

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

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код(ы) по МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
С 92.1	Хронический миелоидный лейкоз, <i>BCR-ABL1</i> - позитивный

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

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
аллоТКМ	–	аллогенная трансплантация костного мозга
БФ	–	бластная фаза
БМО	–	большой молекулярный ответ
ГСК	–	гемопозитические стволовые клетки
ГГТП	–	гаммаглутамилтранспептидаза
Ед	–	единица измерения
ИТК	–	ингибиторы тирозинкиназ
ИФА	–	иммунноферментный анализ
ИФТ	–	иммуннофенотипирование
КП	–	клинический протокол
КТ	–	компьютерная томография
ЛДГ	–	лактатдегидрогеназа
Мл	–	миллилитр
МЕ	–	международная единица
Мг	–	миллиграмм
МКБ	–	международная классификация болезней
ОАК	–	общий анализ крови
ОБП	–	органы брюшной полости

ПХТ	–	полихимиотерапия
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
ПГО	–	полный гематологический ответ
ПМО	–	полный молекулярный ответ
РКИ	–	рандомизированное клиническое исследование
СЦИ	–	стандартное цитогенетическое исследование
ТКМ	–	трансплантация костного мозга
УД	–	уровень доказательности
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ФА	–	фаза акселерации
ХФ	–	хроническая фаза
ХМЛ	–	хронический миелолейкоз
ЦО	–	цитогенетический ответ
BCR/ABL	–	белок с повышенной тирозинкиназной активностью, продукт гена BCR/ABL
EBMT	–	European Group for blood and Marrow
ELN	–	Европейская организация по лечению лейкозов
ESMO	–	Европейское общество медицинской онкологии
NCCN	–	Национальная онкологическая сеть США
Ph+	–	клетки, содержащие филадельфийскую хромосому
FISH	–	флуоресцентная гибридизация

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

1.5 Категория пациентов: взрослые, беременные.

1.6 Шкала уровня доказательности [1]:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортных 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.
GCP	Наилучшая клиническая практика.

1.7 Определение [2-4]: Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – клональное миелопролиферативное заболевание, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических предшественниках. Цитогенетическим маркером ХМЛ является приобретенная хромосомная транслокация t(9;22), которая получила название филадельфийской хромосомы (Ph⁺). Выявление Ph⁺-хромосомы происходит в результате обмена генетическим материалом между хромосомами 9 и 22 t (9;22). В результате переноса генетического материала с 9 на 22 хромосому на ней образуется слитный ген *BCR-ABL1*.

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) составляет 15% от общего числа лейкозов у взрослых. Средний возраст начала заболевания составляет 67 лет; однако ХМЛ встречается во всех возрастных группах (статистика SEER).

1.8 Классификация [2-7]:

В течении ХМЛ выделяют 3 фазы: хроническую, переходную (фазу акселерации) и терминальную фазу (бластной трансформации или бластный криз). [2-5] Критерии фаз акселерации и бластного криза представлены в таблице.

Фазы ХМЛ по классификации ELN [6]:

Фаза ХМЛ	Классификация ELN
Хроническая	Отсутствие признаков фазы акселерации и бластного криза
Акселерации	15-29% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге; сумма бластов и промиелоцитов $\geq 30\%$ (при этом бластов $< 30\%$); количество базофилов в крови $\geq 20\%$; персистирующая тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$, не связанная с терапией; некоторые* дополнительные хромосомные аномалии (ДХА) в Ph ⁺ - позитивных клетках, появившиеся на терапии

Бластный криз	Наличие в периферической крови или костном мозге $\geq 30\%$ бластных клеток появление экстрамедулярных инфильтратов бластных клеток
---------------	--

**Трисомия по 8-й хромосоме, трисомия по Ph-хромосоме (der(22)t(9;22)(q34;q11)), изохромосома 17 (i(17)(q10)), трисомия по 19-й, и ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11).*

ФА или БК устанавливают при наличии хотя бы одного критерия.

Стратификация пациентов по группам риска ELN 2017.

Группа риска ХМЛ – понятие, применимое только для хронической фазы (ХФ) ХМЛ. Группа риска с этой фазе оценивается только на момент диагностики заболевания, до начала терапии. Она рассчитывается на основании прогностически значимых характеристик: низкий, промежуточный, высокий риск (УД – А).

Таблица 3.

Шкала	Формула расчета	Группа риска	Конечная точка
Eutos	$7 \times \text{число базофилов (\%)} + 4 \times \text{размеры селезенки* (см)}$	Низкий (< 87) Высокий (≥ 87)	Полный цитогенетический ответ
Euro	$0,6666 \times \text{возраст (0-при } < 50 \text{ лет; 1- } > 50 \text{ лет)} + 0,0420 \times \text{размеры селезенки- (см)} + 0,0584 \times \text{бластных клеток (\%)} + 0,0413 \times \text{число эозинофилов (\%)} + 0,2039 \times \text{число базофилов (0- при } < 3; 1 - > 3) + 1,0956 \times \text{число тромбоцитов (0 – при } < 1500 \times 10^9/\text{л; 1 - } > 1500 \times 10^9/\text{л)} \times 1000$	Низкий (≤ 87) Промежуточный (781-1480) Высокий (≥ 1481)	Выживаемость
ELTS	$0,0025 \times (\text{возраст}/10)^3 + 0,0615 \times \text{размеры селезенки* (см)} + 0,1052 \times \text{число бластных клеток (\%)} + 0,4104 \times \text{число тромбоцитов} \times 10^9/\text{л} / 1000 - 0,5$	Низкий ($\leq 1,5680$) Промежуточный ($> 1,5680$, но $\leq 2,2185$) Высокий ($> 2,2185$)	ХМЛ-специфическая выживаемость

Система оценки по Hasford (Euro) стратифицируют пациентов на три группы риска (низкий, средний и высокий) и используются для стратификации рисков пациентов в клинических исследованиях при оценке ИТК. [7]

Оценка EUTOS (Исследование Европейского лечения и результатов) основана только на проценте базофилов в крови и размере селезенки.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [8-12]:

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез – по мере роста лейкозного клона, подавление нормального кроветворения, нарастания гепато-и спленомегалии, появляется неспецифическая клиническая симптоматика, которая складывается из нескольких синдромов:

- синдром опухолевой интоксикации (потеря массы тела, потливость, субфебрильная температура);
- синдром опухолевой пролиферации (боль и чувство тяжести в левом боку при спленомегалии);
- анемический синдром (общая слабость, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, бледность кожи и слизистых оболочек, тахикардия);

- тромботические осложнения при гипертромбоцитозе и геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией, наиболее характерны для ФА и БК [8,9].

Физикальное обследование: признаки пролиферативного синдрома (спленомегалия), иногда гепатомегалия и увеличение лимфатических узлов. В остальном проявления малоспецифичны и включают симптомы, связанные с анемией и тромбоцитозом.

Лабораторные исследования:

- **ОАК** с лейкоцитарной формулой и определением уровня тромбоцитов;
- **Б/х анализ крови** (общий и прямой билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, электролиты, амилаза, глюкоза);
- **Цитологическое исследование костного мозга (миелограмма)** – для определения фазы заболевания;
- **Генетические исследования:**
 - Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга (подтверждение наличия Ph –хромосомы) – в дебюте заболевания и до получения полного цитогенетического ответа (ПЦО - Ph +0%).
 - При неинформативности стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) (нет митозов, неудовлетворительное качество материала) показано исследование костного мозга методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH): выявление химерного гена BCR-ABL1
 - При отсутствии Ph –хромосомы (достижении ПЦО) и наличии клинико-гематологических признаков ХМЛ показано исследование костного мозга методом FISH для выявления «криптических» (скрытых) или вариантных транслокаций, которые не могут выявлены СЦИ и мониторингирования большого молекулярного ответа (БМО) BCR-ABL1 или Молекулярно-генетическое исследование периферической крови: определение экспрессии химерного транскрипта BCR-ABL1 p210 методом качественной и количественной полимеразной цепной реакции, по возможности проводить в дебюте заболевания.
 - При отсутствии типичного транскрипта BCR-ABL1 p210 показано определение редких транскриптов BCR-ABL1 (p190, p230) и других методом качественной и количественной ПЦР.

