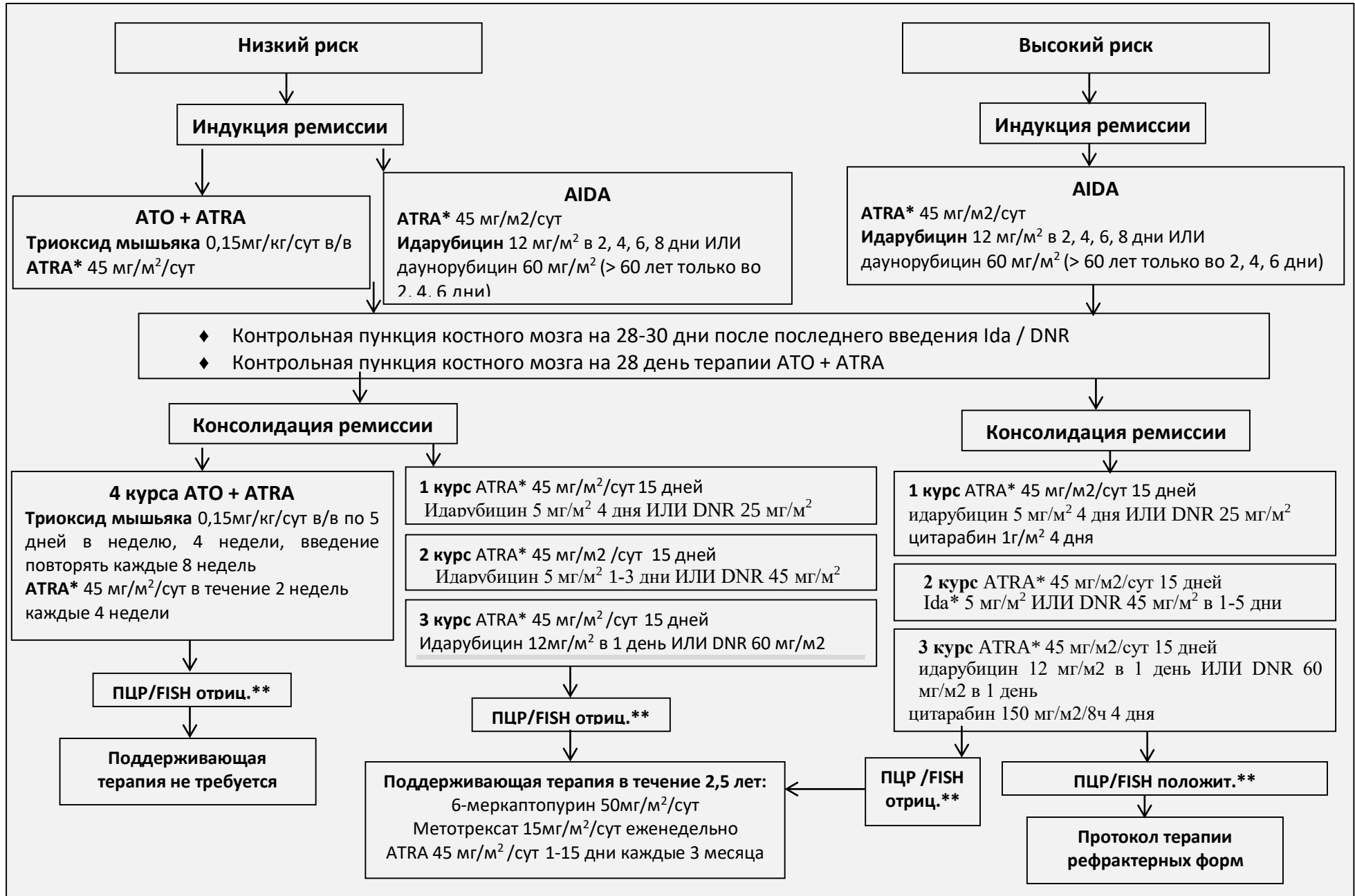


Пациенты – кандидаты для проведения терапии



Рекомендуется проводить лечение пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом по одному из режимов. Очень важно, чтобы выбранный режим был выполнен полностью (индукционные, консолидационные курсы).

* Для пациентов моложе 20 лет ATRA назначается в дозе 25 мг/м² в два приема.

