

|  |
| --- |
| Клинические рекомендации |
| **Острые миелоидные лейкозы** |
| Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **C92.0, С92.3, С92.5, С92.6, С92.7, С92.8, С92.9, С93.0, С94.0, С94.2** |
| Возрастная группа: **взрослые** |
| Год утверждения: **2019** |
| Разработчик клинической рекомендации: |
| * **Национальное гематологическое общество**
 |

**Одобрены**

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации
\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_201\_ г.

**Утверждены**

Национальным гематологическим обществом

\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_201\_ г.

Оглавление

[Список сокращений 4](#_Toc20761371)

[Термины и определения 6](#_Toc20761372)

[1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 10](#_Toc20761373)

[1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 10](#_Toc20761374)

[1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 10](#_Toc20761375)

[1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 11](#_Toc20761376)

[1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 11](#_Toc20761377)

[1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 12](#_Toc20761378)

[1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 17](#_Toc20761379)

[2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 20](#_Toc20761380)

[2.1 Жалобы и анамнез 20](#_Toc20761381)

[2.2 Физикальное обследование 21](#_Toc20761382)

[2.3 Лабораторная диагностика 21](#_Toc20761383)

[2.4 Инструментальная диагностика 30](#_Toc20761384)

[2.5 Иная диагностика 32](#_Toc20761385)

[3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 33](#_Toc20761386)

[3.1 Лечение пациентов ОМЛ в возрасте от 18-60 лет 35](#_Toc20761387)

[3.2 Лечение пациента с ОМЛ старшей возрастной группы (старше 60 лет) 43](#_Toc20761388)

[3.3 Терапия рецидивов и резистентных форм ОМЛ 44](#_Toc20761389)

[3.4 Ведение пациентов с особыми ситуациями 49](#_Toc20761390)

[3.5 Сопроводительная терапия 52](#_Toc20761391)

[4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации 56](#_Toc20761392)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 57](#_Toc20761393)

[6. Организация медицинской помощи 58](#_Toc20761394)

[7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 62](#_Toc20761395)

[Критерии оценки качества медицинской помощи 63](#_Toc20761396)

[Список литературы 65](#_Toc20761397)

[Приложение А1. Состав рабочей группы 74](#_Toc20761398)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 76](#_Toc20761399)

[Приложение А3. Справочные материалы 79](#_Toc20761400)

[Приложение А3.1. Диагностические тесты и исследования, применяемые у пациентов впервые выявленным ОМЛ 79](#_Toc20761401)

[Приложение А3.2. Варианты курсов химиотерапии при ОМЛ 80](#_Toc20761402)

[Приложение А3.3. Показания к алло-ТКМ/алло-ТГСК в первой полной ремиссии ОМЛ 85](#_Toc20761403)

[Приложение А3.4. Основные группы новых препаратов, которые разрабатываются, испытываются в клинических исследованиях и внедряются в клиническую практику. 87](#_Toc20761404)

[Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента 89](#_Toc20761405)

[Приложение В. Информация для пациентов 92](#_Toc20761406)

[Приложение Г1. Характеристика вторичных ОМЛ 94](#_Toc20761407)

[Приложение Г2. Молекулярно-генетическая классификация ОМЛ 95](#_Toc20761408)

[Приложение Г3. Молекулярно-генетические прогностические факторы при ОМЛ 96](#_Toc20761409)

[Приложение Г4. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG 97](#_Toc20761410)

[Приложение Г5. Иммунологические маркеры разных вариантов ОМЛ 98](#_Toc20761411)

[Приложение Г6. Критерии диагностики ОЛСФ при единой бластной популяции 99](#_Toc20761412)

[Приложение Г7. Факторы риска, ассоциированные с трансплантационной летальностью 100](#_Toc20761413)

[Приложение Г8. Прогностический индекс для молодых пациентов с рецидивом ОМЛ 101](#_Toc20761414)

# Список сокращений

алло-ТГСК - трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

алло-ТКМ - трансплантация аллогенного костного мозга

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных стволовых гемопоэтических клеток

ауто-ТКМ - трансплантация аутологичного костного мозга

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра

ВДЦ – высокие дозы цитарабина

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИА – инвазивный аспергиллез

ИФТ – иммунофенотипическое исследование

КМ – костный мозг

КИ – клинические исследования

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МДС – миелодиспластический синдром

МДЦ – малые дозы цитарабина

МОБ – минимальная остаточная болезнь

МП – меркаптопурин

МПЗ – миелопролиферативное заболевание

МС – миелоидная саркома

ОЛ – острый лейкоз

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ОЛСФ – острый лейкоз смешанного фенотипа

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз

ПР – полная ремиссия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РНК – рибонуклеиновая кислота

РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»

ТКМ – трансплантация костного мозга

УДД – уровень достоверности доказательств

УЗИ – ультразвуковое исследование

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ХТ – химиотерапия

ЦМВ – цитомегаловирус

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхо-электрокардиография

FAB классификация – французско-американско-британская классификация

FISH – флюоресцентная in situ гибридизация

NCCN – Национальная общественная противораковая сеть

\*\* – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

# – препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

# Термины и определения

***Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) –*** клональные опухолевые заболевания кроветворной ткани, связанные с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становится блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток [1,2].

**Оценка эффективности терапии:**

***Полной ремиссией*** ОМЛ принято называть состояние кроветворной ткани, при котором в пунктате костного мозга обнаруживается 5% и менее бластных клеток при нормальном соотношении всех ростков кроветворения, отсутствуют бластные клетки с палочками Ауэра и экстрамедуллярные очаги при количестве нейтрофилов в периферической крови ≥1,0х109/л, при количестве тромбоцитов ≥100х109/л, при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкемического роста. Указанные показатели должны сохраняться в стабильном состоянии в течение 1 месяца и более. Устанавливается при отсутствии данных о статусе МОБ.

***Полная ремиссия (ПР) с отсутствием минимальной остаточной болезнью (МОБ) (МОБ-ПР)* – полная ремиссия** с отсутствием в пунктате костного мозга **обнаруженного в дебюте ОМЛ генетического маркера (методом ПЦР) или клеток с аберрантным иммунофенотипом (методом проточной цитометрии).**

***Минимальная остаточная болезнь*** (МОБ) — это небольшая популяция опухолевых клеток, которая не может быть зафиксирована с помощью светового микроскопа, но обнаруживается более тонкими методами исследования, выявляющими 1 лейкемическую клетку на 104-6 исследуемых.

***ПР с неполным восстановлением -*** полная ремиссия при сохраняющейся нейтропении (<1х109/л) или тромбоцитопении (<100х109/л).

***Частичная ремиссия*** – все гематологические критерии ПР; снижение процента бластных клеток в пунктате костного мозга до 5% - 25%; снижение числа бластных клеток в пунктате костного мозга не менее, чем на 50% от исходного до начала лечения. Данный критерий используется для оценки эффективности лечения ОМЛ преимущественно в ходе клинических исследований 1-2 фазы.

**Неудачи в лечении:**

***Резистентная форма*** ОМЛ, по мнению большинства российских экспертов, констатируется при отсутствии полной ремиссии после завершения двух курсов индукционной терапии. Важно отметить, что, по международным критериям, резистентность при ОМЛ можно оценивать лишь через 7 дней после завершения курса полихимиотерапии. Если пациент умирает в течение курса химиотерапии (ХТ) или в течение 7 дней после него, определить, резистентная у него форма лейкоза или нет, нельзя, и пациентов в этом случае относят к категории неудач в лечении как неопределенный исход.

***Смерть в аплазии*** – смерть пациента в период индукционной терапии (1-2 курса). Этот критерий объединяет понятия: 1) смерть в аплазии - смерть пациента, прожившего после окончания курса ХТ ≥7 дней, в период миелотоксического агранулоцитоза и аплазии кроветворной ткани, при отсутствии персистенции лейкемии, доказанной пункцией костного мозга;

***Смерть от неопределенной причины*** – смерть пациента до завершения терапии; *б*) смерть пациента в период <7 дней после завершения ХТ; *в*) смерть пациента, у которого в периферической крови не выявляются бластные клетки, но пункция костного мозга не выполнена, через ≥7 дней после завершения индукционной терапии,

В настоящее время нередко пользуются понятиями 30-дневная и 60-дневная летальность, то есть смерть от любых причин в указанные периоды времени, совпадающие с первым и вторым курсом индукции. 60-дневную летальность ранее определяли как «ранняя летальность».

***Рецидив*:**

***Гематологический*** - обнаружение в пунктате костного мозга более 5% бластных клеток и/или экстрамедуллярного очага опухоли, в том числе и нейролейкемии,

***Молекулярный/иммунологический*** – выявление МОБ методом проточной цитометрии и/или ПЦР, при условии анализа аберрантного иммунофенотипа или выполнения молекулярного исследования до начала терапии.

**Оценка эффективности терапии:**

***Общая выживаемость***. Для оценки общей выживаемости анализируют временные параметры всех пациентов, которым начали лечение. Точкой отсчета является день начала терапии. Событием считается только смерть пациента от любой причины (ранняя летальность, смерть в период ремиссии от любой причины, смерть в период рецидива). Этот анализ позволяет оценить число реально оставшихся в живых пациентов с ОМЛ на фоне проведенной терапии.

***Безрецидивная выживаемость***. При оценке безрецидивной выживаемости учитывают данные только тех пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия. Точкой отсчета считается дата достижения полной ремиссии. Событиями считаются рецидив и смерть от любой причины (в период консолидации или поддерживающего лечения, от рецидива, в период ремиссии от другой причины, например, суицида). Цензурируют только тех пациентов, которые были живы и находились в полной ремиссии в момент проведения анализа.

***Вероятность сохранения ПР (обратное от вероятности развития рецидива)***. При оценке вероятности сохранения ПР учитываются данные только тех пациентов, у которых достигнута ПР. При этом точкой отсчета служит дата достижения ПР. Событием считается только рецидив заболевания. Цензурируют всех пациентов, кто жив в ПР в момент проведения анализа. Пациенты, умершие в период ПР от осложнений, связанных с лечением, или от других причин, цензурируют в день смерти, как пациентов, находившихся в ПР.

Вероятность сохранения ПР является тем показателем, который позволяет оценивать истинную противоопухолевую эффективность какой-либо терапии без учета таких субъективных моментов, как выхаживание пациентов от осложнений, связанных с самим лечением.

***Бессобытийная выживаемость***. Этот показатель оценивает выживаемость всех пациентов, включенных в анализ, с момента начала терапии. Событием считается ранняя летальность, факт недостижения ПР через два месяца от начала лечения, смерть в период ремиссии от осложнений ХТ или других причин, а также рецидив заболевания. Цензурируют только пациентов, у которых была достигнута ПР в течение первых двух курсов ХТ, и они остаются живыми, сохраняя ПР, на момент проведения анализа.

**Этапы терапии:**

***Индукция*** ремиссии. Период начального лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение ПР, (обычно 1-2 курса). Именно в этот период на фоне применения цитостатических средств количество лейкемических клеток в костном мозге уменьшается примерно в 100 раз, т. е. в момент констатации ПР в костном мозге морфологически определяется менее 5% опухолевых клеток.

***Консолидация*** ремиссии. Вторым этапом терапии ОЛ является закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта (обычно 1-2 курса). В настоящее время в большинстве случаев консолидация является наиболее агрессивным и высокодозным этапом при лечении ОЛ. Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкемических клеток.

***Поддерживающее лечение***. Продолжение цитостатического воздействия в меньших дозах, чем в период индукции/консолидации ремиссии, или иного – таргетного - воздействия на возможно остающийся опухолевый клон.

***Профилактика*** или, при необходимости, ***лечение*** ***нейролейкемии***. Этот этап распределяется на все периоды программного лечения - индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающее лечение.

***Трансплантация костного мозга*** (ТКМ) - под этим термином объединены трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга периферической крови и пуповинной (плацентарной) крови.

# 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

## ****1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)****

**Острые миелоидные лейкозы** – это клональные опухолевые заболевания кроветворной ткани, связанные с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становится блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток [1,2].

## ****1.2 Этиология и патогенез**** заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

**ОМЛ** является следствием повреждения - мутации - в генетическом материале клоногенной кроветворной клетки. В результате этого происходит нарушение контроля за клеточным циклом, изменение процесса транскрипции и продукции ряда ключевых белков. Вследствие бесконтрольной пролиферации в отсутствие дифференцировки происходит накопление патологических клеток. Тот факт, что патогенез острых лейкозов связан с генетическими поломками, довольно часто подтверждается обнаружением различных хромосомных аберраций (транслокаций, делеций, инверсий и т. д.). В большинстве случаев конкретная причина возникновения ОМЛ остается неизвестной. Однако существует несколько предрасполагающих факторов, которые значительно увеличивают риск развития этого заболевания. Четко доказанная взаимосвязь между ионизирующей радиацией при взрыве атомной бомбы, а также химио- и радиотерапией по поводу других опухолей с повышенным риском возникновения острых лейкозов заставила изучить другие возможные лейкемогенные факторы (низкие дозы радиации, химические вещества, курение, электромагнитные волны). Доказано, что между курением и риском развития острого лейкоза существует дозовая зависимость, которая особенно очевидна для лиц старше 60 лет. Ряд исследователей предполагает, что около 20% ОМЛ являются следствием курения. Бензол при длительном воздействие на организм человека дает лейкемогенный эффект, но при небольших концентрациях этого вещества, с которыми чаще всего сталкиваются люди на производстве, не доказана взаимосвязь с повышенным риском возникновения ОМЛ. При изучении постоянного воздействия малых доз радиации пока не получено доказательств в пользу увеличения частоты заболеваемости ОЛ. Впервые взаимосвязь между предшествующей ХТ, лучевым лечением каких-либо других опухолевых заболеваний и увеличенным риском развития ОМЛ была отмечена у пациентов, излеченных от лимфомы Ходжкина. Доказано, что не столько кумулятивная доза, сколько интенсивность дозового воздействия обусловливает повышение частоты заболеваемости ОМЛ. Риск развития вторичного ОМЛ наиболее высок в период от 2 до 9 лет после завершения предшествующей ХТ. В 85% случаев вторичные лейкозы возникают в сроки до 10 лет от окончания лечения [1,2]. Этиология и специфические факторы, приводящие к развитию вторичных миелоидных опухолей, полностью не изучены. В патогенез вовлечены многие генетические пути и кооперативные мутации. «Вторичные» ОМЛ, ассоциированные с применением алкилирующих агентов, часто дебютируют с МДС с моносомией или частичной делецией хромосом 5 и 7. Этот тип ОМЛ возникает относительно поздно, в среднем через 5-7 лет после лечения первичной опухоли. В Приложении Г1 приведена характеристика вторичных ОМЛ, ассоциированных с применением ингибиторов топоизомеразы II и алкилирующих агентов.

## ****1.3 Эпидемиология**** заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Считается, что ОМЛ заболевает в среднем 3-5 человек на 100 тыс. населения в год. При этом заболеваемость резко возрастает в возрасте старше 60 лет и составляет 12-13 человек на 100 тыс у людей в возрасте старше 80 лет. Медиана возраста этого заболевания составляет 65 лет. При численности населения 140 млн жителей в Российской Федерации (РФ) расчетный показатель заболеваемости (по данным Европейских и Американских исследователей) должен составлять около 5 тыс. заболевших [3].