Инструментальные исследования:

- **Ультразвуковое исследование органов брюшной полости:** печени, селезенки, размеров периферических лимфоузлов.

Показания для консультаций узких специалистов:

- консультация врача по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению – установка центрального венозного катетера из периферического доступа (PICC);
- консультация гастроэнтеролога/гепатолога – для диагностики и лечения заболеваний ЖКТ;
- консультация гинеколога – беременность, метроррагии, меноррагии, консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов;
- консультация дерматовенеролога – кожный синдром;
- консультация инфекциониста – подозрение на вирусные инфекции;
- консультация кардиолога – неконтролируемая АГ, хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости, стенокардия;
- консультация клинического фармаколога – для назначения рациональной сопроводительной терапии;
- консультация невропатолога – неврологический дефицит;
- консультация нейрохирурга – острое нарушение мозгового кровообращения, дислокационный синдром;
- консультация нефролога (эфферентолога) – почечная недостаточность;
- консультация онколога – подозрение на солидные опухоли;
- консультация оториноларинголога – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- консультация офтальмолога – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаза и придатков;
- консультация проктолога – анальная трещина, парапроктит;
- консультация психиатра – психозы;
- консультация психолога – депрессия, анорексия и т.п.;
- консультация реаниматолога – лечение тяжелого сепсиса, септического шока, синдрома острого легочного повреждения при синдроме дифференцировки и терминальных состояний, установка центральных венозных катетеров;
- консультация ревматолога – ревматологическая патология;
- консультация стоматолога – санация ротовой полости;
- консультация торакального хирурга – экссудативный плеврит, пневмоторакс, зигомикоз легких;
- консультация трансфузиолога – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;
- консультация уролога – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы, МКБ, острая задержка мочи;
- консультация фтизиатра – подозрение на туберкулез;
- консультация хирурга – хирургические осложнения (инфекционные, геморрагические);
- консультация челюстно-лицевого хирурга – инфекционно-воспалительные заболевания зубочелюстной системы.

Диагностические критерии постановки диагноза [10-12]:

- Наличие филадельфийской хромосомы (сбалансированная транслокация t(9;22)(q34; q11) по данным стандартного цитогенетического исследования костного мозга;
- Наличие гена BCR-ABL1 в клетках костного мозга или периферической крови по данным молекулярно-генетических методов (FISH, полимеразно-цепная реакция в реальном времени);
- Миелопролиферативный синдром – нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево до бластов (до 10%) с наличием всех переходных форм (отсутствует «лейкемический провал»), базофильно-эозинофильная ассоциация, в некоторых случаях тромбоцитоз, в миелограмме – костный мозг гиперклеточный, гиперплазия эритроидного ростка, спленомегалия (у 50% пациентов в ранней хронической фазе).

Частота динамического обследования больных ХМЛ, получающих ИТК [10]: Таблица 5.

Исследование	Периодичность мониторинга
Клинический анализ крови	Каждые 15 дней до достижения и подтверждения полного гематологического ответа (ПГО), далее – как минимум каждые 3 месяца или по мере необходимости
Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга (СЦИ – не менее 20 метафаз) (при невозможности FISH)	На 3-м, 6-м и 12-м месяцах терапии; каждые 6 месяцев до достижения и подтверждения ПГО, - затем 1 раз в 12 месяцев при сохранении ПГО. <u>Всегда при неудаче лечения</u> (первичная или вторичная резистентность) и при возникновении необъяснимой цитопении. При ДХА в клетках Ph ⁺ и Ph ⁻ целесообразен более частый цитогенетический мониторинг
Количественная ПЦР в реальном времени (измерение уровня BCR/ABL с указанием количества копий контрольного гена ABL)	<u>Каждые 3 месяца</u> до достижения и подтверждения БМО, затем каждые 6 месяцев. При достижении ПМО после 3 лет терапии рекомендован контроль 1 раз в 3 мес для оценки стабильности ПМО в течении года.
Мутационный анализ BCR/ABL	На момент диагноза анализ показан только больным в ФА и БК. При неудаче терапии первой линии, при переходе на другие ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) или другие виды терапии.
Биохимический анализ крови	Каждые 15 дней в течении 1 месяца терапии; 1 раз в месяц в течении первых 3 месяцев терапии, далее - 1 раз в 3 месяца до 12 месяцев терапии. После 12 месяцев терапии-1 раз в 6 месяцев. При необходимости оценки токсичности показан более частый контроль.
ЭКГ	У пациентов с факторами риска, сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендован мониторинг каждые 15 дней в течении 1 месяца терапии; далее – 1 раз в 3-6 месяцев до 12 месяцев терапии. После 12 мес – 1 раз в год. По клиническим показаниям.
Рентгенография/флюорография органов грудной клетки	1 раз в год или по клиническим показаниям

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз хронического миелолейкоза в классических случаях не представляет затруднений. Трудности обычно возникают в начальном периоде заболевания, когда еще нет четких лейкомических изменений со стороны крови и выраженных признаков системной метаплазии в органах.

Основным патогномичным признаком заболевания является обнаружение при цитогенетическом исследовании филадельфийской хромосомы (t(9;22)) и химерного гена BCR-ABL1.

Таблица 6.

Дифференциальный диагноз ХМЛ				
	Хронический миелолейкоз (хроническая фаза)	ХММЛ	Атипичный ХМЛ	МДС/ХМПЗ
Картина ОАК	< 15 % бластных клеток, < 20% базофилов в периферической крови.	Персистирующий моноцитоз $\geq 1 \times 10^9 / L$, моноциты $\geq 10\%$ от количества лейкоцитов. Моноцитоз сохраняется в течение по меньшей мере 3 месяцев	Лейкоцитоз в периферической крови за счет увеличения количества нейтрофилов и их предшественников (промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов), включающей $\geq 10\%$ от лейкоцитов)	Анемия, ассоциированная с дисплазией эритроидного ростка с/или мультилинейной дисплазией, $\geq 15\%$ кольцевых сидеробластов, <1% бластов в периферической крови. Тромбоцитоз $\geq 450 \times 10^9/L$
Картина костного мозга	< 15 % бластных клеток в костном мозге	<20% бластов в КМ	Гиперклеточный КМ с гранулоцитарной пролиферацией и дисплазией гранулоцитов, с/или дисплазией эритроидного и мегакариоцитарного ростков. <20% бластов в костном мозге	Дисплазия эритроидного ростка с/или мультилинейной дисплазией, $\geq 15\%$ кольцевых сидеробластов, <5% бластов в костном мозге
Генетические мутации	Транслокация t(9;22). Дополнительные хромосомные aberrации в клетках Ph + (трисомия 8, изохромосома 17q, трисомия 19), комплексный кариотип или аномалии 3q26.2	Клональная цитогенетическая и молекулярно-генетическая поломка присутствующая в гемопоэтических клетках	Не доказанные перестройки PDGFRA, PDGFRB, или FGFR1, или PCM1-JAK2	Наличие мутации SF3B1 или, отсутствие мутации SF3B, отсутствие в анамнезе цитотоксической или колони стимулирующей терапии, которые могут быть причиной развития МДС/МПЗ. Отсутствие BCR-ABL1, отсутствие перестроек PDGFRA, PDGFRB, или FGFR1; или PCM1-JAK2; отсутствие (3;3)(q21;q26), inv(3)(q21q26) или del(5q)

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [13-15,21,22]:

Цели лечения:

получение гематологической ремиссии, достижение раннего молекулярного ответа, полного цитогенетического ответа и большого молекулярного ответа – это ранние благоприятные прогностические признаки длительной выживаемости без прогрессирования при условии постоянной терапии (уровень доказательности А). Максимальное подавление Ph-позитивного опухолевого клона, достижение продолжительности жизни больных, сравнимой с таковой в общей популяции.