- Пожилые пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, не подлежащие для химиотерапии, включающей антрациклины, являются кандидатами на получение лечения на основе АТО.
 - ◆ 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. Цитогенетические и молекулярные исследования костного мозга в конце индукции не имеют никакой клинической ценности в оценке достижения полной ремиссии. Если нет признаков морфологического заболевания, ATRA и триоксид мышьяка могут быть прекращены, чтобы обеспечить восстановление периферической крови, так как значительная миелосупрессия может быть связана с терапией триоксида мышьяка.
 - В случае, если на 28-ой день терапии ремиссия не достигнута, лечение триоксидом мышьяка и третиноином необходимо продолжать до достижения терминальной (окончательной) дифференцировки (максимум до 60-го дня). Лечение необходимо сопровождать регулярной оценкой костного мозга для констатации достижения полной ремиссии. Если есть признаки морфологического заболевания, необходимо продолжить прием ATRA 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 ATRA, необходимо воздерживается от новых терапевтических интервенций.
 - Профилактика синдрома дифференцировки ОПЛ пероральным приемом преднизолона в дозе 0.5 мг/кг/день, начиная с первого дня лечения триоксидом мышьяка и до окончания индукционной терапии, и возможно назначение гидроксикарбамида при повышении лейкоцитов >10 /л.
 - При инициальном лейкоцитозе более 10*10⁹ /л (группа высокого риска) выполняется 5 люмбальных пункций (с введением трех препаратов) в период курсов индукции/консолидации, затем один раз в 3 месяца. Рекомендуется отложить профилактику ЦНС до достижения полной ремиссии, поскольку пункция спинномозговой жидкости при первичном обследовании и во время индукции очень опасна. Пациентам без гиперлейкоцитоза, у которых риск рецидива в ЦНС очень низкий, не рекомендуется проводить профилактику ЦНС.
 - Профилактика синдрома дифференцировки ОПЛ пероральным приемом преднизолона в дозе 0.5 мг/кг/день, начиная с первого дня лечения третиноином и до окончания индукционной терапии, и возможно назначение гидроксикарбамида при повышении лейкоцитов до >10 x 10⁹ /л.
 - Пункция костного мозга на 28 день.
 - Индукционную терапию необходимо прекратить при достижении ремиссии на 28 день (по данным морфологического исследования костного мозга).
 - В случае, если на 28-ой день терапии ремиссия не достигнута, лечение третиноином необходимо продолжать до достижения терминальной (окончательной) дифференцировки (максимум до 60-го дня). Лечение необходимо сопровождать регулярной оценкой костного мозга для констатации достижения полной ремиссии.
- ** Отрицательный результат FISH не равноценен отрицательному результату ПЦР. Цитогенетические и молекулярные исследования костного мозга в конце индукции не имеют никакой клинической ценности в оценке достижения полной ремиссии.

Низкий риск (уровень лейкоцитов < 10 x 10⁹)

Предпочтительный режим

Индукция

Триоксид мышьяка	дни	1 – 28	максимум 60 дней
Третиноин (ATRA)	дни	1 – 28	максимум 60 дней

● ↑ ↑ ↑
пункция костного до достижения полной гематологической
мозга ремиссии

Индукция у пациентов низкого риска

Лекарственное средство	Доза	Способ введения	Частота введения	Пояснения
Триоксид мышьяка	0.15 мг/кг	в/в в течение более 2 часов	каждый день	Начинать в 1-й день и продолжать до достижения полной гематологической ремиссии (количество бластных клеток < 5%), но не более 60 дней.
Третиноин (ATRA)	45 мг/м ²	Внутрь, дозу разделить на 2 равных приема	каждый день	Начинать в 1-й день и продолжать до достижения полной гематологической ремиссии (количество бластных клеток < 5%), но не более 60 дней. Необходимо округлять дозы с шагом в 10 мг.

Другие рекомендуемые режимы терапии для пациентов низкого риска

Режим AIDA

Индукция

Третиноин (ATRA)	дни	1 – 28	максимум 60 дней
Идарубицин	дни	2, 4, 6, 8	

● ↑ ↑ ↑
забор костного до достижения полной гематологической
мозга ремиссии

Лекарственное средство	Доза	Способ введения	Частота введения	Пояснения
Третиноин (ATRA)	45 мг/м ²	Внутрь, дозу разделить на 2 равных приема	каждый день	Продолжать до достижения полной гематологической ремиссии (количество бластных клеток < 5%), но не более 60 дней. Необходимо округлять дозы с шагом в 10 мг.
Идарубицин	12 мг/м ²	в/в	На 2, 4, 6, 8 дни	Только в течение трех дней (2, 4, 6 дни) у пожилых (>60 лет) пациентов и пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Консолидация

