deaths in acute promyelocytic leukemia: a strategy to decrease induction mortality in the most curable leukemia. *Blood Rev*. 2018; 32(2):89–95. doi:10.1016/j.blre.2017.09.001
- 38) Bone Marrow Findings in Patients With Acute Promyelocytic Leukemia Treated With Arsenic Trioxide Karin P Miller, MD, Girish Venkataraman, MD, Christopher D Gocke, MD, Denise A Batista, PhD, Michael J Borowitz, MD, PhD, Kathleen H Burns,

MD, PhD, Keith Pratz, MD, Amy S Duffield, MD, PhD American Journal of Clinical Pathology 2019

39) Giri S, Pathak R, Martin MG, Bhatt VR. Survival of de novo and secondary acute promyelocytic leukemia: a propensity-matched analysis of the SEER database. Leuk Lymphoma. 2016; 57(2):385–391. doi: 10.3109/10428194.2015.1063142

40) Acute Myeloid Leukemia Acquiring Promyelocytic Leukemia-Retinoic Acid Receptor Alpha at Relapse Varsha Gupta, Mohammed Shariff, Ravneet Bajwa, Ishan Patel, Hashem A. Ayyad, Michael J. Levitt, Peter J. Mencil, and Mohammad A. Hossain World J Oncol. 2019 Jun; 10(3): 153–156.

41) Coombs CC, Tavakkoli M, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future. Blood Cancer J. 2015; 5:e304. doi: 10.1038/bcj.2015.25.

42) Vitale C, Jabbour E, Lu X, Yabe M, Kanagal Shamanna R, Daver N, Pemmaraju N. et al. Acute promyelocytic leukemia presented as a relapse of acute myeloid leukemia. Am J Hematol. 2016; 91(4):E274–276. doi: 10.1002/ajh.24302

43) Braun T, Cereja S, Chevret S, Raffoux E, Beaumont M, Detourmignies L, Pigneux A. et al. Evolving characteristics and outcome of secondary acute promyelocytic leukemia (APL): A prospective analysis by the French-Belgian-Swiss APL group. Cancer. 2015; 121(14):2393–2399. doi: 10.1002/cncr.29389.

44) Amatangelo M.D. Quek L. Shih A. Stein E.M. Roshal M. David M.D. Marteyn B. Farnoud N.R. de Botton S. Bernard O.A. et al. Enasidenib induces acute myeloid leukemia cell differentiation to promote clinical response. Blood. 2017; 130: 732-741

45) Iaccarino L, Ottone T, Alfonso V, Cicconi L, Divona M, Lavoragna S, Travaglini S, Ferrantini A, Falconi G, Baer C, Usai M, Forghieri F, Venditti A, Del Principe MI, Arcese W, Voso MT, Haferlach T, Lo-Coco F Mutational landscape of patients with acute promyelocytic leukemia at diagnosis and relapse. Am J Hematol. 2019 Jul 10. doi: 10.1002/ajh.25573

46) Batlle E. Clevers H. Cancer stem cells revisited. Nat. Med. 2017; 23: 1124-1134

Приложение 1

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

Диагностические мероприятия: сбор жалоб и анамнеза.

Медикаментозное лечение: симптоматическая терапия