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

II этап: для пациентов с установленным диагнозом терапия ингибиторами тирозинкиназ может проводиться в амбулаторных условиях, контроль цитогенетического исследования проводится на 3-м, 6-м и 12-м месяцах терапии, амбулаторно или при госпитализации в гематологическое отделение; далее каждые 6 месяцев до достижения и подтверждения ПЦО, - затем 1 раз в 12 месяцев при сохранении ПЦО.

3.1 Немедикаментозное лечение:

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

3.2 Медикаментозное лечение:

Лечение до установления окончательного клинического диагноза:

В период обследования, до получения результатов цитогенетического исследования, подтверждающих наличие Ph+хромосомы в клетках костного мозга, больному назначается циторедуктивная терапия препаратом –гидроксикарбамид, с целью снижения уровня лейкоцитов и/или тромбоцитов (УД – D). Доза препарата определяется с учетом количества лейкоцитов и веса больного. При лейкоцитозе более $100 \times 10^9/\text{л}$ гидроксикарбамид назначают в дозе 50 мг/кг ежедневно. В дальнейшем при снижении количества лейкоцитов в крови дозу гидроксикарбамида уменьшают: при лейкоцитозе $40\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ назначают 40 мг/кг, при $20\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$ – 30 мг/кг, при $5\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ – 20 мг/кг ежедневно.

При наличии клинических признаков лейкостаза с нарушениями микроциркуляции (энцефалопатия, снижение зрения, почечная недостаточность) показан лейкоферез. Для профилактики осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли в период циторедукции, обязательно введение адекватного объема жидкости (до 2-2,5 л/м² поверхности тела при отсутствии сердечной недостаточности), аллопуринола в дозе 300-600 мг/сут. (УД – D).

После подтверждения диагноза ХМЛ показано назначение ИТК.

Проводить лечение возможно в амбулаторных условиях, терапию ИТК можно начинать при любом количестве лейкоцитов (УД – А).

Принципы выбора ИТК.

При использовании препаратов ИТК улучшились показатели общей выживаемости, достижение хорошего качества жизни, восстановления нормального кроветворения, путем подавления лейкозного клона.

Эффективность иматиниба доказана положительным опытом применения в клинических исследованиях (IRIS, CML IV). Однако, резистентные к лечению иматинибом и подобными препаратами больные ХМЛ нуждаются в раннем переводе на другую терапию.

Необходимо отметить, что абсолютных противопоказаний к использованию ИТК у пациентов с ХМЛ нет. При выборе конкретного препарата в первую и последующие линии лечения необходимо учитывать фазу ХМЛ, сопутствующие заболевания и риск развития побочных эффектов в процессе терапии, а также мутационный спектр.

Выбор терапии ИТК первой линии у пациента должен основываться на оценке риска, профиле токсичности ИТК, возрасте пациента, способности переносить терапию и наличии сопутствующих заболеваний.

Терапия ИТК первой и второй линии должна быть выбрана с учетом наибольшей эффективности и наименьшего риска побочных явлений. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток должна быть обязательно рассмотрена для ХМЛ ХФ с высокой группой риска прогрессии, у больных с неудачей терапии первой линии, а также в продвинутых фазах ХМЛ, но в гематологической ремиссии. Ранняя оценка ответа на лечение, предупреждение развития резистентности и быстрое переключение на максимально эффективную терапию при отсутствии оптимального ответа должны быть основаны принципами современной терапии ХМЛ (УД – А).

Иматиниб (50 мг, 100мг, 200 мг, 400 мг таблетка/капсула).

Противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы (BCR-ABL1 тирозинкиназы) — аномального фермента, продуцируемого филадельфийской хромосомой при хроническом миелолейкозе. Подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз BCR-ABL1 -позитивных клеточных линий, а также молодых лейкозных клеток с положительной филадельфийской хромосомой при хроническом миелолейкозе (ХМЛ). После приема внутрь иматиниб хорошо абсорбируется, биодоступность — 98%. Начальная доза составляет 400 мг/сут для ХФ, ежедневно, длительно, однократно в сутки; для ФА и БК 600 мг/сут у взрослых. Препарат следует принимать во время еды, запивая полным стаканом воды. Показанием для повышения дозы является неудача лечения (до 600 мг/сут в ХФ и 800 мг/сут для ФА и БК). Снижение дозы необходимо проводить при развитии токсичности (до 300 мг/сут в ХФ и 400 мг/сут для ФА и БК).

Во французском исследовании SPIRIT сообщалось о более высоких показателях БМО (большой молекулярный ответ) у пациентов, получавших лечение иматинибом по 600 мг в сутки по сравнению с 400 мг/сут.⁴⁹ Эти данные предполагают, что иматиниб по 600 мг/сут возможно ближе к оптимальной дозе,

чем 400 мг, и ее следует использовать в качестве компаратора в проспективных исследованиях эффективности [15].

Нилотиниб (150 мг, 200мг, таблетка/капсула).

Противоопухолевый препарат, ингибитор протеин-тирозинкиназы. Нилотиниб мощно ингибирует тирозинкиназную активность BCR-ABL1 онкопротеина клеточных линий и первично положительных по филадельфийской хромосоме (Ph-положительных) лейкозных клеток. Оказывает выраженное ингибирующее влияние на BCR-ABL1 онкопротеин дикого типа, а также демонстрирует активность в отношении 32 и 33 основных иматинибрезистентных мутантных форм BCR-ABL1-тирозинкиназы, за исключением T3151 мутации.

В первой линии терапии показан больным ХФ ХМЛ в начальной дозе 600 мг/сут и в ФА ХМЛ в дозе 800 мг/сут. Во второй линии терапии назначается в дозе 800 мг/сут в ХФ и ФА. Независимо от фазы ХМЛ принимается 2 раза в сутки в равных дозах с интервалом 12 часов. Прием рекомендуется осуществлять натощак или не ранее чем через 2 часа после еды, после приема нилотиниба пищу следует принимать не ранее чем через 1 час. Капсулы запивать достаточным количеством воды. При развитии токсических проявлений доза может быть снижена до 400 мг 1 раз в сутки. При недостаточной эффективности препарата возможно повышение дозы до 800 мг в сутки больным в ХФ.

С осторожностью применять при панкреатите в анамнезе, сахарном диабете, атеросклерозе сосудов, окклюзионной болезни периферических артерий.

Дазатиниб (20 мг, 50 мг, 70 мг, 100 мг, таблетка/капсула).

Противоопухолевое средство, многоцелевой препарат, ингибитор протеинтирозинкиназ: BCR-ABL1, семейство SRC (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPHA2 и PDGFR бета. Связывается со многими формами ABL киназы, активен в лейкозных клеточных линиях, как чувствительных, так и резистентных к иматинибу. Дазатиниб подавляет активность не только ABL-тирозинкиназы, c-Kit-и PDGFR-киназ, но и активность около 30 других различных киназ: семейства SRC (SRC, LCK, YES, FIN), семейства TYR и SER/THR (GAK, MAPK14, MAP3K, MAP3K4), DDR1, EPHA, ZAK и др., может связываться как с активной, так и неактивной конформацией киназного домена ABL. Активен в отношении мутантных форм BCR-ABL-тирозинкиназы, за исключением T315I. Рекомендуемая доза дазатиниба для ХФ составляет 100 мг/сут, а для ФА и БК – 140 мг/сут. При явлениях токсичности доза дазатиниба больным в ХФ может быть снижена до 80 мг 1 раз в сутки, больным в ФА и БК – до 100 мг 1 раз в сутки, при повторных эпизодах токсичности – до 80 мг/сут. При недостаточной эффективности препарата возможно повышение дозы до 140 мг 1 раз в сутки больным в ХФ. С учетом фармакокинетики Дазатиниб характеризуется приемом, вне зависимости от приема пищи. Показана возможность Дазатиниба проникать через гематоэнцефалический барьер.