	неделя	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Триоксид мышьяка	день	1 – 5						1 – 5							1 – 5							1 – 5							
Третиноин ATRA	день	1 – 7				1 – 7				1 – 7				1 – 7				1 – 7				1 – 7				1 – 7			
		Консолидация 1								Консолидация 2								Консолидация 3								Консолидация 4			
		Пункция костного мозга								Пункция костного мозга								Пункция костного мозга											

Консолидация у пациентов низкого риска				
Лекарственное средство	Доза	Способ введения	Частота введения	Пояснения
Триоксид мышьяка	0.15 мг/кг	в/в в течение более 2 часов	ежедневно 5 дней в неделю, перерыв на 6 и 7 дни недели	В течение 4 недель, затем перерыв 4 недели, всего 4 курса. Последний курс проводится на 25-28 неделях.
Третиноин (ATRA)	45 мг/м ²	Внутрь, дозу разделить на 2 равных приема	каждый день	Принимать в течение 14 дней, затем 14 дней перерыв, всего 7 курсов. Необходимо округлять дозы с шагом в 10 мг.

Необходимо проводить модификацию дозировок при развитии побочных реакций (со стороны печени, сердца время интервала QTc).

Модификация дозировок

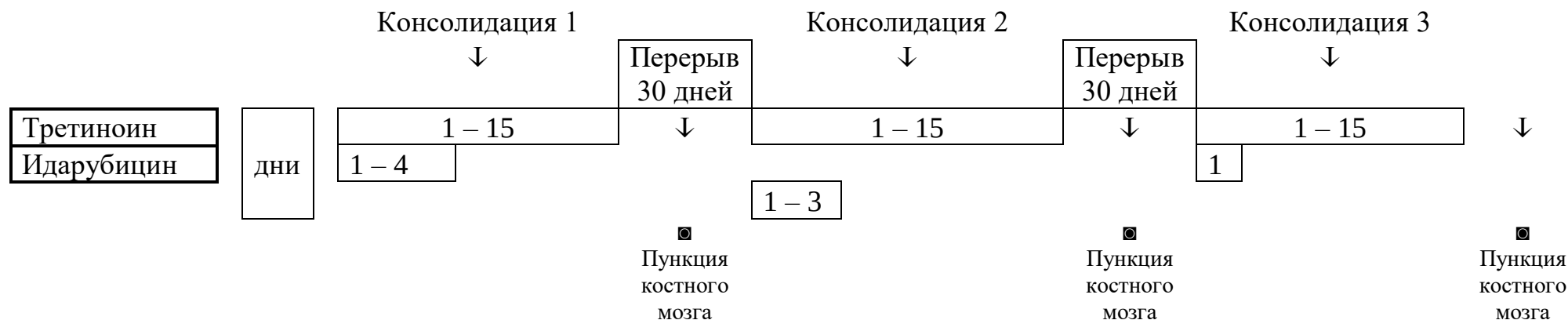
При развитии негематологической токсичности при применении третиноина и триоксида мышьяка (степень $\frac{3}{4}$ по критериям СТСАЕ, версия 4) (например, удлинение интервала QT, синдром дифференцировки, гепатотоксичность, синдром псевдоопухоли мозга) рекомендуются следующие модификации дозы:

Уровень дозирования	0 (стартовый уровень)	- 1	- 2	- 3
Триоксид мышьяка	0.15	0.11	0.10	0.075
Третиноин (ATRA) (мг/м ²)	45	37.5	25	20

Во время проведения 4-х курсов консолидации рекомендуется проводить следующую диагностику:

- Пункция костного мозга проводится после восстановления периферической крови перед началом второго, третьего и четвертого курса консолидации и после последнего консолидационного курса для проведения оценки морфологической и молекулярной (ПЦР/FISH) ремиссии.
- Пациенты без молекулярной ремиссии в конце консолидационной терапии считаются молекулярно резистентными. Данным пациентам рекомендуется проведение химиотерапии (AIDA) с последующей аутологичной или аллогенной трансплантацией.