По результатам регистрационного исследования, выполненного Российской исследовательской группой по изучению ОЛ в ряде регионов РФ, медиана возраста диагностики ОМЛ составляет 53 года, что более чем на 10 лет меньше, чем в западных странах. Эти показатели свидетельствуют как о недостаточной диагностике ОМЛ у пациентов старшей возрастной группы, так и о меньшей продолжительности жизни населения в нашей стране. Заболеваемость по данным регистрационного исследования составила 1,32 на 100 тыс. взрослого населения. И хотя ОМЛ относят к орфанным заболеваниям, социальная значимость лечения этого самого грозного заболевания системы крови определяет необходимость организации адекватной специализированной помощи, предусматривающей взаимодействие многих медицинских дисциплин, совокупность клинических, лабораторных, инструментальных и научных исследований, преемственность стационарной и амбулаторной помощи [1,2].

## ****1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем****

C92.0 Острый миелоидный лейкоз

Исключение: обострение хронического миелоидного лейкоза (C92.1)

C92.3 Миелоидная саркома (хлорома, гранулоцитарная саркома)

C92.5 Острый миеломоноцитарный лейкоз

С92.6 Острый миелоидный лейкоз с 11q23-аномалией

C92.7 Другой миелоидный лейкоз

С92.8 Острая миелоидная лейкемия с мультилинейной дисплазией

C92.9 Миелоидный лейкоз неуточненный

С93.0 Острый моноцитарный лейкоз

С94.0 Острая эритремия и эритролейкоз

С94.2 Острый мегакариобластный лейкоз

## ****1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)****

*Диагноз острого миелоидного лейкоза устанавливают при обнаружении в костном мозге 20% бластных клеток и более (детальнее – см. далее)*

**Перечень вариантов ОМЛ и других опухолей с миелоидной дифференцировкой (ВОЗ, 2016) [4,5]:**

Классификация ВОЗ (2016) подразделяет все ОМЛ, основываясь на их цитогенетических и молекулярно-генетических особенностях, и именно эти особенности формируют клинико-патологические группы:

ОМЛ с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями

ОМЛ с t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*

ОМЛ с inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB*-*MYH11*

ОПЛ с t(15;17)(q22;q12); *PML*-*RARA*

ОМЛ с t(9;11)(p22;q23); *MLLT3*-*MLL*

ОМЛ с t(6;9)(p23;q34); *DEK*-*NUP214*

ОМЛ с inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1*-*EVI1*

ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13); *RBM15*-*MKL1*

ОМЛ с *BCR/ABL1\**

ОМЛ с генными мутациями\*:

ОМЛ с мутированным геном *NPM1*\*

ОМЛ с биаллельной мутацией гена *CEBPA*\*

ОМЛ с мутированным геном *RUNX1*\*

ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией

Миелоидные неоплазии, связанные с предшествующей ХТ

ОМЛ, по-другому не специфицированные (NOS)

Острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой

Острый миелобластный лейкоз без созревания

Острый миелобластный лейкоз с созреванием

Острый миеломонобластный лейкоз

Острый монобластный/моноцитарный лейкоз

Острый эритромиелоз

Острый мегакариобластный лейкоз

Острый лейкоз из базофилов

Острый панмиелоз с миелофиброзом (син.: острый миелофиброз; острый миелосклероз)

Миелоидная саркома (*син*.: экстрамедуллярная миелоидная опухоль; гранулоцитарная саркома; хлорома)

Миелоидные опухоли, связанные с синдромом Дауна

Транзиторный аномальный миелопоэз (*син*.: транзиторное МПЗ)

Миелоидный лейкоз, связанный с синдромом Дауна

Опухоль из плазмацитоидных дендритных клеток

Острые лейкозы неопределенной линии дифференцировки

Острый недифференцированный лейкоз

Острый лейкоз смешанного фенотипа с t(9;22)(q34;q11.2); *BCR*-*ABL1*

Острый лейкоз смешанного фенотипа с t(v;11q23.3); реарранжировка гена *KMT2A* (ранее – *MLL*)

Острый лейкоз смешанного фенотипа, B/миелоидный, NOS

Острый лейкоз смешанного фенотипа, T/миелоидный, NOS

Острый лейкоз смешанного фенотипа NOS\*

 Острые лейкозы неопределенной линии дифференцировки NOS\*

\* новые группы, введенные в классификацию ВОЗ в 2016 г.

BCR-ABL1-позитивный ОЛ может быть диагностирован как ОЛ смешанного фенотипа, но терапия пациентам с этим вариантом проводится по программам лечения BCR-ABL1-позитивного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ).

Подгруппа «ОМЛ с устойчиво выявляемыми хромосомными аномалиями» объединяет несколько вариантов ОМЛ:

«ОМЛ с t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1»

«ОМЛ с inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11» (при выявлении указанных хромосомных перестроек, несмотря на число бластных клеток в пунктате костного мозга, всегда устанавливают диагноз острого миелоидного лейкоза).

«ОПЛ с t(15;17)(q22;q12); PML-RARA»; транслокации RARA с другими партнерами выделяются в отдельные формы ОМЛ, например, ОМЛ с t(11;17)(q23;q12); ZBTB16-RARA; ОМЛ с t(11;17)(q13; q12); NUMA1-RARA; ОМЛ с t(5;17)(q35;q12); NPM1-RARA; ОМЛ с STAT5BRARA.

Ранее выделяемая категория «ОМЛ с аномалиями 11q23 (MLL)» была переведена в категорию «ОМЛ с t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL»; другие транслокации, отличающиеся от тех, что включают MLLT3, должны быть отдельно указаны в диагнозе, например ОМЛ с t(6;11)(q27;q23); MLLT4-MLL; ОМЛ с t(11;19)(q23;p13.3); MLLMLLT1; ОМЛ с t(11;19)(q23;p13.1); MLL-ELL; ОМЛ с t(10;11)(p12;q23); MLLT10- MLL

Были выделены три новых подгруппы: «ОМЛ с t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214», «ОМЛ с inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21; q26.2); RPN1-EVI1» и «ОМЛ (мегакариобластный) с t(1; 22)(p13;q13); RBM15-MKL1», редкий вариант ОЛ, наиболее часто диагностируемый у детей.

У пациентов ОМЛ с нормальным кариотипом были выделены две новые категории: «ОМЛ с мутированным геном NPM1 (нуклеофозмин (ядерный фосфопротеин B23, нуматрин))» и «ОМЛ с мутированным геном CEBPA (белок, связывающий энхансер CCAAT альфа (CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) alpha))». Накапливается все больше доказательств в пользу того, что эти мутации определяют нарушения дифференцировки гемопоэтических клеток, и относятся к так называемым мутациям 2-го класса.

Мутации в гене fms-связанной тирозинкиназы 3 (fms-related tyrosine kinase, FLT3) обнаруживают при многих вариантах ОМЛ, и их относят к мутациям 1-го класса, т. е. к тем, которые определяют преимущество опухолевых клеток в пролиферации и/или выживании. ОМЛ с мутациями FLT3 не выделяются в отдельную категорию, однако, необходимо определять эти мутации, так как они имеют прогностическую значимость. Рекомендуется не только определять наличие *FLT3*-ITD, но и определять, так называемое, аллельное соотношение, которое характеризует объем опухоли. Аллельное соотношение считается высоким при значениях, равных и более 0,5, и низким – при значениях менее 0,5. Прогностическую значимость имеют высокие значения.

Ранее выделяемая подгруппа «ОМЛ с мультилинейной дисплазией» в классификации ВОЗ (2016) определяется как «ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией». ОМЛ могут относиться к категории «ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией», если:

1) ≥ 20% бластных клеток в костном мозге или периферической крови

2) существует предшествующая история миелодиспластического синдрома (МДС) или иного миелопролиферативного заболевания (МПЗ);

3) существуют цитогенетические аномалии, ассоциированные с миелодисплазией:

*а* - комплексный кариотип (3 хромосомных аномалии и более);

*б* - несбалансрованные перестройки: -7 или del(7q); -5 или del(5q); i(17q) или t(17p); -13 или del(13q); del(11q); del(12p) or t(12p); del(9q); idic(X)(q13);

*в* - сбалансированные перестройки (транслокации): t(11;16)(q23;p13.3); t(3;21)(q26.2;q22.1); t(1;3)(p36.3; q21.1); t(2;11)(p21;q23); t(5;12)(q33;p12); t(5;7)(q33;q11.2); t(5;17)(q33;p13); t(5;10)(q33;q21); t(3;5)(q25;q34).

4) мультилинейная дисплазия;

5) отсутствуют «устойчиво выявляемые хромосомные аномалии»;

6) ранее не проводилась ХТ по поводу другого заболевания.

ОМЛ, как другие миелоидные опухоли, возникшие вследствие ранее проводимой ХТ по поводу других заболеваний, в отдельную форму ОМЛ не выделяются.

**Прогностические факторы**

Прогностические факторы могут быть подразделены на 2 основные группы [6]:

1-я группа – факторы, основанные на характеристиках пациента и состоянии его общего здоровья;

2-я группа – факторы, обусловленные биологическими характеристиками лейкемического клона;

3-я группа, отмеченная в этой главе, является не объективным критерием, а субъективным, но исключительно принципиальным фактором, особенно в условиях РФ – адекватность проводимой химиотерапии.

**Факторы прогноза, связанные с пациентом**

Возраст является одним из универсальных, независимых и устойчивых факторов прогноза. Долгосрочные результаты лечения пациентов ОМЛ в возрасте старше 60 лет в целом значительно хуже в сравнении с таковыми у пациентов моложе 60 лет. Фактически сопоставимыми с результатами у пациентов моложе 60 лет являются таковые у пациентов в возрасте от 60 до 65 лет, если им проводят терапию по протоколам лечения, принятым у более молодых.

Это обусловлено, как минимум, двумя причинами. Во-первых, увеличением с возрастом частоты неблагоприятных цитогенетических поломок: отмечается постепенное нарастание случаев с несбалансированными хромосомными аберрациями, с комплексным и моносомным кариотипом. Одновременно с этим снижается частота обнаружения сбалансированных аберраций, включая такие благоприятные варианты как транслокации t(8;21), t(15;17) и инверсия 16-й хромосомы inv(16). Не исключено, что данный феномен может быть обусловлен тем, что с возрастом увеличивается частота возникновения ОМЛ из предшествующего МДС. Другой признак, который определяет негативное влияние возраста на прогноз ОМЛ – присоединение сопутствующих заболеваний, наличие которых при прочих равных условиях определяет значительное ухудшение общесоматического статуса по сравнению с молодыми пациентами.

**Факторы прогноза, связанные с заболеванием (ОМЛ)**

Факторы, связанные с заболеванием и влияющие на результаты терапии, следует анализировать на всех этапах лечения. Это обусловлено тем, что лейкоз-ассоциированные факторы прогноза позволяют оценить объем опухолевой массы, чувствительность бластных клеток к цитостатическим препаратам, скорость элиминации лейкемических клеток и объем МОБ.

Прежде всего, необходимо учитывать такие вполне доступные клинико-гематологические параметры, ассоциированные с неблагоприятным течением ОМЛ, как лейкоцитоз выше 100х109/л, недостижение полной ремиссии после первого индукционного курса.

Одним из важнейших факторов прогноза, сопряженных с ОМЛ, является кариотип лейкемических клеток. Исследование кариотипа необходимо проводить в обязательном порядке всем пациентам с подозрением на ОМЛ. Данные цитогенетического исследования позволяют верифицировать ОМЛ в случаях, когда принципиальным является не количество бластных клеток (меньше или больше 20%), а обнаружение характерных хромосомных аберраций. Речь идет, в частности, о так называемом CBF (Сore Binding Factor) ОМЛ, который объединяет случаи с транслокацией t(8;21) и инверсией inv(16), независимо от отсутствия или наличия дополнительных хромосомных аберраций.

Помимо этого, на основании изучения кариотипа, представляется возможным стратифицировать пациентов ОМЛ на 3 основные группы: благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза (см. **Приложение Г2).** Подразделение пациентов ОМЛ на эти группы целесообразно с точки зрения выбора тактики постремиссионной терапии: применение цитарабина в высоких дозах (ВДЦ), использование трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток (аллоТГСК). В последнее время ряд российских и американских экспертов пациентам с неблагоприятными аномалиями кариотипа вообще не рекомендуют стандартную химиотерапию вследствие ее низкой эффективности, а предлагают иные низкодозные и таргетные воздействия с первого курса индукции [8].

Следует отметить, что у половины пациентов ОМЛ определяется нормальный кариотип лейкемических клеток. Это может служить основанием в ряде случаев для проведения FISH-исследования или молекулярно-генетических исследований с целью поиска отдельных химерных генов или поломок кариотипа, ассоциированных с определенным клинико-гематологическим фенотипом ОМЛ и прогнозом: RUNX1-RUNX1T1 (t(8;21)), CBFB-MYH11 (inv16), PML-RARa (t(15;17)), MLLT3-MLL (t(9;11)), DEK-NUP214 , моносомии 5, 7, инверсии 3 хромосомы и ряда других.

Вместе с тем, необходимым является и поиск у пациентов ОМЛ с нормальным кариотипом мутаций отдельных генов с установленным прогностическим потенциалом. Молекулярно-генетическая стратификация пациентов ОМЛ на группы риска представлена в **Приложении Г2.**

**Факторы прогноза, связанные с неадекватной ХТ**

В РФ, к сожалению, существует такой фактор неблагоприятного прогноза как неадекватное цитостатическое воздействие в период индукции/консолидации (уменьшение расчетных доз цитостатических препаратов и значительное удлинение интервалов между курсами), или неадекватная предлеченность. Еще в начале 1970-х годов, на первых этапах становления ХТ ОМЛ американскими исследователями было доказано, что эффективность программы “5+2” статистически значимо хуже, чем программы “7+3”. Более 20 лет назад в Российских исследованиях было продемонстрировано, что уменьшение доз антрациклиновых антибиотиков и цитарабина в классической программе “7+3” приводит к существенному ухудшению показателей общей и безрецидивной выживаемости [1].

В тех ситуациях, когда цитогенетическое и/или молекулярное исследование не выполнено, определить группу риска у пациента не представляется возможным. Однако можно ориентироваться на «синтетические» - объединяющие молекулярно-генетические и клинические признаки ОМЛ - рекомендации европейских экспертов, которые подразделяют пациентов на две основные группы: благоприятного и неблагоприятного прогноза. Эти рекомендации с добавлениями от российских экспертов представлены в **Приложении Г3** [1,2,7,8]. Тем не менее, хотелось бы подчеркнуть, что без молекулярно-генетических исследований, выполненных в дебюте заболевания, современное лечение ОМЛ невозможно.

## ****1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)****

В основном клинические проявления связаны с замещением нормальной гемопоэтической ткани опухолевыми клетками (анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения), инфильтрацией ими различных органов и продукцией различных цитокинов [9]. Дебют ОМЛ может быть острым cо значительным повышением температуры тела, резкой слабостью, интоксикацией, кровоточивостью, тяжелыми инфекциями. Однако нередко диагноз устанавливают случайно при профилактическом осмотре или в случае госпитализации по другой причине. У пожилых пациентов нередко на фоне анемизации появляется или усугубляется стенокардия, возникают нарушения ритма, в связи с чем их госпитализируют в кардиологическое отделение.