С осторожностью применять при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях, хронических обструктивных заболеваниях легких, бронхиальной астме, пневмонии, травма грудной клетки, хронических заболеваниях ЖКТ с высоким риском развития кровотечений.

Рекомендации по лечению ХМЛ.

Хроническая фаза		
1-я линия	Все пациенты	Иматиниб ⁴ или Нилотиниб HLA-типирование пациента и родственного донора (выполняется только у пациентов с высоким риском и при обнаружении клинически значимых дополнительных хромосомных аномалий в клетках Ph+) Определить мутационный статус у пациентов с дебютом ФА и БК, с определением чувствительности к ИТК.
	Субоптимальный ответ	Продолжить прием ИТК1 в прежней дозе
2-я линия	Токсичность, непереносимость ИТК 1	Нилотиниб или Дазатиниб HLA-типирование пациента и родственного донора
	Неудача иматиниба в первой линии	Нилотиниб, дазатиниб или клинические исследования, HLA-типирование пациента и родственного донора
	Неудача нилотиниба в первой линии	Дазатиниб, бозутиниб или клинические исследования (понатиниб, другие препараты) HLA-типирование пациента и родственного донора, решение вопроса об аллоТГСК. (Бозутиниб, понатиниб – нет регистрации в КЗ).
	Неудача дазатиниба в первой линии	Нилотиниб, бозутиниб или клинические исследования (понатиниб, другие препараты) HLA-типирование пациента и родственного донора, решение вопроса об аллоТГСК (Бозутиниб, понатиниб – нет регистрации в КЗ).
	Субоптимальный ответ	Продолжить прием ИТК2 в прежней дозе HLA-типирование пациента и родственного донора, при потере цитогенетического ответа, обсуждение аллоТКМ

3-я линия	Неудача и/или непереносимость ИТК2	Любой из доступных ИТК Клинические исследования Омацетаксин - это вариант лечения для пациентов с прогрессирующим до фазы акселерации заболеванием ХМЛ, а также терапия пациентов с резистентностью и/или непереносимостью 2-х или более ИТК. АллоТКМ для пациентов, имеющих донора (Омацетаксин - нет регистрации в КЗ)
Мутация T315I	Вне зависимости от стадии заболевания	Гидроксикарбамид, Понатиниб или Омацетаксин Клинические исследования HLA-типирование пациента и родственного донора, решение вопроса об аллоТКМ (Понотиниб, Омацетаксин - нет регистрации в КЗ)

Фаза акселерации		
2-я другая линия	Отсутствие ответа	Нилотиниб или Дазатиниб Обсудить аллоТКМ
Бластный криз		
	Лимфоидный вариант	Терапия по программе лечения Ph+ ОЛЛ Дазатиниб 140 мг/сут как этап подготовки к алло-ТГСК Алло-ТГСК (если достигнута 2-я хроническая фаза) с последующим продолжением ИТК (выбор ИТК в зависимости от предшествующего лечения, переносимости, мутационного анализа). Паллиативная терапия
	Миелоидный вариант	Терапия по программе лечения ОМЛ Дазатиниб 140 мг/сут как этап подготовки к алло-ТГСК с последующим продолжением ИТК (выбор ИТК в зависимости от предшествующего лечения, переносимости, мутационного анализа). Паллиативная терапия

4Пациентам с высоким риском в хронической фазе ХМЛ возможно использование нилотиниба и дазатиниба в первой линии терапии (при сумме баллов >1480 по EURO, >87 по EUTOS).

Терапия при неудаче лечения первой и второй линии:

Возможности терапии при неудаче первой и второй линии лечения, а также при прогрессии ХМЛ до продвинутых фаз ограничены. При получении клинико-гематологической ремиссии, достижении редукции опухолевого клона (клинико-гематологического, цитогенетического ответа) при третьей линии терапии вопрос

о выполнении аллоТКМ необходимо решать незамедлительно, так как этот метод является единственным, способным в этой ситуации дать шанс на длительную безрецидивную выживаемость (УД – А).

Отмена ИТК и ремиссия, свободная от лечения.

В результате терапии ИТК, большая часть пациентов, в хронической фазе заболевания, может достигать глубокого молекулярного ответа, выявляемого с использованием количественной ПЦР в реальном времени. Самым важным требованием для проведения безопасной отмены ИТК является, помимо выявления заболевания в хронической фазе и отсутствии высокого риска, возможность проведения качественного мониторинга молекулярного ответа в сертифицированных лабораториях.

Уровень BCR–ABL1 транскрипта должен быть оценен в процентах по международной шкале - IS (BCR–ABL1 IS %) для того, чтобы гарантировать сопоставимость результата между разными лабораториями и качество исследования. Все локальные лаборатории должны пройти процедуру стандартизации и быть гармонизированы с референс лабораториями. [17] Не является обязательным для планирования отмены ИТК, но прогностически важен ранний молекулярный ответ к третьему месяцу терапии (BCR–ABL1 IS менее 10%) предсказывающий выживаемость и вероятность достижения глубокого молекулярного ответа. [18] Интервал оценки ответа может быть увеличен с 3 до 6 месяцев при достижении MMR (BCR–ABL1 IS менее 0.1%, снижение на 3 log) или уменьшен до 4-6 недель в случае отмены ИТК. Достижение глубокого молекулярного ответа (МО4, МО4.5, МО5 т.е. снижение транскрипта на 4–5 логарифмов) и во время лечения ИТК, возможность его регулярного мониторинга - обязательное требование при планировании отмены ИТК.

Критерии отмены терапии ИТК (NCCN 2018г.) [19]:

- Возраст ≥ 18 лет.
- Хроническая фаза ХМЛ. Отсутствие в анамнезе фаз акселерации или бластного криза ХМЛ.
- Терапия ИТК зарегистрированными препаратами ИТК в течение не менее трех последних лет.
- Предыдущие заключения количественного транскрипта BCR-ABL1.
- Стабильный молекулярный ответ (MR4; BCR-ABL1 $\leq 0.01\%$ IS) в течение ≥ 2 лет по документированным результатам минимум четырех анализов, проведенных с разницей минимум в три месяца.
- Возможность мониторинга ПЦР с чувствительностью не менее MR4.5 (BCR-ABL1 $\leq 0,0032\%$ IS) и возможностью получения результатов не позднее 2 –х недель.
- После прекращения терапии ИТК для пациентов, оставшихся в Большом молекулярном ответе (БМО) (MR3, BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$ IS), рекомендуется

ежемесячный молекулярный контроль в течение одного года, затем каждые 6 недель в течение второго года и затем каждые 12 недель (на неопределенный срок).

- Пациентам, возобновившим терапию ИТК после потери БМО, рекомендуется быстрое возобновление ИТК в течение 4 недель, после потери БМО, с молекулярным контролем каждые 4 недели до восстановления БМО, а затем - каждые 12 недель в течение неопределенного срока. У лиц не достигших БМО после трех месяцев возобновленного лечения ИТК, необходимо провести анализ мутационного статуса BCR-ABL1 и ежемесячно проводить молекулярный контроль в течение еще шести месяцев.

Критерии отмены терапии ИТК (ESMO, 2017 г.) [20]:

- хроническая фаза ХМЛ;
- группа низкого риска по прогностической шкале Socal;
- оптимальный ответ на терапию ИТК;
- предыдущие заключения количественного транскрипта BCR-ABL1;
- терапия ИТК зарегистрированными препаратами ИТК в течение ≥ 5 последних лет;
- полный молекулярный ответ $\leq$ MR 4.5;
- продолжительность полного молекулярного ответа $\leq$ MR 4.0 ≥ 2 года;
- чувствительность ПЦР: $\leq$ MR 4.5;
- частота мониторинга: 1 раз в месяц $\times 6$ раз, 1 раз в 6 недель $\times 6$ раз, 1 раз в 3 месяца.

ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ, ОСНОВАННЫЕ НА ПРОФИЛЕ МУТАЦИИ ГЕНА BCR-ABL1

Таблица 8.

Мутация	Рекомендации по лечению
Y253H, E255K / V или F359V/C/I	Дазатиниб
F317L / V / I / C, T315A или V299L	Нилотиниб
E255K / V, F317L / V / I / C, F359V / C / I, T315A или Y253H	Бозутиниб
T315I	Понатиниб, Омацетаксин, аллогенная ТКМ или клиническое испытание

Для оценки эффективности терапии необходимо проводить своевременный мониторинг гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических показателей (таб.5)

При выявлении мутации T315I показано прекращение терапии ИТК, рекомендуется проведение HLA- типирования и выполнения аллоТКМ при наличии донора. При невозможности ее проведения в качестве альтернативного лечения назначается гидроксимочевина, курсы малых доз цитарабина, курсы полихимиотерапии, интерферонотерапия при возможности начинать следует с понатиниба или омацетаксина. Препаратом, при применении которого показана возможность получения цитогенетических и молекулярных ремиссий у пациентов с ХМЛ с мутацией T315I, является недавно одобренный к применению в США понатиниб

[21], однако в настоящее время препарат не доступен в Казахстане (нет регистрации).

В зависимости от степени подавления опухолевого клона выделяют различные варианты ответа (уровень доказательности А) [20]. Эффект терапии первой линии может быть расценен как оптимальный ответ, предупреждение и неудача (УД – А).

Варианты ответа на терапию при хроническом миелолейкозе.

Таблица 9.

Вариант ответа	Определение	
Гематологический		
Полный	Лейкоциты < 10 . 10 ⁹ /л Базофилы < 5 % В гемограмме нет миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов Тромбоциты < 450 . 10 ⁹ /л Селезенка не пальпируется	
Цитогенетический		
Полный*	Ph-хромосома в метафазах не определяется	
Частичный**	Ph-хромосома в 1–35 % метафаз	
Малый	Ph-хромосома в 36–65 % метафаз	
Минимальный	Ph-хромосома в 66–95 % метафаз	
Отсутствие ответа	Ph-хромосома в > 95 % метафаз	
Молекулярный***		
Большой (МО3.0)	Соотношение <i>BCR-ABL1</i> / <i>ABL</i> ≤ 0,1 и > 0,01 % по шкале IS	
Глубокий	МО4.0	Соотношение <i>BCR-ABL1</i> / <i>ABL</i> ≤ 0,01 и > 0,0032 % по шкале IS или неопределяемый уровень <i>BCR-ABL1</i> при количестве <i>ABL</i> ≥ 1 . 10 ⁴ (10 000)
	МО4.5	Соотношение <i>BCR-ABL1</i> / <i>ABL</i> ≤ 0,0032 и > 0,001 % по шкале IS или неопределяемый уровень <i>BCR-ABL1</i> при количестве <i>ABL</i> ≥ 3,2 . 10 ⁴ (32 000)
	МО5.0	Соотношение <i>BCR-ABL1</i> / <i>ABL</i> ≤ 0,001 % по шкале IS или неопределяемый уровень <i>BCR-ABL1</i> при количестве <i>ABL</i> ≥ 1 . 10 ⁵ (100 000)

Оценка глубокого молекулярного ответа:

	МО⁴	МО^{4.5}	МО⁵
Минимальная сумма эталонных транскриптов гена независимо от того, обнаружен ли <i>BCR-ABL1</i> или нет ¹	10 000 <i>ABL1</i>	32 000 <i>ABL1</i>	100 000 <i>ABL1</i>
	24 000	77 000	240 000 ≤
уровень <i>BCR-ABL1</i> для положительных образцов ²	≤ 0.01%	≤ 0.0032%	≤ 0.001%

¹Количество транскриптов референсного гена в том же объеме кДНК, который тестируется на *BCR* / *ABL1*. Минимальное количество в каждом отдельном экземпляре должно быть 10 000 *ABL1* или 24000 *GUSB*

²Минимальные референсные генные копии в строке выше выполнены

Рекомендации по оценке ответа в хронической фазе ХМЛ в зависимости от длительности и характера ответа на предшествующую терапию ИТК в первой линии [21].

Таблица 11.

Срок терапии	Оптимальный ответ	Предупреждение	Неудача терапии
Первичная диагностика до начала терапии	-	Высокий риск, значимые аномалии в клетках Ph+	-
3 мес.	ПГО Ph+ ≤ 35 % (ЧЦО) BCR-ABL1 < 10 %	Ph+ 36–65 % (МЦО)	Нет ПГО Факторы риска неудачи: Ph+ > 65 % (менее МЦО) и BCR-ABL1 ≥ 10 %*
6 мес.	Ph+ 0 % (ПЦО) BCR-ABL1 < 1 %	Ph+ 1–35 % (ЧЦО) BCR-ABL1 1–10 %	Ph+ > 35 % (менее ЧЦО) BCR-ABL1 ≥ 10 %
12 мес.	Ph+ 0 % (ПЦО) BCR-ABL1 ≤ 0,1 % (БМО)	Ph+ 0 % (ПЦО) BCR-ABL1 0,1–1,0 %	Ph+ > 0 % (менее ПЦО) BCR-ABL1 ≥ 1 %
В любое последующее время	BCR-ABL1 ≤ 0,1 % (БМО)	ДХА в клетках Ph– (–7 или 7q–)	Потеря ПГО, потеря ПЦО, потеря БМО** Мутации BCR-ABL1 ДХА в клетках Ph+

ДХА — дополнительные хромосомные аномалии; МЦО — малый цитогенетический ответ; ЧЦО — частичный цитогенетический ответ.

* При выполнении только молекулярного анализа рекомендуется повторное исследование в течение 1–2 мес. для подтверждения результата.

** Подтвержденная потеря БМО (уровень BCR-ABL1 > 0,1 % в двух и более последовательных анализах, в одном из которых BCR-ABL1 > 1 %).

Эффект терапии первой линии может быть расценены как оптимальный, неудача терапии, предупреждение (УД – А) [20].

Оптимальный ответ свидетельствует о благоприятном прогнозе, ожидаемой высокой безрецидивной выживаемости и возможности достичь более глубокого ответа вплоть до выздоровления. При оптимальном ответе продолжают лечение тем же препаратом ИТК.

Предупреждение указывает на необходимость тщательного мониторинга и готовность к смене терапии с учетом биологических признаков более агрессивного течения с анализом результатов мутационного статуса.

Неудача терапии служит показанием к смене препарата на следующую линию препарата ИТК. Потеря достигнутой ранее ремиссии, новые мутации, появление ДХА в Ph-позитивных клетках при терапии ИТК также свидетельствуют о неудаче лечения. При констатации неудачи терапии необходимо подтверждение приверженности пациента к ней и возможного лекарственного взаимодействия, целесообразен анализ на мутации BCR-ABL1.