Консолидация низкого риска



Консолидация 1 у пациентов низкого риска

Лекарственное средство	Доза	Способ введения	Частота введения	Пояснения
Третиноин (ATRA)	45 мг/м ²	Внутрь, дозу разделить на 2 равных приема	Дни 1 – 15	Необходимо округлять дозы с шагом в 10 мг.
Идарубицин	5 мг/м ²	в/в	Дни 1, 2, 3, 4	

Консолидация 2 у пациентов низкого риска

Лекарственное средство	Доза	Способ введения	Частота введения	Пояснения
Третиноин (ATRA)	45 мг/м ²	Внутрь, дозу разделить на 2 равных приема	Дни 1 – 15	Необходимо округлять дозы с шагом в 10 мг.
Идарубицин	5 мг/м ²	в/в	Дни 1, 2, 3	

Консолидация 3 у пациентов низкого риска

Лекарственное средство	Доза	Способ введения	Частота введения	Пояснения
Третиноин (ATRA)	45 мг/м ²	Внутрь, дозу разделить на 2 равных приема	Дни 1 – 15	Необходимо округлять дозы с шагом в 10 мг.
Идарубицин	12 мг/м ²	в/в	День 1	

Поддерживающая терапия

6-меркаптопурин	день						1-91						
-----------------	------	--	--	--	--	--	-------------	--	--	--	--	--	--

Метотрексат	день	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
-------------	------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Третиноин ATRA	день												1-15
1 курс (всего 7 курсов, которые заканчиваются 6-меркаптопурином и метотрексатом)													
костный мозг													

Поддерживающая терапия у пациентов низкого риска				
Лекарственное средство	Доза	Способ введения	Частота введения	Пояснения
6-меркаптопурин	50 мг/м ²	Внутрь	Ежедневно (дни 1 – 91) с последующим 15-дневным перерывом	7 курсов по 91 дню. Необходимо округлять дозы с шагом в 10 мг.
Метотрексат	15 мг/м ²	В/м или внутрь	Один раз в неделю в течение 91 дня с последующим 15-дневным перерывом	7 курсов по 91 дню.
Третиноин (ATRA)	45 мг/м ²	Внутрь, дозу разделить на 2 равных приема	Ежедневно в течение 15 дней (до начала или после окончания 91-дневного курса)	Каждые 3 месяца в количестве 6 курсов, во время терапии третиноином введения 6-меркаптопурина и метотрексата прекращаются

- Пункцию костного мозга для проведения морфологической и молекулярной ПЦР/FISH диагностики необходимо проводить после восстановления периферической крови перед началом каждого поддерживающего курса и после окончания поддерживающей терапии для подтверждения молекулярной ремиссии.

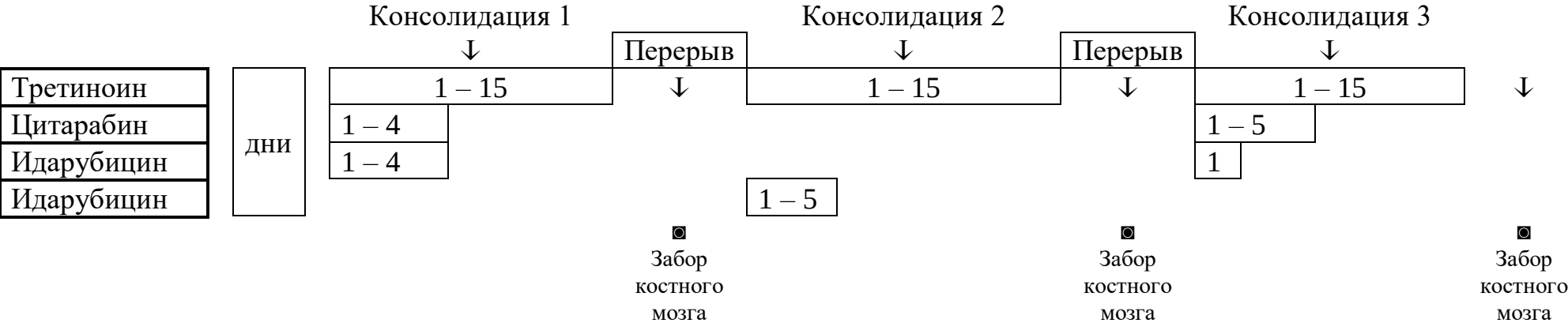
Высокий риск (уровень лейкоцитов > 10 x 10⁹)

Индукция

Третиноин (ATRA)	дни	1 – 28	максимум 60 дней			
Идарубицин	дни	2, 4, 6, 8	●	●	●	●
		забор костного мозга до достижения полной гематологической ремиссии				