При объективном обследовании может не наблюдаться никаких симптомов. Но довольно часто выявляется увеличение периферических лимфатических узлов, печени, селезенки (что наиболее характерно для моно- и миеломонобластного лейкоза), гиперплазия десен (при миеломоно- и монобластных вариантах), инфильтрация кожи (при миеломоно- и монобластных вариантах), геморрагический синдром различной степени тяжести - от петехиальных высыпаний до тяжелых кровотечений, боли в костях, артралгии, неврологическая симптоматика (менингеальные знаки - головная боль, ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, парез лицевого, глазодвигательного и других нервов, парезы нижних конечностей и т.д.). В анализах крови могут быть неспецифические изменения: трехростковая цитопения, или анемия, или только лейкопения или лейкоцитоз, или тромбоцитопения. Бластные клетки могут не определяться в анализе периферической крови и, наоборот, составлять 90-95% всех лейкоцитов. Количество лейкоцитов также варьирует от менее 1,0 до 200-300х109/л. Примерно в 15% случаев в дебюте заболевания определяется лейкоцитоз более 100х109/л.

Дифференциальная диагностика ОМЛ проста, поскольку, если есть его морфологическое подтверждение (бластные клетки в пунктате и/или в периферической крови), диагноз очевиден. Трудности возникают на первых этапах - при анализе мазков периферической крови, когда бластных клеток нет. Увеличение числа лейкоцитов со сдвигом формулы влево при различных инфекционных процессах, а также тромбоцитопения, анемия и геморрагический синдром при тяжелых инфекциях и сепсисе могут вызывать сомнения в диагнозе ОЛ, но в таких случаях никогда не обнаруживаются типичные бластные клетки. Нередко требуется дифференциальная диагностика с инфекционным мононуклеозом и некоторыми другими вирусными инфекциями, тем более что клиническая симптоматика (повышение температуры тела, боли в горле, увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки) может напоминать таковую при ОЛ. Следует также дифференцировать ОМЛ с бластным кризом хронического миелолейкоза (присутствие филадельфийской хромосомы не всегда помогает, так как этот маркер может обнаруживаться и при впервые диагностированных острых лейкозах).

Особого внимания заслуживают внекостномозговые проявления ОЛ, особенно нейролейкемия, которая может определяться и в момент диагностики ОЛ. Возникновение нейролейкемии обусловлено метастазированием лейкозных клеток в паутинную и мягкую мозговые оболочки головного и спинного мозга. В ряде случаев наблюдается лейкозная инфильтрация периферических нервов с разнообразными двигательными и чувствительными нарушениями, или обнаруживается очаговое поражение вещества головного мозга. Нейролейкемия характеризуется менингеальным и гипертензивным синдромом: отмечается постоянная головная боль, возможна рвота, вялость, выявляется отек дисков зрительных нервов, может быть нистагм, косоглазие, другие признаки поражения черепно-мозговых нервов, выявляется ригидность затылочных мышц, симптом Кернига. При ОМЛ нейролейкемия довольно редка в дебюте болезни, тем не менее встречается при миеломоно- и монобластных вариантах, особенно при тех формах лейкозов, когда обнаруживают поломку 16 хромосомы – inv(16) (у 30% таких пациентов при отсутствии профилактики возникает нейролейкемия). При ОМЛ к экстрамедуллярным относят поражения кожи (лейкемиды - чаще всего это багрово-синюшные уплотнения, узелки в коже), сетчатки, десен, яичек, яичников. Описаны поражения лимфатических узлов, легких, кишечника, сердечной мышцы, мочеточников. При ОМЛ экстрамедуллярные поражения мягких тканей ранее называли “хлоромой”. В настоящее время для обозначения поражения мягких тканей и органов используют термин миелоидная или гранулоцитарная саркома [1].

# 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

*Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу в соответствии с шкалами оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.*

***Критерии установления диагноза/состояния:*** *диагноз**ОМЛ устанавливают на основании обнаружения в пунктате костного мозга или в периферической крови не менее 20% бластных клеток, либо независимо от процентного содержания бластных клеток при наличии патогномоничных для ОМЛ хромосомных аномалий: t(8;21) (q22; q22) AML/ETO, t(15;17) (q12; q11-12) PML/RAR-α, inv(16) или t(16;16) (p12; q23) CBF/MYH11, t(1;22).*

## ****2.1 Жалобы и анамнез****

*Клинические проявления при ОМЛ обычно связаны с изменениями в гемограмме – цитопенией:*

*Нейтропения – бактериальные инфекции, проявляющиеся, как правило, лихорадкой;*

*Анемия – слабость, утомляемость. Общая слабость присутствует у большинства пациентов и может наблюдаться за несколько месяцев до установления диагноза;*

*Тромбоцитопения – геморрагический синдром в виде петехий, кровоточивости десен, рецидивирующих носовых кровотечений, мено- и метроррагии.*

*В некоторых случаях могут наблюдаться оссалгии, В-симптомы (лихорадка, снижение массы тела, выраженная потливость).*

*В ряде случаев у пациентов в течение нескольких месяцев до обращения может наблюдаться немотивированная слабость.*

*При остром миеломонобластном лейкозе и остром монобластном лейкозе характерна гиперплазия десен и пациенты могут первоначально обращаться к стоматологу.*

* **Рекомендуется всем пациентам при подозрении и при установленном** ОМЛ: тщательный сбор анамнеза заболевания с уточнением терапии, которая проводилась в связи с этим заболеванием или по поводу других заболеваний ранее, семейного анамнеза, а также подробное описание жалоб пациента для верификации диагноза [1,10].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

## ****2.2 Физикальное обследование****

* **Рекомендуется всем пациентам при подозрении и при установленном ОМЛ проводить физикальное обследование, включающее измерение роста и массы тела, температуры тела; оценку состояния кожных покровов, костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома; наличие гепатоспленомегалии, лимфаденопатии; наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной, нервной системы для верификации диагноза и оценки статуса по шкалам ECOG/WHO (см. Приложение Г4) [1,11–14].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** при физикальном обследовании у части пациентов (в основном, с острым миеломонобластным лейкозом, острым монобластным лейкозом, бластным кризом хронического миелолейкоза) выявляют признаки «пролиферативного» синдрома – спленомегалия, увеличение лимфатических узлов, кожные лейкемиды. Лейкемиды выявляют в 13% случаев и имеют вид узлов c измененным цветом кожи над ними [15]. При миелоидной саркоме выявляют экстрамедуллярные опухолевые образования различной локализации [16]. В остальном проявления малоспецифичны и включают симптомы, связанные с анемией и тромбоцитопенией.

## ****2.3 Лабораторная диагностика****

***Перечень тестов и исследований, необходимых для диагностики и верификации диагноза ОМЛ приведен в Приложении А3.1. На основании клинической картины, а также анализа результатов перечисленных исследований, пациентов стратифицируют на молекулярно-генетические, а также клинические группы прогноза Приложении Г2 и Г3.***

* **Рекомендуется всем пациентам при подозрении, диагностике ОМЛ, а также в ходе терапии с частотой от ежедневного до ежемесячного,** выполнение общего анализа периферической крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа тромбоцитов **для определения дальнейшей тактики ведения пациента и верификации диагноза [1,2,7,8]**.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** как правило, в дебюте ОМЛ, выявляется нормохромная, нормоцитарная анемия различной степени тяжести. Количество ретикулоцитов в пределах нормы или снижено. Примерно у 75% пациентов имеется тромбоцитопения. Средний уровень лейкоцитов на этапе установления диагноза около 15х109/л. 20% пациентов имеют лейкоцитоз более 100х109/л.

Подсчет лейкоцитарной формулы необходимо выполнять не на автоматическом анализаторе. *Рекомендовано исследовать как минимум 200 лейкоцитов в мазке периферической крови.*

* **Рекомендуется всем пациентам** **при подозрении и при установленном ОМЛ, а также в ходе терапии с частотой от 1-3 раз неделю до ежемесячного,** выполнить биохимическое исследование крови (общий белок, белковые фракции, мочевина, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, магний, натрий, калий, кальций, глюкоза) для диагностики сопутствующей патологии (заболеваний) и определения тактики сопроводительной терапии **[1,2,7,8]**.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется всем пациентам** **при подозрении и при установленном ОМЛ, а также в ходе терапии с частотой от 1-2 раз в неделю до ежемесячного** выполнить исследование свертывающей системы крови (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген)для диагностики сопутствующей патологии и осложнений, а также **определения тактики сопроводительной терапии** [1,17].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется** **всем пациентам** **при подозрении и при установленном ОМЛ, а также в ходе терапии** выполнить исследование общего анализа мочи **с частотой от еженедельного до ежемесячного для диагностики сопутствующей патологии и определения тактики сопроводительной терапии [1,18]**.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется всем пациентам** **при подозрении и при установленном ОМЛ, а также в ходе терапии с частотой 1 раз в 3-6 месяцев иммунологическое и при необходимости молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus* HIV-1) для уточнения необходимости одновременного проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии [1,19].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется всем пациентам** **при подозрении и при установленном ОМЛ, а также в ходе терапии с частотой 1 раз в 3-6 месяцев** выполнение иммунологического и, при необходимости, молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита B (*Hepatitis B virus*) и на вирус гепатита C (*Hepatitis C virus*) с целью уточнения риска реактивации вирусного гепатита и, в случае необходимости, ее профилактики [1,20,21]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется всем пациентам при подозрении и при установленном ОМЛ, иммунологическое и** молекулярно-биологическое исследование крови на вирусы группы *Herpes* (*Herpes simplex virus,* ЦМВ, ЭБВ) с целью уточнения риска развития герпетической инфекции и, в случае необходимости, ее профилактики [1,22].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуются всем пациентам** **при подозрении и при установленном ОМЛ** микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого из полости рта; исследование микробиоценоза кишечника культуральными методами; микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность; микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены **с целью проведения прецизионной антибиотической терапии в ходе лечения при наличии фебрильной лихорадки и инфекционных осложнений [1,2,23,24]**.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется всем пациентам** **при подозрении и при установленном ОМЛ, а также в случае развития рецидива и после выполнения алло-ТГСК,** определение основных групп крови по системе АВ0 с фенотипом по системе резус для возможности выполнения заместительной гемокомпонентной терапии при наличии показаний до, во время или после терапии [1,25].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется всем пациентам выполнение цитологического исследования аспирата костного мозга при подозрении на ОЛ, а также пациентам с верифицированным ОМЛ в процессе лечения, после окончания программы индукции, консолидации, в ходе проведения поддерживающей терапии (1 раз в 3 месяца), перед выполнением ТГСК, после завершения всей запланированной программы лечения, а также при выявлении изменений в гемограмме вне связи с проводимым лечением и/или подозрении на рецидив ОМЛ. При констатации рецидива (**независимо от процентного содержания бластных клеток в периферической крови) выполнить цитологическое и дополнительно (повторно) иммуноцитохимическое исследование аспирата костного мозга (или отпечатков трепанобиоптата костного мозга, при невозможности получения аспирата) с морфологическим и цитохимическим исследованиями бластных клеток для подтверждения рецидива и идентификации клеточной дифференцировки [1,7,26].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Пункционное исследование (аспирация) костного мозга является обязательной рутинной диагностической процедурой. Мазки костного мозга исследуют с помощью окраски по Маю-Грюнвальду, Паппенгейму или Райту-Гимзе.* *Выполнение трепанобиопсии не является обязательным, за исключением ситуаций с так называемым «сухим проколом» или очень скудным пунктатом костного мозга.* *Рекомендовано исследовать как минимум 500 ядросодержащих клеток в мазке костного мозга.*

Для установления диагноза ОМЛ в мазке периферической крови или костного мозга необходимо наличие 20% или более бластных клеток. При ОМЛ с t(15;17), t(8;21), inv(16) or t(16;16) и при некоторых случаях острого эритромиелоза доля бластных клеток может быть менее 20%. *В соответствии с новой классификацией ВОЗ 2016 года процент бластных клеток подсчитывают вне зависимости от доли красного ростка.*

*Миелобласты, монобласты и мегакариобласты включают в общее число бластных клеток. В случаях ОМЛ с монобластной, моноцитарной и миеломоноцитарной дифференцировкой промоноциты (но не атипические/зрелые моноциты) также считают эквивалентами бластных клеток. Эритробласты не включают в общее число бластных клеток.*

*Для верификации диагноза истинного эритробластного лейкоза при подсчете пунктата костного мозга клетки эритроидного ряда должны составлять >80% от всех клеток костного мозга, при этом проэритробласты должны быть >30%, без учета миелобластов. Проэритробласты, в соответствии с номенклатурой ВОЗ, - это незрелые эритрокариоциты, при этом, в соответствии с терминологией клеток эритропоэза по И.А. Кассирскому и Г.А.Алексееву, – это эритробласты и пронормобласты. При истинном эритробластном лейкозе дисмегакароцитопоэз встречается часто, в то время как дисгранулоцитопоэз – редко. При разведении пунктата костного мозга периферической кровью и количестве клеток красного ряда менее 80%, его оценка может проводиться по трепанобиоптату* [27]*.*

*Выполнение цитохимического анализа клеток костного мозга необходимо, даже если определяется высокое содержание бластных клеток в периферической крови. Это связано с тем, что в ряде случаев цитохимические реакции могут давать различные результаты в клетках периферической крови и костного мозга, что может повлечь за собой установление ошибочного диагноза. Диагноз основывают на результатах исследования, полученного на клетках костного мозга.* *Используют реакции на миелопероксидазу (myeloperoxidase - МРО) или судановый черный, неспецифическую эстеразу (альфа-нафтилацетатэстеразу, подавляемую или нет фторидом натрия) и PAS (Periodic Acid Schiff). Обнаружение миелопероксидазы в 3% и более бластных клеток указывает на миелоидную линию дифференцировки. В то же время ее отсутствие не исключает миелоидную направленность клеток, потому что в ранних миелобластах, а также монобластах, мегакариобластах и эритробластах МРО <3% или не определяется. Окраска судановым черным аналогична МРО, но является менее специфичной. Неспецифическая эстераза имеет высокую диффузную или гранулярную цитоплазматическую активность (в зависимости от методики проведения реакции) в монобластах и промоноцитах, которая должна подавляться полностью или значительно фторидом натрия. PAS-реакция в миелобластах определяется в диффузном виде, в монобластах и промоноцитах - в диффузно-гранулярном, в эритробластах - в виде гранул или блоков. На основании морфоцитохимического исследования бластных клеток может быть диагностировано около 90% случаев ОМЛ, при отсутствии активности MPO и неспецифической эстеразы необходимо проведение иммунофенотипического исследования методом проточной цитофлюориметрии.*

* **Рекомендуется всем пациентам** при первичной диагностике ОЛ, **а также при обследовании по поводу диагностированного рецидива ОМЛ,** выполнить иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге для определения принадлежности бластных клеток к той или иной линии клеточной дифференцировки [1,2,4,7,8,28].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Иммунофенотипирование выполняется всегда на клетках костного мозга, даже если определяется высокое содержание бластных клеток в периферической крови. Определение процента бластных клеток методом проточной цитофлуориметрии при первичной диагностике не является заменой морфологического подсчета, так как результаты этих двух исследований могут не совпадать* [28]*.*

*Для подтверждения миелоидной направленности опухолевых клеток необходимо оценить экспрессию миелоидных антигенов. MPO – линейно-специфический маркер миелоидной линии, лизосомальный фермент гранулоцитов. К менее специфичным миелоид-ассоциированным антигенам относятся CD11b, CD11c, CD13, CD15, CD16, CD33, CD64, CD65, CD66b, лизоцим и другие. Диагноз ОМЛ может быть установлен и в том случае, если MPO не выявляется, а опухолевые клетки экспрессируют другие, менее специфичные миелоидные маркеры, и исключен лимфобластный вариант ОЛ.*