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

Таблица 12

Фармакотерапевтическая группа	МНН ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антинепластические и иммуносупрессивные лекарственные средства	Иматиниб	Внутрь	А
	Нилотиниб	Внутрь	А
	Дазатиниб	Внутрь	А
	Гидроксимочевина	Внутрь	В

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

Фармакотерапевтическая группа	МНН ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Аллопуринол	Внутрь	-
Антибактериальные средства	Офлоксацин	Внутривенное введение	С
	Метронидазол	Внутривенное введение Внутрь	А
	Левифлоксацин	Внутривенное введение Внутрь	-
	Цифрофлоксацин	Внутривенное введение Внутрь	С
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное введение Внутрь	А
Противогрибковые лекарственные средства	Вориконазол	Внутривенное введение Внутрь	В
	Итраконазол	Внутрь	В
	Флуконазол	Внутривенное введение Внутрь	С
	Позаконазол	Внутрь	В
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное введение Внутрь	А
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Надропарин	Подкожное введение	С
	Эноксапарин	Подкожное введение	С
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	Д
	Омепразол	Внутривенное введение Внутрь	А
	Фамотидин	Внутривенное введение	А

	Амлодипин	Внутрь	В
	Каптоприл	Внутрь	В
	Лизиноприл	Внутрь	В
	Лактулоза	Внутрь	В
	Спинолактон	Внутрь	В
	Повидон – йод	Наружное применение	-
	Тобрамицин	Внутривенное введение	-
	Торасемид	Внутрь	-
	Фолиевая кислота	Внутрь	-
	Фуросемид	Внутривенное введение Внутрь	А
	Хлоргексидин	Наружное применение	-

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее введение: перспективой лечения ХМЛ представляется переход от пожизненного приема ИТК к возможности прекращения терапии под динамическим наблюдением. В связи с этим одной из задач терапии ХМЛ можно считать получение глубоких молекулярных ответов (M04 и M04.5). Такая стратегия вполне обоснована, учитывая ожидаемую долгую продолжительность жизни больных ХМЛ и многолетний прием лекарственных средств.

3.5 Индикаторы эффективности лечения: см. таб. 8,9.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- дебют заболевания;
- верификация диагноза;
- подбор терапии;
- мониторинг ответа на лечение;
- смена линии терапии ИТК;
- определение показаний к ТКМ.

4.2 Показания для экстренной госпитализации: развившиеся острые осложнения.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [21,22,24,25]:

5.1 Немедикаментозное лечение:

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

5.2 Медикаментозное лечение:

Лечение до установления окончательного клинического диагноза:

В период обследования, до получения результатов цитогенетического исследования, подтверждающих наличие Ph+хромосомы в клетках костного мозга, больному назначается циторедуктивная терапия препаратом –гидроксикарбамид, с целью снижения уровня лейкоцитов и/или тромбоцитов (УД – D). Доза препарата определяется с учетом количества лейкоцитов и веса больного. При лейкоцитозе более $100 \times 10^9/\text{л}$ гидроксикарбамид назначают в дозе 50 мг/кг ежедневно. В дальнейшем при снижении количества лейкоцитов в крови дозу гидроксикарбамида уменьшают: при лейкоцитозе $40\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ назначают 40 мг/кг, при $20\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$ – 30 мг/кг, при $5\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ – 20 мг/кг ежедневно.

При наличии клинических признаков лейкостаза с нарушениями микроциркуляции (энцефалопатия, снижение зрения, почечная недостаточность) показан лейкоферез. Для профилактики осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли в период циторедукции, обязательно введение адекватного объема жидкости (до 2-2,5 л/м² поверхности тела при отсутствии сердечной недостаточности), аллопуринола в дозе 300-600 мг/сут. (УД – D).

После подтверждения диагноза ХМЛ показано назначение ИТК.

Проводить лечение возможно в амбулаторных условиях, терапию ИТК можно начинать при любом количестве лейкоцитов (УД – А).

Рекомендации по лечению ХМЛ.

Хроническая фаза		
1-я линия	Все пациенты	Иматиниб ⁴ или Нилотиниб HLA-типирование пациента и родственного донора (выполняется только у пациентов с высоким риском и при обнаружении клинически значимых дополнительных хромосомных аномалий в клетках Ph+) Определить мутационный статус у пациентов с дебютом ФА и БК, с определением чувствительности к ИТК.
	Субоптимальный ответ	Продолжить прием ИТК1 в прежней дозе
2-я линия	Токсичность, непереносимость ИТК 1	Нилотиниб или Дазатиниб HLA-типирование пациента и родственного донора
	Неудача иматиниба в первой линии	Нилотиниб, дазатиниб или клинические исследования, HLA-типирование пациента и родственного донора

	Неудача нилотиниба в первой линии	Дазатиниб, бозутиниб или клинические исследования (понатиниб, другие препараты) HLA-типирование пациента и родственного донора, решение вопроса об аллоТГСК. (Бозутиниб, понатиниб – нет регистрации в КЗ).
	Неудача дазатиниба в первой линии	Нилотиниб, бозутиниб или клинические исследования (понатиниб, другие препараты) HLA-типирование пациента и родственного донора, решение вопроса об аллоТГСК.
	Субоптимальный ответ	Продолжить прием ИТК2 в прежней дозе HLA-типирование пациента и родственного донора, при потере цитогенетического ответа, обсуждение аллоТКМ
3-я линия	Неудача и/или непереносимость ИТК2	Любой из доступных ИТК Клинические исследования Омацетаксин - это вариант лечения для пациентов с прогрессирующим до фазы акселерации заболеванием ХМЛ, а также терапия пациентов с резистентностью и/или непереносимостью 2-х или более ИТК. АллоТКМ для пациентов, имеющих донора.
Мутация T315I	Вне зависимости от стадии заболевания	Гидроксикарбамид, Понатиниб или Омацетаксин Клинические исследования HLA-типирование пациента и родственного донора, решение вопроса об аллоТКМ.

Фаза акселерации		
2-я другая линия	Отсутствие ответа	Нилотиниб или Дазатиниб Обсудить аллоТКМ
Бластный криз		
	Лимфоидный вариант	Терапия по программе лечения Ph+ ОЛЛ Дазатиниб 140 мг/сут как этап подготовки к алло-ТГСК Алло-ТГСК (если достигнута 2-я хроническая фаза) с последующим продолжением ИТК (выбор ИТК в зависимости от предшествующего лечения, переносимости, мутационного анализа). Паллиативная терапия.
	Миелоидный вариант	Терапия по программе лечения ОМЛ Дазатиниб 140 мг/сут как этап подготовки к алло-ТГСК с последующим продолжением ИТК (выбор ИТК в зависимости от предшествующего лечения, переносимости, мутационного анализа). Паллиативная терапия.

ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ, ОСНОВАННЫЕ НА ПРОФИЛЕ МУТАЦИИ ГЕНА BCR-ABL1

Таблица 8.

Мутация	Рекомендации по лечению
Y253H, E255K / V или F359V/C/I	Дазатиниб
F317L / V / I / C, T315A или V299L	Нилотиниб
E255K / V, F317L / V / I / C, F359V / C / I, T315A или Y253H	Бозутиниб
T315I	Понатиниб, Омацетаксин, аллогенная ТКМ или клиническое испытание

Для оценки эффективности терапии необходимо проводить своевременный мониторинг гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических показателей (таб.5)

При выявлении мутации T315I показано прекращение терапии ИТК, рекомендуется проведение HLA- типирования и выполнения аллоТКМ при наличии донора. При невозможности ее проведения в качестве альтернативного лечения назначается гидроксимочевина, курсы малых доз цитарабина, курсы полихимиотерапии, интерферонотерапия при возможности начинать следует с понатиниба или омацетаксина [21].

В зависимости от степени подавления опухолевого клона выделяют различные варианты ответа (УД – А) [22]. Эффект терапии первой линии может быть расценен как оптимальный ответ, предупреждение и неудача (УД – А).

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

Таблица 12.