Индукция у пациентов высокого риска				
Лекарственное средство	Доза	Способ введения	Частота введения	Пояснения
Третиноин (ATRA)	45 мг/м ²	Внутрь, дозу разделить на 2 равных приема	каждый день	Продолжать до достижения полной гематологической ремиссии, но не более 60 дней. Необходимо округлять дозы с шагом в 10 мг.
Идарубицин	12 мг/м ²	в/в	На 2, 4, 6, 8 дни	Только в течение трех дней (2, 4, 6 дни) у пожилых (>60 лет) пациентов и пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями

Консолидация



Консолидация 3

↓

1 – 15

↓

1 – 5

1

●

Забор костного мозга

●

Забор костного мозга

●

Забор костного мозга

Консолидация 1 у пациентов высокого риска				
Лекарственное средство	Доза	Способ введения	Частота введения	Пояснения
Третиноин (ATRA)	45 мг/м ²	Внутрь, дозу разделить на 2 равных приема	Дни 1 – 15	Необходимо округлять дозы с шагом в 10 мг.
Идарубицин	5 мг/м ²	в/в	Дни 1, 2, 3, 4	Перед введением цитарабина
Цитарабин	1000 мг/м ²	в/в в течение 3 ч	Дни 1, 2, 3, 4	После завершения введения идарубицина

Консолидация 2 у пациентов высокого риска				
Лекарственное средство	Доза	Способ введения	Частота введения	Пояснения
Третиноин (ATRA)	45 мг/м ²	Внутрь, дозу разделить на 2 равных приема	Дни 1 – 15	Необходимо округлять дозы с шагом в 10 мг.
Идарубицин	5 мг/м ²	в/в	Дни 1, 2, 3, 4, 5	

Консолидация 3 у пациентов высокого риска				
Лекарственное средство	Доза	Способ введения	Частота введения	Пояснения
Третиноин (ATRA)	45 мг/м ²	Внутрь, дозу разделить на 2 равных приема	Дни 1 – 15	Необходимо округлять дозы с шагом в 10 мг.
Идарубицин	12 мг/м ²	в/в	День 1	Перед введением цитарабина
Цитарабин	150 мг/м ² /8 ч	в/в	Дни 1, 2, 3, 4, 5	После завершения введения идарубицина

Во время проведения консолидационной терапии (3 курса консолидации) необходимо провести следующие диагностические исследования:

- Пункцию костного мозга для проведения морфологической и молекулярной ПЦР/FISH диагностики необходимо проводить в перерывах перед началом второй и третьей консолидаций, и после окончания третьей консолидации для подтверждения молекулярной ремиссии.
- Пациенты, у которых не достигнута молекулярная ремиссия после окончания всех трех курсов консолидационной терапии считаются молекулярно резистентными.

Поддерживающая терапия

6-меркаптопурин	день						1-91						
-----------------	------	--	--	--	--	--	-------------	--	--	--	--	--	--

Метотрексат	день	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
-------------	------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Третиноин ATRA	день												1-15
1 курс (всего 7 курсов, которые заканчиваются 6-меркаптопурином и метотрексатом)													



костный мозг

Поддерживающая терапия у пациентов высокого риска				
Лекарственное средство	Доза	Способ введения	Частота введения	Пояснения
6-меркаптопурин	50 мг/м ²	Внутрь	Ежедневно (дни 1 – 91) с последующим 15-дневным перерывом	7 курсов по 91 дню. Необходимо округлять дозы с шагом в 10 мг.
Метотрексат	15 мг/м ²	в/м или внутрь	Один раз в неделю в течение 91 дня с последующим 15-дневным перерывом	7 курсов по 91 дню.
Третиноин (ATRA)	45 мг/м ²	Внутрь, дозу разделить на 2 равных приема	Ежедневно в течение 15 дней (до начала или после окончания 91-дневного курса)	Каждые 3 месяца в количестве 6 курсов, во время терапии третиноином введения 6-меркаптопурина и метотрексата прекращаются)

— Пункцию костного мозга для проведения морфологической и молекулярной ПЦР/FISH диагностики необходимо проводить после восстановления картины крови перед началом каждого поддерживающего курса и после окончания поддерживающей для подтверждения молекулярной ремиссии.

При развитии негематологической токсичности при применении третиноина (степень $\frac{3}{4}$ по критериям СТСАЕ, версия 4) рекомендуются следующие модификации дозы:

Уровень дозирования	0 (стартовый уровень)	- 1	- 2	- 3
Третиноин (ATRA) (мг/м ²)	45	37.5	25	20