*Между морфоцитохимической классификацией ФАБ и иммунофенотипическими признаками нет четкой корреляции. Большинство миелоидных маркеров могут быть как позитивными, так и негативными при разных вариантах ОМЛ по ФАБ, за исключением специфических антигенов CD41а и CD61, которые характерны только для мегакариоцитарной/тромбоцитарной линии. Даже гликофорин А (CD235a), маркер эритроидной линии, может быть негативным при эритробластном лейкозе, если опухолевые клетки происходят из более ранних предшественников. Таким образом, по данным и*ммунофенотипического *(ИФТ) исследования нельзя определять FAB-вариант ОМЛ.*

*Бластные клетки считаются позитивными по экспрессии мембранного антигена, если он определяется на 20% бластных клеток и более (пороговое значение). Для цитоплазматических маркеров (таких, как цитоплазматический CD3, MPO, лизоцим, ядерная TdT и другие) используют более низкий порог – 10%.*

*В случае получения невозможности получения аспирата костного мозга, выполняется иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга.*

*Иммунологические маркеры, характерные для разных морфоцитохимических вариантов ОМЛ,* *представлены в Приложении Г5.* ИФТ выполняют с помощью мультипараметрической проточной цитофлюориметрии (обычно как минимум 3- или 4-цветной). *В случае анализа трепанобиоптата выполняется его ИГХ исследование.* Особенно ИФТ исследование необходимо для установления диагноза ОМЛ с минимальной дифференцировкой, острого мегакариоцитарного лейкоза и ОЛ с неопределенной дифференцировкой. *ОЛ неясной линейности являются редкими типами лейкозов и включают случаи, которые не имеют признаков принадлежности к какой-либо клеточной линии (острый недифференцированный лейкоз) или такие случаи, бластные клетки которых экспрессируют маркеры более, чем одной линии дифференцировки. В классификации EGIL ОЛ смешанного фенотипа (ОЛСФ) подразделяют на острый бифенотипический лейкоз, когда одна опухолевая популяция экспрессирует антигены нескольких линий дифференцировки, и острый билинейный лейкоз, при котором существуют две и более популяции бластных клеток разной линейности. В классификации ВОЗ эти варианты объединены в ОЛСФ. Для достоверной диагностики ОЛСФ в классификации ВОЗ предусмотрены следующие критерии, описанные в Приложении Г6.*

* **Рекомендуется всем пациентам** при первичной диагностике ОЛ **а также при обследовании по поводу диагностированного рецидива ОМЛ,** выполнить цитогенетическое исследование (кариотип) аспирата костного мозга **с целью выявления** аномалии кариотипа и стратификации пациентов по группам риска, а также для определения тактики лечения и выявления маркера для мониторинга динамики опухолевого клона на фоне терапии, [1,2,4,7,8].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Стандартное цитогенетическое исследование является необходимым компонентом диагностических процедур у пациента с подозрением на ОЛ. Хромосомные аномалии выявляются примерно у половины пациентов ОМЛ. *Семь транслокаций и инверсий (и их варианты) относятся ВОЗ в категорию «ОМЛ с устойчиво выявляемыми хромосомными аномалиями». Более того, обнаружение некоторых генетических аномалий при наличии 20% и более бластных клеток в костном мозге является достаточным для установления диагноза «ОМЛ с признаками миелодисплазии».* Для определения кариотипа достоверным считается исследование как минимум 20 метафаз. Аномалии кариотипа могут устанавливаться и на основании исследования клеток периферической крови. Мониторинг выявленных при первичном исследовании аномалий кариотипа позволяет оценить полноту достигнутого эффекта терапии. *Определение тех или иных цитогенетических аномалий уже на момент диагностики ОМЛ может определить терапевтическую тактику для конкретного пациента: например, выявление комплексных изменений кариотипа или моносомного кариотипа свидетельствует о необходимости применения отличного от стандартного цитостатического воздействия и обязательного обсуждения вопроса о возможности предельно раннего включения алло-ТГСК в программу лечения ОМЛ, вплоть до проведения алло-ТГСК в аплазии после первого индукционного курса.*

* **Рекомендуется** **всем пациентам** при первичной диагностике ОЛ, **а также при обследовании по поводу диагностированного рецидива ОМЛ,** выполнить молекулярно-генетическое исследование - выявление экспрессии и мутаций в генах RUNX1-RUNX1T1 (методом ПЦР), CBFB-MYH1 (методом ПЦР) и FLT3-TKI (методом секвенирования) в аспирате костного мозга для стратификации пациентов по группам риска и определения тактики лечения, а также с целью выявления маркера для мониторинга динамики опухолевого клона на фоне терапии [1,7,8].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Тестирование мутаций NPM1, CEBPA и FLT3 является желательным, поскольку современные подходы к лечению ОМЛ предполагают наличие информации об этих мутациях, так как это может влиять на определение терапевтической тактики.* ОМЛ с мутациями в генах NPM1 или CEBPA определены ВОЗ как условные категории. Экспрессия генов ERG, MN1, EVI1, BAALC, мутации генов WT1, RUNX1, MLL, KITRAS, TP53, TET2, IDH1и определение МОБ исследуются в рамках КИ. Молекулярный скрининг на указанные маркеры самостоятельного значения не имеет, но как вспомогательный метод может быть использован при отсутствии результатов стандартного цитогенетического исследования. *В современной молекулярной диагностике ОМЛ широко применяется и метод секвенирования нового поколения, созданы так называемые диагностические панели из нескольких десятков генов, вовлеченных в патогенез ОМЛ, которые позволяют четко отнести исследуемый ОМЛ к той или иной категории риска.*

* **Рекомендуется всем пациентам** при первичной диагностике ОЛ**, а также при обследовании по поводу диагностированного рецидива ОМЛ, которым не выполнено** стандартное цитогенетическое исследование (мало материала, не было получено митозов или получено менее 20 митозов) или получен нормальный кариотип, но при этом выявляются яркие клинико-лабораторные симптомы, характерных для определенных вариантов ОМЛ, выполнить молекулярно-генетическое исследование (FISH-метод) для детекции реарранжировок генов в аспирате костного мозга с целью выявления маркера для мониторинга динамики опухолевого клона на фоне терапии [1,7,8].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

***Комментарии:*** При ОМЛ исследуются RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, PML/RARA, MLL и EVI1 или потеря хромосомы 5q и 7. FISH зачастую необходим для идентификации слияний MLL при транслокациях региона 11q23. *Возможно также проведение FISH на морфологических и гистологических препаратах костного мозга.*

* **Рекомендуется всем пациентам, у которых имеется информация о наличии молекулярного маркера или известен аберрантный иммунофенотип** (выявленные на момент диагностики ОМЛ)**,** иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров минимальной остаточной болезни при гемобластозах (для группы промежуточного прогноза) или **молекулярно-генетическое исследование минимальной остаточной болезни при лейкозах (для группы благоприятного прогноза)** для контроля за лечением и определения тактики постиндукционной терапии [1,2,7,8,29].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** для подтверждения полноты достигнутого ответа на терапию и его сохранение, в соответствии с современными международными рекомендациями, необходимо выполнять в контрольные точки оценку МОБ методом проточной цитофлюорометрии (аберрантный иммунофенотип), а для группы *благоприятного прогноза – только молекулярное исследование МОБ* методом ПЦР (количественная оценка экспрессии генов RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH1, *NPM1)* [29,30]*.*

По результатам исследований, проводимых Российской группой по терапии острых лейкозов, - при достижении МОБ-негативной ремиссии после 1-го курса терапии у пациентов из группы промежуточного прогноза, при выполнении дальнейшего тщательного мониторинга МОБ, возможно рассмотрение вопроса о продолжении ХТ без выполнения алло-ТГСК. У пациентов из группы благоприятного прогноза динамика химерного транскрипта также определяет целесообразность выполнения пациентам алло-ТГСК [31].

* **Рекомендуется всем пациентам выполнить спинномозговую пункцию с** исследованием ликвора **с целью диагностики нейролейкемии и нейропрофилактики [1,2,7,8].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *при ОМЛ в целом вовлечение ЦНС встречается менее чем у 5% больных, п*ри ряде вариантов ОМЛ, особенно с моноцитарной дифференцировкой, вероятность вовлечения в процесс оболочек головного мозга выше.

Желательно поддерживать число тромбоцитов перед выполнением люмбальной пункции 30х109/л и выше. Если уровень тромбоцитов не удается повысить до 30х109/л и выше, при отсутствии клинических признаков поражения ЦНС, от пункции можно воздержаться до повышения тромбоцитов в гемограмме выше 30х109/л.

Если у больного определяется лейкоцитоз выше 100х109/л, то первую люмбальную пункцию следует отложить до редукции числа лейкоцитов менее 30-40х109/л.

Нейролейкемию диагностируют при обнаружении в спинномозговой жидкости, полученной при первой диагностической люмбальной пункции, любого количества бластных клеток при любом цитозе или цитоза 15/3 и более (т.е. более 5 клеток в 1 мкл).

* **Рекомендуется** всем пациентам выделять первичную ДНК или РНК из клеток костного мозга и сохранять ее в биобанке либо направлять материал на хранение в лаборатории Федеральных Центров для возможности последующего выполнения молекулярных исследований [1,2,7].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Сохранение первичного биологического материала осуществляется в виде ДНК и/или РНК, выделенных из костномозговых клеток или замороженных клеток. Материал может в последующем понадобиться для проведения молекулярных исследований, позволяющих определить группы риска, а также в рамках клинических исследований (КИ).

## ****2.4 Инструментальная диагностика****

* **Рекомендуется всем пациентам** **с ОМЛ до начала специфической терапии, а также в ходе лечения с частотой от 1 раз в неделю до ежемесячного (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения,** регистрация, расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных для выявления и/или мониторинга нарушений проводимости импульсов в сердечной мышце[1,32].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется всем пациентам** **с ОМЛ до начала специфической терапии, а также в ходе лечения с частотой от 1 раз в неделю до ежемесячного (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения, выполнение эхокардиографии** для оценки функционального состояния сердечной мышцы [1,32].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется всем пациентам** **с ОМЛ до начала специфической терапии, а также в ходе лечения с частотой от 1 раза в 2-3 недели до 1 раза в 2-3 месяца (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения** выполнение компьютерной томографии **(**КТ) головного мозга без контраста **для** выявления и/или мониторинга изменений в структурах головного мозга [1,2,8,33–35].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется всем пациентам** **с ОМЛ до начала специфической терапии, а также в ходе лечения с частотой от 1 раза в 2-3 недели до 1 раза в 2-3 месяца (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения** выполнение рентгенографии и/или КТ органов грудной клетки для выявления изменений легочной ткани и органов средостения [1,2,8,33–35].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется всем пациентам** **с ОМЛ на любом этапе ведения с подозрением на наличие экстрамедуллярных очагов выполнение КТ и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастом соответствующего региона для уточнения распространенности заболевания или диагностики экстрамедуллярного рецидива** [1,2,8,33–35].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется** **всем пациентам** **с ОМЛ до начала специфической терапии, а также в ходе лечения с частотой от 1 раза в 2-3 недели до 1 раза в 2-3 месяца (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения, для определения объема опухолевой массы и диагностики и мониторинга сопутствующей патологии** выполнение ультразвукового исследование (УЗИ) органов брюшной полости с определением размеров печени, селезенки и внутрибрюшных лимфатических узлов, а также оценка состояния органов брюшной полости и выполнение УЗИ органов малого таза у женщин и предстательной железы у мужчин [1,2,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется** беременным женщинам выполнять полный объем диагностических исследований при ОМЛ, как и у не беременных (см. клинические руководства по ведению беременных пациенток) [1,36].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** С диагностической целью при беременности целесообразно применение магнитнорезонансных методов исследование, а также ультразвуковых исследований, в том числе легочной ткани. *Нежелательно выполнение стандартных рентгенологических методов обследования при беременности в связи с возможностью негативного воздействия рентгеновских лучей на плод* [37]*.*

## ****2.5 Иная диагностика****

* **Рекомендуется** женщинам репродуктивного возраста выполнение теста на беременность с целью выявления возможной беременности и принятия решения о необходимости модификации диагностического алгоритма и терапии [1,36].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется** беременным женщинамв ходе ХТ регулярно выполнять УЗИ матки и плода и фетальную кардиотокографию плода [1,36].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется** всем пациентам, которые потенциально могут рассматриваться как кандидаты на выполнение трансплантации алло-ТГСК, после достижения 1-ой ремиссии ОМЛ, а также их сиблингам определение HLA-антигенов с целью поиска потенциального донора с консультацией в трансплантационном центре с целью определения целесообразности и возможности выполнения алло-ТГСК [1,2,7,8].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется** при наличии показаний и определения сопутствующей патологии консультации невропатолога, офтальмолога, оториноларинолога и других врачей-специалистов, всем женщинам - консультация гинеколога [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

# 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

*При выборе тактики и проведении терапии следует учитывать, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.*

Эффективность ХТ ОЛ зависит от двух ключевых факторов – специфичности цитостатического воздействия и адекватности сопроводительного лечения. Конечно, биологические особенности лейкемического клона – цитогенетические аномалии, молекулярные маркеры, кинетические свойства опухолевых клеток, их химиочувствительность определяют в рамках современной ХТ прогноз заболевания, но только при условии соблюдения основного принципа лечения ОЛ – максимум эффективности (за счет специфичности и адекватности воздействия) при минимуме токсичности (за счет грамотной сопроводительной терапии). Долгосрочные результаты лечения ОМЛ взрослых в течение последних 20 лет, несмотря на совершенствование терапии выхаживания и использования ряда новых препаратов, принципиально не изменились. В среднем 5-летняя общая выживаемость пациентов в возрасте до 60 лет, по данным больших кооперативных исследовательских групп, составляет 35-50%, варьируя от 10 до 90%, в зависимости от молекулярно-генетических особенностей лейкемии. Доля летальных исходов, связанных с лечением, у этих пациентов составляет 7-18%. В лечении пожилых пациентов долгосрочные результаты не претерпели практически никаких изменений в течение 3 последних десятилетий, и 5-летняя выживаемость не превышает 10-12%. Именно ОМЛ является той областью клинической гематологии, в которой продолжаются интенсивные как клинические, так и лабораторные исследования, направленные на поиск положительных сдвигов в устоявшихся долгосрочных результатах [1,2,7,8].

Международные эксперты настоятельно советуют включать пациентов в КИ и сохранять биологические образцы для возможности их сопоставления в дальнейшем с полученными результатами терапии и установления корреляции между лабораторными данными и исходом заболевания. Использование принципов «доказательной» медицины в такой области как гематология является необходимым, поскольку, пожалуй, ни в какой другой области медицинских знаний не приходится постоянно сталкиваться с критическими ситуациями и принятием критических решений [1,2,7,8].

В 2017 г. были опубликованы Рекомендации европейских экспертов по диагностике и лечению ОМЛ [7]. В течение десятка лет в США разрабатываются и постоянно обновляются рекомендации, так называемой Национальной общественной противораковой сети (NCCN) [8]. В последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярно-генетической и эпигенетической основы развития ОМЛ, что позволило определить новые диагностические и прогностические маркеры заболевания. В классификации ВОЗ (2016 г.) учтены и генетические и молекулярные варианты ОМЛ [4]. Изданы Европейские рекомендации по оптимальной интеграции трансплантации аллогенного костного мозга в программную терапию ОМЛ [38].