Фармакотерапевтическая группа	МНН ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические и иммуносупрессивные лекарственные средства	Иматиниб	Внутрь	А
	Нилотиниб	Внутрь	А
	Дазатиниб	Внутрь	А
	Гидроксимочевина	Внутрь	В

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

Фармакотерапевтическая группа	МНН ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Аллопуринол	Внутрь	-
Антибактериальные средства	Офлоксацин	Внутривенное введение	С
	Метронидазол	Внутривенное введение Внутрь	А
	Левифлоксацин	Внутривенное введение Внутрь	-

	Ципрофлоксацин	Внутривенное введение Внутрь	C
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное введение Внутрь	A
Противогрибковые лекарственные средства	Вориконазол	Внутривенное введение Внутрь	B
	Итраконазол	Внутрь	B
	Флуконазол	Внутривенное введение Внутрь	C
	Позаконазол	Внутрь	B
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное введение Внутрь	A
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Надропарин	Подкожное введение	C
	Эноксапарин	Подкожное введение	C
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	D
	Омепразол	Внутривенное введение Внутрь	A
	Фамотидин	Внутривенное введение	A
	Амлодипин	Внутрь	B
	Каптоприл	Внутрь	B
	Лизиноприл	Внутрь	B
	Лактулоза	Внутрь	B
	Спинолактон	Внутрь	B
	Повидон – йод	Наружное применение	-
	Тобрамицин	Внутривенное введение	-
	Торасемид	Внутрь	-
	Фолиевая кислота	Внутрь	-
	Фуросемид	Внутривенное введение Внутрь	A
	Хлоргексидин	Наружное применение	-

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

В ХФ ХМЛ до терапии ИТК вопрос о HLA-типировании целесообразен у больных из группы предупреждения с высоким риском прогрессирования заболевания (выявление клинически значимых ДХА в Ph-позитивных клетках) при условии низкого риска трансплантационных осложнений и наличия родственного донора. Показанием к выполнению аллоТКМ у больных в ХФ ХМЛ служит неудача терапии ИТК2, обнаружение мутации T315I (уровень доказательности A) [21]. Пациентам в БК ХМЛ рекомендовано выполнение аллоТКМ от родственного либо неродственного донора сразу только после достижения второй ХФ на фоне применения ИТК и/или сочетания ИТК с химиотерапией [24]. Аллогенная ТКМ - это подходящий вариант терапии первой линии для небольшого числа пациентов с диагнозом БК ХМЛ. У пациентов с прогрессирующим до БК ХМЛ заболеванием на предшествующей терапии ИТК, лечение альтернативным ИТК (не получаемым ранее) будет полезным в качестве «мостика» к аллогенной ТКМ.

Тактика проведения аллоТКМ при ХМЛ.

Таблица 14.

Фаза ХМЛ	Клиническая ситуация	Линия ИТК	HLA-типирование доноров	Проведение аллоТКМ
Хроническая фаза	Неудача ИТК-1 Имматинибом, высокий риск	Вторая линия ИТК	Да	Нет
	Неудача терапией Нилотинибом или Дазатинибом	Вторая линия ИТК	Да	Да
	Неудача 2-х линий ИТК	Третья линия ИТК	Да	Да
	Мутация T315I	Понатиниб или Омацетаксин	Да	Да
Фаза акселерации	ИТК1	Вторая линия ИТК ± химиотерапия	Да	Да
	ИТК 1, без достижения оптимального ответа	Вторая линия ИТК ± химиотерапия	Да	Да
	Предпоченность ИТК	Вторая линия ИТК ± химиотерапия	Да	Да
Бластный криз	ИТК1 или предпоченность	Индукционная ХТ + ИТК	Да	Да

Особенности лечения у беременных.

Основная цель — предотвратить прогрессирование заболевания у матери при минимизации воздействия проводимой терапии на плод.

Учитывая, что до 15-й недели беременности превалирует риск развития внутриутробных аномалий при применении ИТК, до этого срока предусмотрено наблюдение без терапии. Применение ИТК должно быть исключено в I триместре в период органогенеза в связи с тератогенным риском. При этом возможны зачатие на фоне приема ИТК и ранняя отмена ИТК сразу же после подтверждения беременности. После 15 нед. беременности органогенез в основном завершен, плацентарный барьер ограничивает воздействие препаратов на плод. При быстром нарастании уровня BCR-ABL1 следует обсудить вопрос о целесообразности начала терапии.

Планирование беременности у женщин с ХФ ХМЛ целесообразно после терапии длительностью 3 года и более при полной клинико-гематологической ремиссии и подтверждении стабильного глубокого МО (МО4–МО4.5) в течение минимум 2 лет наблюдения.

У женщин с ФА ХМЛ в дебюте заболевания, полной клинико-гематологической ремиссией и стабильным глубоким МО длительностью 3 года и более во время терапии планирование беременности возможно с осторожностью, т. к. нет данных по прерыванию терапии ИТК и безопасному наблюдению без лечения при ФА ХМЛ; данный подход является спорным. При бластном кризе (БК) ХМЛ планирование беременности нецелесообразно, учитывая ожидаемую низкую выживаемость, необходимость проведения курсов химиотерапии в сочетании с ИТК или трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток после достижения ремиссии заболевания.

Диагностированный на ранних сроках беременности БК ХМЛ считается показанием к прерыванию беременности, на поздних сроках беременности это показание к досрочному родоразрешению и немедленному началу терапии.

До получения стабильного глубокого МО всем пациенткам, получающим ИТК, рекомендована контрацепция.

Отсутствие воздействия ИТК в период органогенеза в I триместре — наиболее важный фактор благоприятного исхода беременности.

После 15 нед. беременности, в период, когда уже сформирован плацентарный барьер, ограничивающий проникновение препаратов к плоду, возобновление терапии ИТК целесообразно при значительной опухолевой массе с целью предупредить прогрессирование заболевания.

Уровень BCR/ABL1 > 1 % (потеря МО2) считается оптимальным показанием к возобновлению приема ИТК в интересах матери, поскольку при таком объеме опухолевой массы, соответствующем потере полного цитогенетического ответа, возрастает риск развития гематологического рецидива и появления резистентных клонов. Потеря гематологической ремиссии во время беременности служит показанием к терапии ИТК.

Рекомендован следующий алгоритм действий в зависимости от срока беременности.

I триместр — до 15 нед. II триместра:

- ранняя диагностика беременности — тест-полоски (уровень хорионического гонадотропина в моче) и отмена ИТК сразу при подтверждении беременности;
- подтверждение беременности по результатам УЗИ и наблюдение гинеколога;
- оценка результатов общего анализа крови 1 раз в 4 нед.;
- при сохранении гематологического ответа — наблюдение без терапии ИТК;
- при потере гематологического ответа — терапия ИФН-α;
- обязательная оценка уровня BCR-ABL1 путем количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с получением результата к сроку беременности 14–15 нед. для принятия решения по тактике ведения во II–III триместре.

II триместр после 15-й недели — III триместр до родов:

- оценка результатов общего анализа крови 1 раз в 4 нед.;
- оценка уровня BCR-ABL1 путем количественной ПЦР 1 раз в 4–6 нед. при наблюдении без терапии;
- допустимо продолжить наблюдение без терапии при сохранении полного гематологического ответа и МО2 ($BCR-ABL1 < 1\%$);
- рассмотреть возобновление приема иматиниба в дозе 400 мг/сут после 15-й недели беременности:
- при отсутствии или потере полного гематологического ответа;
- при подтверждении потери МО2 ($BCR/ABL1 > 1\%$);
- при резистентности к иматинибу рассмотреть прием нилотиниба в дозе 400 мг/сут после 15-й недели беременности;
- при невозможности терапии иматинибом или нилотинибом рассмотреть терапию ИФН-α;
- после начала терапии иматинибом, нилотинибом или ИФН-α контроль уровня BCR-ABL1 1 раз в 3 мес.;
- дазатиниб на любых сроках беременности не показан;
- не рассматривается назначение других ИТК (бозутиниба, понатиниба), поскольку нет клинических данных по их безопасному применению во время беременности;
- рекомендуется наблюдение гинеколога и оценка развития плода по результатам акушерско-гинекологического обследования.

Эффективность терапии ИФН-α ограничена при отсутствии МО2 ($BCR-ABL1 > 1\%$), отсутствии гематологического ответа. В этих случаях, учитывая значительный риск прогрессирования заболевания, в интересах матери предпочтительнее применение ИТК после 15-й недели беременности.

Терапия ИФН-α в дозе 3–6 МЕ через день или ежедневно в постоянном режиме может применяться:

- при отсутствии гематологической ремиссии в I триместре беременности для сдерживания роста уровня лейкоцитов до перевода на более эффективную терапию (ИТК) во II–III триместре;
- на любых сроках беременности у пациенток без глубокого МО ($BCR-ABL1 > 0,01\%$) или у больных с высоким риском потери МО2 без терапии (срок терапии ИТК < 5 лет, срок глубокого МО < 2 лет, нестабильный глубокий МО, терапия ИТК2 во второй линии при резистентности к предшествующей терапии иматинибом).

Основное заболевание не является показанием для оперативного родоразрешения. Возобновление терапии ИТК после родов при отсутствии БМО рекомендуется безотлагательно, в течение 1-й недели. В настоящее время грудное вскармливание при терапии ИТК не рекомендовано. Врожденных аномалий, связанных с приемом ИТК у детей, рожденных от мужчин с ХМЛ на фоне терапии, не описано. Таким образом, у мужчин с ХМЛ противопоказаний к зачатию на фоне приема ИТК не установлено. [25].

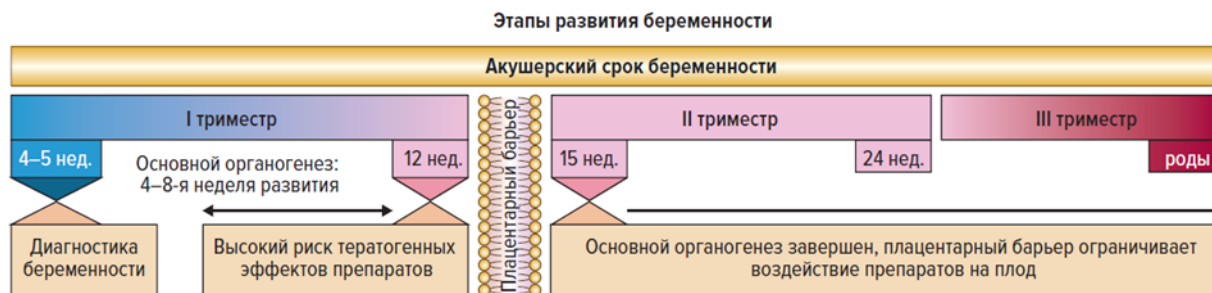


Рис. 1. Периоды беременности и риск воздействия препаратов на плод

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 (в фазе бластного криза).

Эритроцитарная масса/взвесь (УД – 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:

Таблица 15.

☐ 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 $10 \times 10^9/\text{л}$ 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 (УД – D):

- Трансфузии СЗП 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.

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

5.4 Дальнейшее ведение см. подпункт 3.4

5.5 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, руководитель отдела онкогематологии и трансплантации костного мозга ТОО «Национальный научный онкологический центр».
- 2) Вильданова Рузаль Фауатовна – гематолог отдел онкогематологии и трансплантации костного мозга ТОО «Национальный научный онкологический центр».
- 3) Клодзинский Антон Анатольевич – кандидат медицинских наук, гематолог, медицинский директор ТОО «Центр гематологии».
- 4) Рамазанова Райгуль Мухамбетовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом гематологии АО "Казахский медицинский университет непрерывного образования".
- 5) Габбасова Сауле Тленбаевна – заведующая отделением гемобластозов АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 6) Рапильбекова Гульмира Курбановна – доктор медицинских наук, профессор акушер-гинеколог, старший ординатор акушерского отделения №1 КФ «УМС» Национальный научный центр материнства и детства.

7) Макалкина Лариса Геннадьевна – клинический фармаколог, доцент кафедры кардиологии, внутренних болезней, медико-социальной экспертизы и реабилитации НАО «Медицинский Университет Астана».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

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

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; (SIGN publication no. 50). 2016[October].
2. Хорошко Н.Д., Туркина А.Г., Кузнецов С.В. и др. Хронический миелолейкоз: успехи современного лечения и перспективы // Гематология и трансфузиология.- №4. - С. 3-8.
3. Baccarani M., Pileri S., Steegmann J.-L., Muller M., Soverini S., Dreyling M. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii72–vii77, 2012.
4. 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.
5. Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M, Thiele J. Chronic myelogenous leukemia, BCR-ABL1 positive. In Swerdlowsh .et al (eds), WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 32–37.
6. Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. J ClinOncol 2009; 27(35): p.6041-6051
7. Hasford J, Baccarani M, Hoff mann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: The EUTOS score. Blood. 2011;118(3):686–92. doi: 10.1182/blood-2010-12-319038.
8. Абдулкадыров К.М. Клиническая гематология: справочник. Санкт-Петербург: Питер Принт, 2006. 748с.
9. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M., et al. Prognostic discrimination in good risk chronic granulocytic leukemia. Blood.,63(4) 789-99
10. Абдулкадыров К.М. с соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза, Национальное гематологическое общество - 2015г. с. 27

11. Хорошко Н.Д., Туркина А.Г., Кузнецов С.В. и др. Хронический миелолейкоз: успехи современного лечения и перспективы // Гематология и трансфузиология. - 2001. - №4. - С. 3-8.
12. Baccarani M., Pileri S., Steegmann J.-L., Muller M., Soverini S., Dreyling M. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii72–vii77, 2012.
13. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., Дружкова Г.А., Зингерман Б.В., Захарова Е.С., Челышева Е.С., Виноградова О.Ю., Домрачева Е.В., Захарова А.В., Ковалева Л.Г., Колошейнова Т.И., Колосова Л.Ю., Журавлев В.С., Тихонова Л.Ю. Эффективность терапии мидостатином (Гливек) в хронической фазе миелолейкоза; 2003.
14. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predict outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30(3):232-238. doi:10.1200/jco.2011.38.6565
15. [Gabriel Etienne, Joëlle Guilhot, Delphine Rea, Françoise Rigal-Huguet, Franck Nicolini, Aude Charbonnier, Agnès Guerci-Bresler, Laurence Legros, Bruno Varet, Martine Gardembas, Viviane Dubruille, Michel Tulliez, Marie-Pierre Noel, Jean-Christophe Iannotto, Bruno Villemagne, Martin Carré, François Guilhot, Philippe Rousselot, and François-Xavier Mahon *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:3, 298-305] и EURO-SKI
16. [Susanne Saussele, MD * Prof Johan Richter, Joelle Guilhot, Franz X Gruber, Henrik Hjorth-Hansen, Antonio Almeida, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial *The Lancet Oncology* VOLUME 19, ISSUE 6, P747-757, JUNE 01, 2018].
17. Cross NC, White HE, Müller MC et al. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2012; 26: 2172–2175.
18. [Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012; 26: 2096–2102].
19. NCCN 2018г.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022068s026lbl.pdf
20. ESMO, 2017 г. https://academic.oup.com/annonc/article-abstract/28/suppl_4/iv41/3958153
21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4430701/>
22. А.Г. Туркина¹, А.Ю. Зарицкий², В.А. Шуваев³, Е.Ю. Челышева¹, Е.Г. Ломаина², Е.В. Морозова⁴, А.К. Голенков⁵, Т.И. Пospelова⁶, О.А. Шухов¹, М.С. Фоминых³, Г.А. Гусарова¹, Л.А. Кузьмина¹, А.О. Абдуллаев¹, И.С. Мартынкевич. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза, *Клиническая онкогематология*. 2017;10(3):294–316, стр. 305
23. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. Национальное гематологическое общество, 2015г. стр.32
24. Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. 2013, Санкт-Петербург, Москва с.80

25. Е.Ю. Челышева, А.Г. Туркина, Е.С. Полушкина, М.А. Виноградова, Р.Г. Шмаков. «Тактика ведения больных хроническим миелолейкозом во время беременности». (Анализ данных литературы и практические рекомендации). Clinical oncohematology. 2019;12(2):202–10