*При всех ОЛ существует несколько основных этапов терапии -- индукция ремиссии, консолидация, поддерживающая терапия* (см. ***Приложение А3.2***) *и профилактика нейролейкемии для некоторых вариантов ОЛ* [1,2]. *Период начального лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии (ПР), называется периодом индукции ремиссии (обычно 1-2 курса). Именно в этот период на фоне применения цитостатических средств количество лейкемических клеток в костном мозге уменьшается примерно в 100 раз, т. е. в момент констатации ПР в костном мозге морфологически определяется менее 5% опухолевых клеток.* После стандартной индукционной терапии (7+3) или терапии аналогичной интенсивности, оценка ответа обычно осуществляется на 21-28-й день после начала терапии, либо на момент восстановления показателей периферической крови. Время может варьировать в зависимости от протоколов. Если ПР после двух курсов индукции не достигнута, то констатируется первичная резистентность, и пациентам проводят терапию по программам лечения рефрактерных форм лейкемии. Сразу же необходимо подчеркнуть, что недостижение ПР после первого индукционного курса является достоверным фактором плохого долгосрочного прогноза ОМЛ, поэтому уже сразу после первого курса (при условии адекватности доз и длительности цитостатического воздействия) пациенты должны рассматриваться в качестве потенциальных кандидатов для выполнения алло-ТКМ [1,2,38].

*Вторым этапом терапии ОЛ является* ***консолидация*** *ремиссии (закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта). В настоящее время в большинстве случаев консолидация является наиболее агрессивным и высокодозным этапом при лечении ОЛ. Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкемических клеток. После консолидации (обычно 1-2 курса) следует период* ***противорецидивного*** *или* ***поддерживающего лечения****. При разных вариантах ОЛ длительность и интенсивность и состав поддерживающей терапии различны, но принцип ее одинаков для всех видов ОЛ – продолжение цитостатического или тагетного воздействия на возможно остающийся опухолевый клон.*

*Принципиальным этапом при лечении некоторых вариантов ОМЛ (промиелоцитарных с лейкоцитозом более 10х109/л, миеломоно- и монобластных, ОМЛ с экстрамедуллярными поражениями, ОМЛ с инициальным лейкоцитозом 30х109/л и более) являются* ***профилактика*** *или, при необходимости,* ***лечение******нейролейкемии****. Этот этап распределяется на все периоды программного лечения - индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающее лечение. Обычно профилактику нейролейкемии (основной период - 5 интратекальных введений) проводят за период первых 3 курсов лечения, а затем в течение 1 года поддерживающего лечения выполняются пункции с частотой 1 раз в 3 месяца. Диагностическую пункцию и профилактику нейролейкемии рекомендуется начинать при тромбоцитах более 30-40х109/л, при купировании коагуляционных нарушений. Профилактика нейролейкемии обязательна для всех больных с экстрамедуллярными поражениями (кожа, мышцы, яичники, кости и др).*

*Для многих пациентов ОМЛ ключевым этапом лечения является* ***трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)*** *– под этим термином объединены трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга периферической крови, пуповинной (плацентарной) крови. Этот этап обладает наиболее высокой эффективностью при выполнении в период первой (реже второй) ПР ОМЛ. Результаты алло-ТГСК вне ПР крайне неудовлетворительны.* Группа Российских экспертов полагает, что алло-ТГСК показана всем пациентам с ОМЛ в первой ПР в возрасте моложе 60 лет, кому не выполнены молекулярно-генетические исследования, естественно, с учетом трансплантационных рисков и коморбидностей. Если цитогенетические и молекулярные исследования были выполнены, то показания к выполнению алло-ТГСК в первой ПР ОМЛ рассматриваются в рамках международных критериев (***см. Приложение А3.3***). Представленная в ***Приложении Г7*** информация может служить руководством в принятии решения о выполнении ТГСК у пациента ОМЛ в первой ПР. Если риск развития рецидива превышает на ХТ интегрированные риски после алло-ТГСК, то решение принимается в пользу ТГСК [38].

Принципы лечения ОМЛ и протоколы определяются возрастом пациента.

## ****3.1 Лечение пациентов ОМЛ в возрасте от 18-60 лет****

* **Рекомендуется** индукционную терапию ОМЛ начинать сразу после того, как будут завершены все диагностические мероприятия. Допустимо отложить начало ХТ до получения результатов всех лабораторных, что позволит более детально характеризовать заболевания и определить правильную тактику терапии [39].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3)**

**Комментарии*: Отсрочка начала терапии на короткий период (5 до 7 дней) от начала диагностики заболевания не влияет на эффективность терапии, показатели ранней летальности, а также отдаленные результаты терапии ОМЛ.***

* **Не рекомендуется пациентам с ОМЛ** начинать немедленно проведение цитостатической терапии, если у пациента имеется:

1) тяжелая застойная сердечная недостаточность (фракция выброса менее 50%), нестабильная стенокардия, грубые нарушения ритма и проводимости с нестабильностью гемодинамики, острый инфаркт миокарда (анамнез менее 1 месяца);

2) почечная недостаточность (показатель сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л (или более 200 мг/мкл); за исключением случаев, обусловленных лейкемической инфильтрацией почек);

3) печеночная недостаточность (за исключением случаев, обусловленных лейкемической инфильтрацией органа), острый вирусный гепатит В или С;

4) тяжелая пневмония (дыхательная недостаточность – одышка более 30 дыхательных движений в мин., артериальная гипоксемия менее 80 мм ртутного столба, при этом следует иметь в виду, что, если в течение 2-3 дней не удается стабилизировать состояние пациента, курс ХТ должен быть начат, поскольку нередко диагностируется исходное поражение легочной ткани лейкемическими клетками, и без специфической терапии шансы на излечение пневмонии чрезвычайно малы);

5) сепсис (при нестабильности гемодинамики); только высокая лихорадка без характерных признаков сепсиса не может служить поводом к отсрочке ХТ;

6) угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечный тракт, профузное маточное, кровоизлияние в головной мозг);

7) тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром и другие проявления продуктивной симптоматики);

8) физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода, кахексия (показатель общего белка ниже 35 г/л);

9) декомпенсированный сахарный диабет (глюкоза крови выше 15 ммоль/л);

10) неконтролируемое течение сопутствующего онкологического заболевания [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** в том случае, если на момент поступления у пациента было одно из вышеуказанных состояний, но его в результате интенсивного симптоматического лечения удается купировать или контролировать, то пациенту по истечении 3-7 дней может быть начата цитостатическая ХТ. Если в ходе симптоматического лечения сопутствующей патологии отмечается прогрессирование ОМЛ в виде увеличение числа лейкоцитов, процентного содержания бластных клеток в периферической крови, или исходно уровень лейкоцитов составляет 100 х 109/л и более, целесообразно к терапии осложнений добавить *гидроксикарбамид*\*\* *в* дозе 100 мг/кг в день и/или лейкоцитаферезы, и, в случае необходимости, для профилактики тумор-лизис синдрома выполнить плазмаферез. Если состояние пациента вследствие крайне тяжелых осложнений, связанных с заболеванием, или вследствие тяжелой сопутствующей патологии, не удается стабилизировать в течение максимум 7 дней, допускается рассмотреть вопрос о паллиативном цитостатическом воздействии (например, цитарабин\*\* в малых дозах).

* **Рекомендуется всем пациентам,** которым возможно проведение интенсивной ХТ, выполнение первого курса индукции по схеме “7 + 3” (Приложение А3.2) [40,41]

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии*:*** 7-дневное введение цитарабина\*\* может быть выполнено в дозе 100-200 мг/м2 либо 2 раза в сутки (по 100 мг/м2) как короткая инфузия, либо в виде непрерывной в/в инфузии (200 мг/м2) в сочетании с 3-дневным введением антрациклинов в виде короткой инфузии (даунорубицина\*\* в дозе как минимум 60 мг/м2 или идарубицина\*\* в дозе 12 мг/м2 или митоксантрона\*\* 10 мг/м2). Выбор конкретного антрациклинового антибиотика (даунорубицин\*\*, идарубицин\*\* или митоксантрон\*\*) существенно не влияет на конечные результаты [40]. *Доксорубицин\*\* не применяется при проведении курса «7 + 3» в индукции ремиссии ОМЛ. Больным с неблагоприятным кариотипом, а также больным ОМЛ с признаками миелодисплазии и в исходе МДС в качестве индукционной программы может быть использован курс Aza-Ida-Ara-C или венетоклакс с азацитидином\*\*, независимо от возраста и соматического статуса (см. Приложение А3.2).*

* **Не рекомендуется** использовать цитарабин\*\* в высоких дозах в индукционных курсах при ОМЛ [42].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии*: Учитывая отсутствие*** данных о повышении частоты достижения ремиссии при достоверно более высокой токсичности лечения. Это возможно только в рамках клинических исследований.

* **Рекомендуется всем пациентам, которым возможно проведение интенсивной ХТ,** выполнение 1 или 2 курсов ХТ индукции ремиссии (в зависимости от того, после какого курса - 1-го или 2-го - достигается полная ремиссия) и 2-3-х курсов консолидации высокими/средними дозами цитарабина\*\* либо в качестве монотерапии или в сочетании с антрациклиновыми антибиотиками и/или флударабином\*\* (см. Приложение А3.2) [43].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Возможные варианты дозировок цитарабина\*\* при проведении курсов консолидации ремиссии - 3 г/м2, 1,5 г/м2 и 1 г/м2 2 раза в день 1, 3, 5 дни с одинаковой эффективностью. *В настоящее время существуют некоторые разногласия в рекомендациях дозировок цитарабина*\*\* *европейскими и американскими исследователями. Европейские исследователи пришли к единому мнению, что оптимальной дозой цитарабина*\*\* *в курсах консолидации является 1-1,5 г/м2* [7]*, а американские в рекомендациях NCCN оставляют дозировку 1,5-3 г/м2* [8]*. Если нет возможности выполнить высокодозную консолидацию, как дополнительный вариант может рассматриваться выполнение еще двух курсов 7+3 с идарубицином*\*\* *или митоксантроном*\*\* *в индукционных дозах (см. Приложение А3.2).*

* **Рекомендуется** всем пациентам с миеломонобластным (М4) и монобластным (М5) вариантами ОМЛ, при всех формах ОМЛ с лейкоцитозом в дебюте заболевания выше 30х109/л и/или наличием экстрамедуллярных образований, а также миелоидной саркоме, выполнять профилактику нейролейкемии – спинномозговые пункций с интратекальными введением стандартного набора препаратов (метотрексат\*\* 15 мг, цитарабин\*\* 30 мг, дексаметазон\*\* 4 мг). Основной этап профилактики – 5 люмбальных пункций в период индукции/консолидации ремиссии и далее еще 3 пункции каждые 3 месяца в ходе поддерживающей терапии – итого всего 8 люмбальных пункций с интратекальным введением 3-х препаратов [1,2,44–46].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Зарубежные исследователи не рекомендуют выполнять профилактику нейролейкемии у больных без неврологической симптоматики, однако российские исследователи считают профилактику нейролейкемии обязательным этапом лечения ОМЛ в вышеописанных ситуациях.*

* **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике нейролейкемии проведение терапии нейролейкемии – выполнение спинномозговых пункций с интратекальными введением стандартного набора препаратов (метотрексат\*\* 15 мг, цитарабин\*\* 30 мг, дексаметазон\*\* 4 мг) с интервалом в 3 дня. После нормализации показателей ликвора должно быть сделано минимум три пункции с таким же интервалом между введениями и в дальнейшем пункции выполняют перед каждым курсом запланированного протокола [44].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 4)**

* **Рекомендуется** при развитии у пациента после первого индукционного курса жизнеугрожающих осложнений, потребовавших реанимационных мероприятий (септический шок, инфаркт миокарда, миокардит и др.), или тяжелого инвазивного микоза, временно (до реабилитации пациента) заменить курсы (1-2) интенсивной индукции/консолидации курсами цитарабином\*\* в малых дозах (10 мг/м2 х 2 раза в день подкожно 28 дней), либо сочетанием малых доз цитарабина\*\* с идарубицином\*\* и гипометилирующим препаратом (Aza/Dac-Ida-Ara-c) (см. Приложение А3.2) [47]

 **Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** после выполнения 1-2 курсов МДЦ и купирования всех осложнений, целесообразно вернуться к высокодозной консолидации в объеме - минимум 2 курса. МДЦ могут остаться основной терапией в течение 3 лет только у пациентов острым эритромиелозом (М6-вариант) и мегакариобластным (М7-вариант).

* **Рекомендуется** пациентам ОМЛ в возрасте 18-60 лет, которым невозможно проведение интенсивной ХТ в связи с наличием сопутствующих заболеваний, в качестве терапии выбора, проведение терапии венетоклаксом (Bcl-2 ингибитор) в сочетании с азацитидином\*\*, децитабином или малыми дозами цитарабина\*\* [48].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии*:*** Терапию венетоклаксом в дозе 400-600 мг проводят в сочетании с азацитидином\*\* 75 мг/м2 х 7 дней, децитабином 20 мг/м2 х 5 дней или малыми дозами цитарабина\*\* 10 мг/м2/сут х 10 дней **(*см. Приложение А3.2*)**. *Необходима коррекция дозы венетоклакса при сочетанном применении препаратов-ингибиторов CYP3A (в соответствии с инструкцией к препарату). С целью профилактики массивного цитолиза опухоли предусмотрено ступенчатое повышение дозы венетоклакса в начале его приема с приостановкой терапии до разрешения симптоматики при появлении клинически значимых лабораторных/клинических признаков синдрома лизиса опухоли.*

* **Рекомендуется** у пациентов ОМЛ с экспрессией *FLT-3* добавление к программе лечения препаратов FLT-3-ингибиторов - #мидостаурина или #сорафениба [49–52]

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 2)**

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

*Режим дозирования #сорафениба у молодых пациентов: 400 мг 2 раза в день внутрь, дни 10-19 каждого индукционного курса; далее – 400 мг 2 раза в день, начиная с 8 дня каждого курса консолидации, далее – поддерживающая терапия #сорафенибом 400 мг 2 раза в день в течение года.*

*Режим дозирования #сорафениба у пожилых пациентов: 400 мг 2 раза в день внутрь, дни 1-7 каждого индукционного курса; далее – 400 мг 2 раза в день внутрь дни 1-28 два 28-дневных курса одновременно с 2 курсами консолидации средними дозами цитарабина\*\* (2 г/м2/день, дни 1 и 5 28-дневного курса), далее – поддерживающая терапия #сорафенибом 400 мг 2 раза в день внутрь в течение года,*

*Препарат #мидостаурин в настоящее время находится в процессе регистрации в Российской Федерации.*

* **Рекомендуется пациентам с ОМЛ, достигшим ПР после индукционной терапии, которые не являются кандидатами на выполнение алло-ТГСК,** проведение поддерживающей терапии (см. Приложение А3.2) [53,54].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Поддерживающая цитостатическая, гипометилирующая или таргетная терапия (в зависимости от того по какой программе больному была проведена индукция и консолидация ремиссии ОМЛ) должна выполняться в течение, как минимум, одного года от начала лечения (4 курса индукции/консолидации и 6 курсов поддерживающей терапии) или в течение 2 лет от начала терапии (4 курса индукции/консолидации и 9-12 курсов поддерживающей терапии) (см. Приложение А3.2.)

* **Не рекомендуется** у пациентов с ОМЛвыполнение ауто-ТСГК/ауто-ТКМ [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Рядом зарубежных исследователей ауто-ТГСК рассматривается в качестве опции постиндукционной терапии у пациентов из группы промежуточного риска в случае достижения МОБ-негативной ремиссии ОМЛ [55,56]. *Однако, Российской группой экспертов выполнение ауто-ТГСК не рассматривается в качестве варианта постремиссионного лечения пациентов ОМЛ в связи с тем, что ауто-ТГСК может стать этапом терапии только при условии абсолютно адекватно выполненного индукционного и консолидирующего лечения и обязательного отслеживания МОБ. Ее можно рекомендовать только в рамках КИ.*

* **Рекомендуется** пациентам, достигшим ПР после индукционного этапа лечения, консультация в трансплантационном центре в течение 3-х месяцев от момента достижения ПР для решения вопроса о возможности и целесообразности выполнения алло-ТКМ/алло-ТГСК [57].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

* **Рекомендуется** выполнение алло-ТКМ/алло-ТГСК в первой ПР ОМЛ, как этапа постремиссионной терапии, пациентам из группы высокого риска и промежуточного риска с нормальным кариотипом и неблагоприятными молекулярными маркерами, пациентам, у которых ПР не была получена после 1-го курса, а также пациентам, которым при установлении диагноза не выполнены цитогенетические и молекулярно-генетические исследования (см. Приложение А3.3) [57].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** *У пациентов из группы промежуточного риска, без гиперлейкоцитоза, которым диагноз ОМЛ установлен не во время беременности, у которых после 1-го курса достигнута ПР с МОБ-негативным статусом, вопрос об алло-ТГСК возможно отложить на последующие этапы.* Для пациентов из группы высокого риска, в том числе с FLT3-ITD, алло-ТГСК следует рассматривать как обязательный этап лечения. Именно для этой группы пациентов крайне важно выполнение HLA-типирования пациента до начала первого индукционного курса, а после достижения первой ПР - начало поиска потенциальных доноров. *Однако эту рекомендацию, ограничивает несколько факторов: возраст, соматический статус пациента, наличие донора и организационная возможность выполнить процедуру алло-ТГСК. Если риск развития рецидива превышает на ХТ интегрированные риски после алло-ТГСК, то решение принимается в пользу ТГСК.*

*Интегрированный риски, связанные с трансплантационной летальностью приведены в Приложении Г7.* *Для окончательного решения этого вопроса необходимо направить пациента на консультацию в трансплантационный центр.*

* **Не рекомендуется пациентам** выполнение трансплантация алло-ТКМ/алло-ТГСК в период первой ПР ОМЛ пациентам из группы благоприятного риска (см. Приложение А3.3) [57].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** За исключением случаев ОМЛ с t(8;21) и лейкоцитозом выше 20х109/л, пациентов старше 35 лет, ОМЛ с t(8;21) и с inv16 и мутациями KIT или персистенцией высокого уровня МОБ, для которых алло-ТГСК является оптимальным вариантом. Алло- ТГСК рекомендуется также и пациентам с ОМЛ с нормальным кариотипом и благоприятным молекулярным профилем, но с гиперлейкоцитозом ≥100 х 109/л и/или наличием лейкемидов и при диагностике ОМЛ на фоне беременности.

* **Рекомендуется** у пациентов вторичным ОМЛ придерживаться алгоритма выбора терапевтической тактики как при впервые диагностированном ОМЛ [58].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии*:*** Выбор тактики лечения вторичного ОМЛ должен проводиться с учетом цитогенетического варианта лейкоза, типа предшествующей терапии, возраста и соматического статуса пациента и наличия осложнений. В случае доступности HLA-совместимого донора пациент должен быть ориентирован на проведение алло-ТГСК.

* **Рекомендуется** пациентам из группы неблагоприятного прогноза ОМЛ (по данным цитогенетического исследования или с ОМЛ, связанным с миелодисплазией – см. Приложения Г2, Г3), в качестве первого курса или, особенно при неэффективности стандартной индукционной ХТ, вне зависимости от возраста, выполнение комбинированной низкодозной ХТ с использованием предфазы гипометилирующим препаратом (азацитидин\*\*) или венетоклакс в сочетании с азацитидином \*\* (см. Приложение А3.2.) [59,60].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии*:*** при достижении ПР, в случае доступности HLA-совместимого донора, пациент должен быть ориентирован на проведение алло-ТГСК в максимально короткие сроки от момента достижения ремиссии.

## ****3.2 Лечение пациента с ОМЛ старшей возрастной группы (старше 60 лет)****

Выделяют три основных «технологии» лечения ОМЛ у пациентов старше 60 лет. Первый подход – это интенсивная ХТ, подобная таковой у молодых, представляющая собой в большинстве случаев сочетание цитарабина с антрациклинами и направленная на достижение ПР. Алло-ТГСК является оптимальной постремиссионной опцией в рамках этой концепции. Второй подход – это низкоинтенсивная терапия, в частности применение низкодозного цитарабина\*\*, эффективность которого, по крайней мере у пациентов в возрасте 70 лет и старше, можно повысить с помощью пролонгированного использования в течение 28 дней, и гипометилирующих агентов (азацитидин\*\*, децитабин), том числе в сочетании с венетоклаксом. Третий выбор – симптоматическая (сопроводительная) терапия, направленная на уменьшение клинической симптоматики и улучшение качества жизни [1,2,7,8]. Оценка возможности проведения того или иного варианта терапии ОМЛ у пациента старше 60 лет должна строиться на основании учета возраста пациента, объективного определения тяжести состояния, цитогенетического и молекулярно-генетического вариантов заболевания и анализа сопутствующей патологии.

* **Рекомендуется** пациентов с ОМЛ в возрасте 60-65 лет рассматривать в качестве кандидатов на выполнение стандартных программ интенсивного лечения («7+3») (см. Приложение А3.2) [61,62].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Выбор конкретного антрациклина (даунорубицин\*\*, идарубицин\*\* или митоксантрон\*\*) существенно не влияет на конечные результаты [62]. Стандартной считается доза даунорубицина\*\* 60 мг/м2 [63].

* **Рекомендуется** для пациентов ОМЛ старше 65 лет проведение низкоинтенсивной терапии*:* малые дозы цитарабина\*\* 10 мг/м2/сут х 28 дней с интервалом 28-30 дней, либо монотерапия азацитидином\*\*, либо комбинированная терапия цитарабином\*\* в малых дозах в сочетании с азацитидином\*\* и идарубицином\*\* **(см. Приложение А3.2**) или азацитидиом\*\* в сочетании с венетоклаксом [64,65].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии*:*** Кандидатами для низкоинтенсивной терапии также являются пациенты в возрасте от 60 лет и старше с плохим соматическим статусом, наличием коморбидностей или дисфункцией органов.

* **Не рекомендуется** проведение курса цитарабина\*\* в малых дозах пациентам ОМЛ старше 60 лет из группы неблагоприятного прогноза (комплексный кариотип, -7, inv3 и т.д. – см. приложения Г2, Г3) [47].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии*:*** Для этой группы пациентов в качестве низкодозного цитостатического воздействия может рассматриваться гипометилирующая монотерапия в сочетании с венетоклаксом [66] или же применение комбинированной терапии цитарабином\*\* в малых дозах в сочетании с азацитидином\*\* и идарубицином\*\* **(*см. Приложение А3.2*)**.

* **Д**ля пациентов с ОМЛ старше 60 лет можно **рекомендовать** в качестве терапии выбора проведение монотерапии азацитидином\*\* **(*см. Приложение А3.2*)** [67]**.**

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии*:*** Терапия азацитидином\*\* 75 мг/м2 х 7 дней подкожно с интервалом 21 день.

* **Д**ля ОМЛ старше 65 лет можно **рекомендовать** в качестве терапии выбора проведение монотерапии децитабином (***см. Приложение А3.2***) [68].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии*:*** Терапия децитабином 20 мг/м2 х 5 дней или 10 дней в/в с интервалом 28 день.

* **Д**ля пациентов с ОМЛ старше 60 лет можно **рекомендовать** проведение терапии венетоклаксом в сочетании с азацитидином\*\* или децитабином или цитарабином\*\* в малых дозах [42,43].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Терапия азацитидином\*\* 75 мг/м2 х 7 дней п/к, децитабином 20 мг/м2 х 5 дней в/в или малыми дозами цитарабина\*\* 10 мг/м2/сут х 10 дней п/к с венетоклаксом 400-600 мг (р.о.) (***см. Приложение А3.2***).

## ****3.3 Терапия рецидивов и резистентных форм ОМЛ****

К сожалению, у большинства пациентов (60-70%), у кого достигнута ПР ОМЛ, в течение 3 лет развивается рецидив заболевания. В целом прогноз у пациентов при развитии рецидива неблагоприятен и терапевтических подходов крайне мало. Долгосрочная выживаемость зависит от возможности достижения повторной ремиссии и выполнения ТГСК в качестве консолидации. Пациенты с очень ранним рецидивом (длительностью ремиссии менее полугода), неблагоприятными цитогенетическими аномалиями и старшего возраста имеют плохой прогноз [1,7]. *Из-за неблагоприятного прогноза пациентов в рецидиве необходимо оценивать, насколько терапия может быть выполнена у конкретного пациента. Оценка перспективы долгосрочной выживаемости может быть сделана на основе прогностического индекса рецидива* [69] *(Приложение Г8). Прогностический индекс можно использовать при определении лечебной тактики у конкретного пациента: 1) проведение терапии, направленной на «излечение» с использованием ТГСК; 2) включение в КИ по применению новых лекарственных препаратов; 3) паллиативная терапия.*

*В рекомендациях NCCN, которых придерживаются и российские эксперты, используется более простой принцип определения прогноза ОМЛ после развития рецидива: если рецидив ранний (продолжительность ПР менее 12 мес.) - прогноз неблагоприятный, если - поздний (продолжительность ПР 12 мес. и более) – прогноз более благоприятный* [8]*. Оба подхода (прогностический индекс и деление рецидивов на ранние и поздние) к классификации рецидива ОМЛ используются в российских исследовательских центрах.*

* **Рекомендуется пациентам** при констатации первичной резистентности ОМЛ, проведение терапии по программам лечения рефрактерных форм и рецидивов ОМЛ [70].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Терапия цитарабином\*\* в высоких дозах (если его не применяли в первой линии индукции) в сочетании с антрациклинами может рассматриваться в качестве индукции ремиссии перед алло-ТГСК. Для улучшения результатов ТГСК у пациентов с рефрактерными ОМЛ, используют режимы кондиционирования – последовательное применение интенсивной ХТ и через 3 дня - режим кондиционирования пониженной интенсивности с последующей алло-ТГСК (так называемый, протокол FLAMSA-RIC) и в дальнейшем - профилактическое использование трансфузий донорских лимфоцитов и/или терапия гипометилирующими препаратами (азацитидином\*\*).

**Рекомендуется пациентам** при недостижении ПР после первого индукционного курса, руководствоваться в выборе второго индукционного курса клинической ситуацией. Возможны 3 варианта: 1) повторение курса, аналогичного первому; 2) изменение интенсивности химиотерапевтического воздействия - выполнение высокодозного курса (FLAG, НАМ и др); 3) или низкодозного курса ХТ: (а) курса цитарабином\*\* в малых дозах (МДЦ) (10мг/м2 х 2 раза в день подкожно 28 дней) в сочетании или без азацитидина и идарубицина(б) венетоклаксом в сочетании с гипометилирующим препаратом (**см. Приложение А3.2**) [71].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:**

Повторение индукционного курса ХТ целесообразно при отсутствии, в сравнении с исходными показателями, нарастания числа бластных клеток в миелограмме. В случае прогрессирования заболевания (увеличение процента бластных клеток, появление ранее не выявляемых экстрамедуллярных очагов) в качестве второго индукционного курса целесообразно выполнение курса ХТ с цитарабином\*\* в высоких дозах в сочетании с новыми антрациклиновыми антибиотиками *(см. Приложение А3.2)*.

*В ряде случаев, как вторая линия терапии ОМЛ при первичной резистентности, может быть использована неинтенсивная терапия цитарабином\*\* в малых дозах (*10мг/м2 х 2 раза п/к) *либо в качестве монотерапии (28 дней) или в сочетании с малыми дозами антрациклиновых антибиотиков (в частности, идарубицина\*\*) с гипометилирующей предфазой* (Aza/Dac-Ida-Ara-c) либо терапия венетоклаксом в сочетании с гипометилирующими препаратами *(см. Приложение А3.2): 1) у тех пациентов, у которых в связи с коморбидностью или возрастом невозможно использовать высокодозный подход; 2) у пациентов острым эритробластным и мегакариобластным лейкозами при недостижении полной ремиссии на стандартных курсах; 3) у пациентов из группы неблагоприятного молекулярно-генетического прогноза.*

* **Не рекомендуется** выполнение ТГСК пациентам, у которых не достигнута ремиссия после нескольких линий индукционной терапии [72].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии*:*** Эти пациенты являются кандидатами на включение в КИ по изучению новых лекарственных препаратов.

* **Рекомендуется** у пациентов при констатации позднего рецидива ОМЛ (продолжительность первой ПР более 1 года) в выборе терапевтической тактики руководствоваться информацией о ранее проведенной ХТ, на которой была получена первая ПР. Классическим выбором является повторение первой индукционной программы (см. Приложение А3.2) [73].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 2)**

 **Комментарии*:*** Также может быть использовано сочетание цитарабина\*\* в стандартных дозах (100 мг/м2 2 раза в день или 200 мг/м2 в день непрерывно в 1—7-й дни) и идарубицина\*\* (12 мг/м2 1 раз в день в 1—3-й дни). *Шансы достижения второй ПР достаточно высокие (~70%).*

* **Рекомендуется пациентам** при развитии раннего рецидива ОМЛ (продолжительность первой ПР менее 1 года), в качестве 2 линии терапии, использовать цитарабин\*\* в средней (1 г/м2) или высокой дозе (2-3 г/м2), либо сочетание цитарабина\*\* в высоких дозах с антрациклинами\*\* [70].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии*:*** для пациентов с ожидаемой избыточной токсичностью ХТ возможной опцией является использование цитарабина\*\* в дозе 10 мг/м2 2 раза в день подкожно в течение 28 дней (см. *Приложение А3.2).*

* **Рекомендуется пациентам** при достижении очередной ремиссии ОМЛ, в качестве консолидирующей терапии, выполнение алло-ТГСК [74].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии*:*** если выполнение алло-ТГСК невозможно (например, из-за отсутствия подходящего донора), ауто-ТГСК может рассматриваться в качестве второй линии терапии, но ее эффективность четко не определена.

* **Рекомендуется** у пациентов с тяжелым соматическим статусом, особенно в возрасте старше 45-50 лет, длительными периодами цитопении на индукционных курсах, а также при наличии неблагоприятных хромосомных аномалий, проведение программы низкодозного воздействия с гипометилирующим праймингом (децитабин/азацитидин\*\*, идарубицин\*\*, цитарабин\*\*) (см. Приложение А3.2) [75].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии*:*** *выполняют два индукционных курса, и, если получена ПР, еще два консолидирующих. В дальнейшем осуществляют постоянную поддерживающую терапию в течение 3-х лет аналогичными курсами без идарубицина\*\*.*

* **Рекомендуется** у пациентов с ОМЛ с мутациями гена *FLT3* или с высокой экспрессией немутированного *FLT3* (CD135) можно использовать в качестве постоянного воздействия ингибитор тирозинкиназ – #сорафениб\*\* (800 мг/сутки в 2 приема) в сочетании с цитостатическим воздействием и с полностью транс-ретиноевой кислотой (#третиноин – 45 мг/м2 в сутки) [76,77].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии*:*** *Применение препаратов не по зарегистрированным показаниям (off-label) по жизненным показаниям осуществляется по решению врачебной комиссии и консилиума врачей. Все тирозинкиназные ингибиторы обладают побочными эффектами (при использовании сорафениба\*\* наиболее часто диагностируют кожные поражения). В случае развития осложнений препараты временно отменяются и через 2-3 недели прием возобновляют в сниженной дозировке с последующим постепенным возвращением к лечебной дозе.*

* **Рекомендуется** у пациентов с ОМЛ с мутациями гена *c-kit* или высокой экспрессией на бластных клетках CD117 рассмотреть возможность назначения панкиназного ингибитора #дазатиниба\*\* (140 мг в сутки постоянно) [78].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии*:*** *Все тирозинкиназные ингибиторы обладают побочными эффектами (при использовании дазатиниба\*\* наиболее часто диагностируют пульмониты, плевральные выпоты, колиты). В случае развития осложнений препараты временно отменяются и через 2-3 недели прием возобновляют в сниженной дозировке с последующим постепенным возвращением к лечебной дозе.*

* **Рекомендуется** у пациентов с ОМЛ из группы благоприятного цитогенетического прогноза рассмотреть возможность назначения #дазатиниба\*\* (140 мг в сутки 14 дней с момента окончания курса ХТ) [79].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)**

* **Рекомендуется пациентам** при развитии рецидива ОМЛ после алло-ТГСК - прекращение иммуносупрессивной терапии и проведение реиндукционного курса 7+3 с выполнением в период аплазии на 7 день после курса трансфузий лимфоцитов донора (ТЛД) [80].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии*:*** пациентам с поздним рецидивом (более 1 года после алло-ТГСК) может быть выполнена вторая алло-ТГСК, после достижения повторной ремиссии.

## ****3.4 Ведение пациентов с особыми ситуациями****

**3.4.1 ОМЛ с гиперлейкоцитозом**

* **Рекомендуется** при диагностике ОМЛ с гиперлейкоцитозом назначение #гидроксикарбамида\*\* в дозе от 50 до 100 мг/кг в день (не более 3-х дней) и, при снижении лейкоцитов до 50 х 109/л, начинать курс ХТ. Если число лейкоцитов в крови не уменьшается в течение 2 дней, то рекомендуется начать ХТ без дальнейшего приема #гидроксикарбомида\*\* [81].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии*:*** *Гиперлейкоцитозом обычно считают число лейкоцитов более 100 х 109/л, и это состояние закономерно связано с увеличением показателя смертности в индукции из-за геморрагических осложнений, синдрома лизиса опухоли и инфекционных осложнений* [1]*.*

Если на фоне гиперлейкоцитоза (более 100 х 109/л) имеются очевидные признаки “лейкоцитарных стазов”, наряду с назначением #гидроксикарбомида\*\* целесообразно проведение 2-3 сеансов лейкоцитафереза. При появлении признаков тумор-лизис синдрома на фоне цитолитического синдрома рекомендуется выполнение плазмафереза в небольшом объеме (1-1,2 л) с замещением альбумином и плазмой, с целью профилактики легочного дистресс-синдрома и острой почечной недостаточности. Чтобы избежать «обвального» цитолиза в указанной ситуации можно сначала ввести только цитарабин\*\* и затем выполнить плазмаферез, а введение даунорубицина\*\* отложить на 5-7 дни курса, а в первые дни курса выполнять плазмаферезы через 2-3 часа после введения цитарабина\*\* или прерывая на время проведения процедуры постоянную инфузию цитарабина\*\*.

**3.4.2 Миелоидная саркома**

* **Рекомендуется пациентам** при диагностике миелоидной саркомы использовать в качестве первого индукционного курса программу 7+3 с даунорубицином\*\* или идарубицином\*\* (цитарабин\*\* в/в 100 мг/м2 2 раза в день в 1-7-й дни, даунорубицин\*\* 60 мг/м2 или идарубицин\*\* 12 мг/м2 в 1-3-й дни). В качестве второго курса (независимо от того, получена была ПР или нет) целесообразно применять программу НАМ (цитарабин\*\* 3 г/м2 2 раза в день в 1-3-й дни, митоксантрон\*\* 10 мг/м2 в 3-5-й дни), в дальнейшем – два курса консолидации цитарабином\*\* в высоких дозах (3 г/м2 2 раза в день в 1, 3, 5-й дни) [46].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии*:*** при миелоидной саркоме показано проведение программы нейропрофилактики. Миелоидная саркома (МС) (син: экстрамедуллярная миелоидная опухоль, гранулоцитарная саркома, хлорома) – это опухоль, состоящая из миелоидных клеток-предшественниц, возникающая в любом месте, отличном от костного мозга (наиболее часто, в коже, лимфатических узлах, ЖКТ, костях, мягких тканях и яичках). МС может развиваться de novo, предшествуя ОМЛ, возникать параллельно развитию ОМЛ или презентировать в качестве бластной трансформации МДС, МПЗ или МДС/МПЗ. Диагноз устанавливают на основании биопсии опухолевого образования и использования в дальнейшем цитохимических (отпечатки) и иммуногистохимических (биоптат) методов [1].

**3.4.3 Лечение ОМЛ на фоне беременности**

*Лечение ОМЛ на фоне беременности проводится мульдисциплинарной командой врачей, включающей гематолога, акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, в стационаре, и имеющей возможности оказания акушерской помощи родоразрешения в экстренных ситуациях* [82]*.*

* **Не рекомендуется** пациенткам длительная отсрочка (более 7 дней) начала лечения ОМЛ при установлении диагноза во время беременности в связи с возможным негативным влиянием задержки в начале лечения на течение ОМЛ со снижением эффективности терапии данного заболевания [82].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1)**

* **Рекомендуется** пациенткам при диагностике ОМЛ в течение первого триместра беременности выполнить искусственное прерывание беременности по медицинским показаниям [82].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** если женщина и ее семья настаивают на пролонгировании беременности, лечение может быть начато и в первом триметре беременности.

* **Рекомендуется пациенткам** при диагностике ОМЛ на сроке беременности 13-34 недели (после завершения первого триместра беременности), проведение ХТ по программе «7+3» (см Приложение А3.2) на фоне беременности при условии адекватного мониторинга плода и акушерской помощи [82].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1)**

* **Рекомендуется** **пациенткам** при диагностике ОМЛ после 36 недели выполнить родоразрешение до начала ХТ [82].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** при наличии гиперлейкоцитоза родоразрешение выполняется в ходе циторедуктивной терапии.

* **Рекомендуется** **пациенткам** в выборе лекарственных веществ во время беременности, в том числе цитостатических и антибиотических препаратов, руководствоваться соотношением риска-пользы для матери и плода [82].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Цитостатические препараты рассчитываются в соответствии с выбранной программой лечения (без редукции доз) на поверхность тела пациентки до беременности с корректировкой по весу во время лечения. При жизнеугрожающих осложнениях у матери возможно назначение антибиотиков без учета их возможного тератогенного воздействия на плод (#сульфаметоксазол/триметоприм\*\* - при пневмоцистной пневмонии, ганцикловир\*\* - при цитомегаловирусной инфекции и т. д.)

* **Рекомендуется пациенткам** на фоне беременности, с учетом возможного тератогенного воздействия #метотрексата\*\*, выполнение интратекальных введений цитостатических препаратов без использования #метотрексата\*\* [83].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется** планировать срок родоразрешения с учетом дней введения цитостатических препаратов - не ранее чем через 2-3 недели после введения цитостатических препаратов, с целью уменьшение вероятности миелосупрессии у плода [82].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется беременным пациенткам** выполнять родоразрешение методом кесарева сечения [82].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Выбор способа родоразрешение определяется состоянием плода, соматическим статусом пациентки, гематологическими показателями и строго в соответствии с акушерскими показаниями. Самопроизвольные роды могут быть выбраны как способ родоразрешения только при наличии у пациентки ремиссии ОМЛ, удовлетворительных показателей гемограммы, хорошем соматическом статусе пациентки и состоянии плода.

* **Не рекомендуется пациенткам, учитывая** возможность развития геморрагических и инфекционных осложнений, выполнять при родоразрешении эпидуральную анестезию при тромбоцитопении <80х109/л и/или нейтропении (<1х109/л) [84].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется** при плановом преждевременном родоразрешении на сроке 24-35 недель проводить профилактику синдрома острого респираторного дистресса у новорожденного – в/в введение дексаметазона\*\* 8-12 мг/сут 2 дня в течение недели до родов [85].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1)**

## ****3.5 Сопроводительная терапия****

* **Рекомендуется всем пациентам** при проведении ХТ, с целью профилактики тошноты и рвоты, использовать антиэметики [86].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)**

* **Рекомендуется пациентам с ОМЛ, после проведения курсов интенсивной поли-ХТ, у которых ожидается длительный период нейтропении и, в связи с этим, высокая вероятность тяжелых инфекционных осложнений, для уменьшения длительности периода нейтропении,** использование препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [87].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)**

* **Не рекомендуется всем пациентам, учитывая высокую вероятность формирования резистентной микрофлоры,** а также высокую частоту инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), проведение первичной профилактики бактериальных инфекций при ОМЛ антибиотическими препаратами (селективная деконтаминация кишечника) [23,24].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется пациентам** в ходе проведения интенсивной индукционной ХТ выполнение профилактики инвазивных микозов позаконазолом в клиниках, где частота возникновения инвазивного аспергиллеза (ИА) превышает 10% [23,24].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии*:*** Пациентам, у которых на предшествующих курсах ХТ был диагностирован ИА, проводится вторичная противогрибковая профилактика, и используют тот препарат, при назначении которого было достигнуто излечение от ИА. В большинстве случаев с этой целью применяют вориконазол\*\*.

* **Рекомендуется** в качестве антибиотиков первого этапа при фебрильной нейтропении использовать цефоперазон+сульбактам\*\*, пиперациллин+тазобактам, цефепим\*\*, цефтазидим\*\* [24].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии*:*** Модификацию антимикробной терапии проводят в соответствии с данными проведенного обследования (КТ, микробиологические исследования и т. д.). Назначение карбапенемов в качестве антибиотиков первого этапа при фебрильной нейтропении обосновано у пациентов с септическим шоком, а также в клиниках, где в этиологии инфекций, преобладают энтеробактерии с продукцией БЛРС.

* **Рекомендуется при наличии гуморального иммунодефицита и тяжелых инфекционных осложнений (сепсис), в том числе вирусных (цитомегаловирусная) инфекций трансфузии препаратов внутривенного иммуноглобулина человека [88,89]**.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется выполнение трансфузии тромбоконцентратов при** количестве тромбоцитов в периферической крови <20х109/л [90].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии*:*** Любое проявление геморрагического синдрома (петехиальные высыпания, особенно на слизистой полости рта, на лице и передней поверхности грудной клетки, любые кровотечения) и/или повышение температуры тела выше 37,5оС даже в отсутствие явного очага инфекции, требует выполнения трансфузии тромбоконцентратов даже при количестве тромбоцитов в периферической крови более 20 х 109/л. Аналогичные показания для трансфузии тромбоконцентратов при подготовке пациента перед выполнением инвазивных процедур.

* **Рекомендуется пациентам** при выявлении признаков аллосенсибилизации, переливать концентраты тромбоцитов по подбору. С целью преодоления аллосенсибилизации можно рекомендовать и выполнение серии (не менее 4-5) плазмаферезов (0,5 объема циркулирующей плазмы за сеанс с замещением альбумином) и выполнение трансфузий больших (12-16), чем средние (6-8) дозы тромбоконцентратов [91].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется у пациентов** с ОМЛ поддерживать целевые показатели гемоглобина трансфузиями эритроцитсодержащих сред на уровне не ниже 80 г/л (гематокрит не менее 20%) [92].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)**

* **Рекомендуется при наличии нарушений плазменного гемостаза (гипо- и гиперкоагуляция) выполнение трансфузии препаратов и компонентов крови (свежезамороженная плазма, криопреципитат, антитромбин-III) [93]**.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии*:*** Показания и объем трансфузионной поддержки определяется показателями коагулограммы и клинической ситуацией.

* **Не рекомендуется** пациентам с ОМЛ выполнение трансфузий гранулоцитов [94].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется при возникновении острого или хронического болевого синдрома уточнение этиологии боли; при выявлении очага воспаления – проведение необходимых мероприятий по лечению очага воспаления согласно соответствующим клиническим рекомендациям (включая, при необходимости, хирургическое лечение); при исключении инфекционно-воспалительной природы болевого синдрома рекомендуется проведение обезболивающая терапия согласно существующим протоколам обезболивания (см. соответствующие клинические рекомендации по хронической боли, клинические рекомендации по анестезиологии), в том числе, по показаниям - с применением наркотических и психотропных лекарственных препаратов, с учетом возможных противопоказаний, связанных с цитопенией, иными клиническими ситуациями [95]**.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

# 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

*Специальных методов реабилитации при ОМЛ не существует.*

* **Рекомендуется** проведение реабилитации при возникновении осложнений после завершения программы терапии ОМЛ в рамках соответствующих нозологий [96].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *после окончания лечения рекомендуется вести здоровый образ жизни, исключить инсоляцию и физиотерапевтические процедуры.*

*При проведении полихимиотерапии возможна кардио-, гепато-, нейро-, нефро- и другая токсичность, последствия которой могут проявляться и после ее окончания.*

# 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

*Специфической профилактики возникновения ОМЛ не существует*

* **Рекомендуется** в рамках диспансерного наблюдения пациентов после окончания программы терапии ОМЛ выполнять исследование общего анализа крови каждый месяц в течение первых 2 лет и затем 1 раз в 2-3 месяца до 5 лет от начала лечения; выполнять пункции костного мозга в течение первого года - 1 раз в 3 месяца, далее - 1 раз в 6 месяцев в течение 2-го года, далее - 1 раз в год до 5 лет наблюдения для контроля эффективности лечения и своевременного выявления рецидива [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии*:*** внеплановое исследование гемограммы показано при любых изменениях в состоянии пациента. Внеплановое исследование костного мозга показано при выявлении любых изменений гемограммы. *Большинство рецидивов происходят в течение 1-3 лет после окончания терапии. Стандартизованные временные точки взятия костного мозга необходимы при мониторинге МОБ.*

# 6. Организация медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» организуется и оказывается:

в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «гематология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;

на основе настоящих клинических рекомендаций;

с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-гематологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной гематологической/онкологической помощи либо в первичном гематологическом/онкологическом кабинете, первичном гематологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При выявлении у больного ВКЛ или подозрении на него врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют больного на консультацию в центр амбулаторной гематологической/онкологической помощи либо в первичный гематологический кабинет, первичное гематологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Врач-гематолог амбулаторного или стационарного звена гематологической помощи организует выполнение диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность и стадию заболевания.

В случае невозможности проведения диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь больным с гематологическими заболеваниями для установления диагноза и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

При выявлении ВКЛ или подозрении на него в ходе оказания скорой медицинской помощи больного переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь больным с гематологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-гематологами в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь больным ВКЛ, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение гематологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь больным ВКЛ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается врачами-гематологами с привлечением при необходимости других врачей-специалистов, при необходимости – с проведением консилиума. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию больного.

Показания к госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «онкология» определяются врачом-гематологом / консилиумом врачей с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

**Показания для плановой госпитализации:**

1. Подозрение/установление диагноза ОЛ
2. Диагностика рецидива ОМЛ

3) Проведение очередного курса ХТ в условиях круглосуточного либо дневного стационара

4) Проведение запланированной ТГСК

5) Выполнение плановых хирургических вмешательств,

6) Выполнение плановых экстракорпоральных методов очищения крови и заместительной почечной терапии

7) Проведение заместительной гемокомпонентной терапии

**Показания для экстренной госпитализации:**

 Неотложные состояния у пациентов с ОМЛ и при подозрении на ОЛ:

 - лейкоцитоз более 100х109/л

- фебрильная лихорадка и инфекционные осложнения на фоне нейтропении после курса ХТ

- геморрагический синдром

- тромботические осложнения

- необходимость проведения экстренной заместительной гемокомпонентной терапии

- другие системные нарушения, обусловленные течением основного заболевания или резвившиеся вследствие проведенного лечения

**Показания к выписке пациента из стационара:**

1) Восстановление показателей периферической крови (лейкоциты более 1х109/л, гранулоциты более 0,5х109/л, тромбоциты более 50х109/л, гемоглобин – более 80 г/л) после очередного курса ХТ

2) Нормотермия в течение 3-5 суток и отсутствие неконтролируемых инфекционных осложнений в послекурсовом периоде

3) Купирование геморрагических осложнений

4) Купирование тромботических осложнений

5) Купирование системных нарушения, обусловленных течением основного заболевания или развившихся вследствие проведенного лечения.

Заключение о целесообразности перевода больного в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра больного врачами специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

# 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

**«Молекулярная» терапия**

Прогресс в изучении молекулярного патогенеза ОМЛ привел к разработке новых «молекулярных» препаратов, т. е. молекул, механизм действия которых связан с влиянием на белки, функция которых изменяется в результате мутации или транслокации (таргетное воздействие). Например, генетические изменения приводят к мутациям в генах, активирующих каскады трансдукции сигнала (например, FLT3, KIT, RAS), к слиянию генов или мутациям, приводящим к повышению или угнетению транскрипционной активности (например, PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, CEBPA) или к нарушению функции генов, вовлеченных в передачу сигнала (например, NPM1, NUP98, NUP). Хотя для некоторых препаратов, действующих на молекулярном уровне, и была продемонстрирована эффективность при ОМЛ, уже на стадии КИ было понятно, что большинство из них необходимо использовать в сочетании со стандартными цитостатическими препаратами. В настоящее время проводится большое число КИ по изучению эффективности при ОМЛ и безопасности препаратов из различных фармацевтических групп. Большинство из этих препаратов не зарегистрированы на территории РФ [1,7,8] (см. Приложение А3.4).

# Критерии оценки качества медицинской помощи

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | **Критерии качества** | **Уровень достоверности доказательств** | **Уровень убедительности рекомендаций** |
| 1. | **У пациента с подозрением на ОМЛ или при первичном приеме пациента с ОМЛ выполнен сбор жалоб, анамнеза и оценка объективного статуса**  | **5** | **С** |
| 2. | **У пациента с подозрением на ОМЛ или при первичном приеме пациента с ОМЛ** выполнен клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов | 5 | C |
| 3.  | **У пациента с подозрением на ОМЛ в**ыполнено цитологическое и цитохимическое исследование аспирата костного мозга или трепанобиоптата костного мозга (при невозможности получения аспирата) | 5 | C |
| 4. | **У пациента с подозрением на ОМЛ в**ыполнено цитогенетическое исследование (кариотип) аспирата костного мозга | 5 | C |
| 5. | **У пациента с подозрением на ОМЛ или при первичном приеме пациента с ОМЛ** выполнено биохимическое исследование сыворотки крови (креатинин, общий белок, общий билирубин, ЛДГ) | 5 | С |
| 6. | **У пациента с подозрением на ОМЛ в**ыполнено морфологическое исследование спинномозговой жидкости | 5 | С |
| 7. | **У пациента с подозрением на ОМЛ в**ыполнена рентгенография органов грудной клетки и/или КТ органов грудной клетки и/или головного мозга | 5 | C |
| 8. | У пациента с впервые диагностированным ОМЛ после завершения всех диагностических мероприятий проведена индукционная терапия | 3 | В |
| 9. | У пациента с верифицированным ОМЛ, достигшего ПР после индукционного этапа терапии, выполнена программа консолидации ремиссии | 1 | А |
| 10. | У пациента с верифицированным ОМЛ, достигшего ПР после индукционного этапа терапии, проведена консультация в трансплантационном центре в течение 3-х месяцев от момента достижения ПР для решения вопроса о возможности и целесообразности выполнения алло-ТКМ/алло-ТГСК | 1 | А |
| 11. | У пациента, получающего терапию по поводу верифицированного ОМЛ, после окончания 1 и 2 курсов индукции ремиссии проведено цитологическое исследование аспирата костного мозга  | 5 | C |
| 12. | У пациента, получающего терапию по поводу верифицированного ОМЛ, после окончания консолидации ремиссии проведено цитологическое исследование аспирата костного мозга  | 5 | C |
| 13. | У пациента, получающего терапию по поводу верифицированного ОМЛ, после завершения всей программы терапии проведено цитологическое исследование аспирата костного мозга  | 5 | C |
| 14. | У пациента с констатированным резистентным течением ОМЛ выполнена смена терапии на программу лечения резистентных форм ОМЛ | 1 | A |
| 15. | У пациента с констатированным рецидивом проведена терапия по программе лечения рецидива ОМЛ или назначена паллиативная терапия | 3 | B |

# Список литературы

1. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы // Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. Волковой М.А.. 2-е изд., перераб. и доп. 2007. P. 409–502.

2. Паровичникова Е.Н. et al. Клинический протокол ОМЛ-01.10 по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых // Программное лечение заболеваний крови, под ред. Савченко В.Г. М.: Практика, 2012. P. 153–207.

3. Shallis R.M. et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. // Blood Rev. 2019. Vol. 36. P. 70–87.

4. Swerdlow S.H. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms // Blood. 2016.

5. Arber D.A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia // Blood. 2016.

6. Grimwade D., Hills R.K. Independent prognostic factors for AML outcome. // Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2009. P. 385–395.

7. Döhner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel // Blood. 2017. Vol. 129, № 4. P. 424–447.

8. Acute Myeloid Leukemia. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. 2-2020. [Electronic resource]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/aml.pdf.

9. Kulsoom B. et al. Clinical presentation of acute myeloid leukaemia - A decade-long institutional follow-up. // J. Pak. Med. Assoc. 2017. Vol. 67, № 12. P. 1837–1842.

10. Godley L.A. Inherited predisposition to acute myeloid leukemia. // Semin. Hematol. 2014. Vol. 51, № 4. P. 306–321.

11. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.

12. Roila F. et al. Intra and interobserver variability in cancer patients’ performance status assessed according to Karnofsky and ECOG scales // Ann. Oncol. Oxford University Press (OUP), 1991. Vol. 2, № 6. P. 437–439.

13. Wass M. et al. Value of different comorbidity indices for predicting outcome in patients with acute myeloid leukemia // PLoS One. 2016. Vol. 11, № 10. P. e0164587.

14. Mohammadi M. et al. The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma - a Swedish population-based study. // BMC Cancer. 2015. Vol. 15. P. 850.

15. Agis H. et al. A comparative study on demographic, hematological, and cytogenetic findings and prognosis in acute myeloid leukemia with and without leukemia cutis. // Ann. Hematol. 2002. Vol. 81, № 2. P. 90–95.

16. Avni B. et al. Clinical implications of acute myeloid leukemia presenting as myeloid sarcoma. // Hematol. Oncol. 2012. Vol. 30, № 1. P. 34–40.

17. Ku G.H. et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: Incidence, risk factors, and effect on survival // Blood. 2009. Vol. 113, № 17. P. 3911–3917.

18. Lahoti A. et al. Predictors and outcome of acute kidney injury in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome // Cancer. 2010. Vol. 116, № 17. P. 4063–4068.

19. Fang R.C., Aboulafia D.M. HIV infection and myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia // HIV-Associated Hematological Malignancies. 2016. P. 133–144.

20. Freeman A.J. et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. // Hepatology. 2001. Vol. 34, № 4 Pt 1. P. 809–816.

21. Ribas A. et al. How important is hepatitis C virus (HCV)-infection in persons with acute leukemia? // Leuk. Res. 1997. Vol. 21, № 8. P. 785–788.

22. Lam M.T. et al. Herpes simplex infection in acute myelogenous leukemia and other hematologic malignancies: a prospective study. // Cancer. 1981. Vol. 48, № 10. P. 2168–2171.

23. Averbuch D. et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the 4th European conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011) // Haematologica. 2013. Vol. 98, № 12. P. 1836–1847.

24. Averbuch D. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: Summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia // Haematologica. 2013. Vol. 98, № 12. P. 1826–1835.

25. Leahy M.F., Mukhtar S.A. From blood transfusion to patient blood management: a new paradigm for patient care and cost assessment of blood transfusion practice. // Intern. Med. J. 2012. Vol. 42, № 3. P. 332–338.

26. Döhner H. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: Recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet // Blood. 2010. Vol. 115, № 3. P. 453–474.

27. Olsen R.J. et al. Acute leukemia immunohistochemistry: a systematic diagnostic approach. // Arch. Pathol. Lab. Med. 2008. Vol. 132, № 3. P. 462–475.

28. Bene M.C. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). // Leukemia. 1995. Vol. 9, № 10. P. 1783–1786.

29. Ravandi F., Walter R.B., Freeman S.D. Evaluating measurable residual disease in acute myeloid leukemia. // Blood Adv. 2018. Vol. 2, № 11. P. 1356–1366.

30. Лобанова Т.И., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н. Исследование минимальной остаточной болезни у пациентов с острыми миелоидными лейкозами методом многоцветной проточной цитофлуориметрии (обзор литературы) // Онкогематология. 2018. Vol. 13, № 1. P. 83–102.

31. Лобанова Т.И. “Клиренс опухолевого клона у пациентов с разными молекулярно-генетическими вариантами острых миелоидных лейкозов”: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.21. 2018. 166 p.

32. Herrmann J. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology // Mayo Clin. Proc. 2014. Vol. 89, № 9. P. 1287–1306.

33. Roberts A.S. et al. Extramedullary haematopoiesis: radiological imaging features // Clinical Radiology. 2016. Vol. 71, № 9. P. 807–814.

34. Fritz J. et al. Radiologic spectrum of extramedullary relapse of myelogenous leukemia in adults. // AJR. Am. J. Roentgenol. 2007. Vol. 189, № 1. P. 209–218.

35. Arrigan M. et al. Imaging findings in recurrent extramedullary leukaemias // Cancer Imaging. 2013. Vol. 13, № 1. P. 26–35.

36. Seegars M.B., Powell B.L., Howard D.S. Acute Myeloid Leukemia in Pregnancy // Blood. 2017. Vol. 130, № Suppl 1. P. 5035.

37. Woitek R. et al. Radiological staging in pregnant patients with cancer // ESMO Open. 2016. Vol. 1, № 1. P. e000017.

38. Cornelissen J.J. et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: An integrated-risk adapted approach // Nature Reviews Clinical Oncology. 2012. Vol. 9, № 10. P. 579–590.

39. Bertoli S. et al. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. // Blood. 2013. Vol. 121, № 14. P. 2618–2626.

40. Kimby E., Nygren P., Glimelius B. A Systematic Overview of Chemotherapy Effects in Acute Myeloid Leukaemia // Acta Oncol. (Madr). 2001. Vol. 40, № 3. P. 231–252.

41. Wang J. et al. Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials Comparing Idarubicin + Cytarabine with Daunorubicin + Cytarabine as the Induction Chemotherapy in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukaemia // PLoS One. 2013. Vol. 8, № 4. P. e60699.

42. Burnett A.K. et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m2 vs 60 mg/m2in AML induction: Results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients // Blood. 2015. Vol. 125, № 25. P. 3878–3885.

43. Wu D. et al. Efficacy and safety of different doses of cytarabine in consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia patients: A network meta-analysis // Sci. Rep. 2017. Vol. 7, № 1. P. 9509.

44. Rozovski U. et al. Incidence of and risk factors for involvement of the central nervous system in acute myeloid leukemia // Leuk. Lymphoma. 2015. Vol. 56, № 5. P. 1392–1397.

45. Bar M. et al. Central Nervous System Involvement in Acute Myeloid Leukemia Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation // Biol. Blood Marrow Transplant. 2015. Vol. 21, № 3. P. 546–551.

46. Bakst R.L. et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia // Blood. 2011. Vol. 118, № 14. P. 3785–3793.

47. Burnett A.K. et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. // Cancer. 2007. Vol. 109, № 6. P. 1114–1124.

48. Wei A.H. et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. // J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 37, № 15. P. 1277–1284.

49. Stone R.M. et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377, № 5. P. 454–464.

50. Röllig C. et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): A multicentre, phase 2, randomised controlled trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16, № 16. P. 1691–1699.

51. Uy G.L. et al. A phase 2 study incorporating sorafenib into the chemotherapy for older adults with FLT3-mutated acute myeloid leukemia: CALGB 11001. // Blood Adv. 2017. Vol. 1, № 5. P. 331–340.

52. Wu M., Li C., Zhu X. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. // J. Hematol. Oncol. 2018. Vol. 11, № 1. P. 133.

53. Buchner T. et al. Long-term results in patients with acute myeloid leukemia (AML): The influence of high-dose AraC, G-CSF priming, autologous transplantation, prolonged maintenance, age, history, cytogenetics, and mutation status. Data of the AMLCG 1999 trial // Blood. 2009. Vol. 114, № 22. P. Abstract 485.

54. Соколов А.Н. et al. Долгосрочные результаты лечения острых миелоидных лейкозов у взрослых в многоцентровом клиническом исследовании ОМЛ 06.06 // Клиническая онкогематология. 2012. Vol. 5, № 1. P. 30–38.

55. Cornelissen J.J., Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission // Blood. 2016. Vol. 127, № 1. P. 62–70.

56. Li Z. et al. Autologous Stem Cell Transplantation Is a Viable Postremission Therapy for Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission in the Absence of a Matched Identical Sibling: A Meta-Analysis. // Acta Haematol. 2019. Vol. 141, № 3. P. 164–175.

57. Koreth J. et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: Systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials // JAMA - J. Am. Med. Assoc. 2009. Vol. 301, № 22. P. 2349–2361.

58. Godley L.A., Larson R.A. Therapy-Related Myeloid Leukemia // Semin. Oncol. 2008. Vol. 35, № 4. P. 418–429.

59. Fenaux P. et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study // Lancet Oncol. 2009. Vol. 10, № 3. P. 223–232.

60. Craddock C. et al. Clinical activity of azacitidine in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia // Haematologica. 2016. Vol. 101, № 7. P. 879–883.

61. Löwenberg B. et al. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. // J. Clin. Oncol. 1989. Vol. 7, № 9. P. 1268–1274.

62. Rowe J.M. et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. // Blood. 2004. Vol. 103, № 2. P. 479–485.

63. Pophali P., Litzow M. What Is the Best Daunorubicin Dose and Schedule for Acute Myeloid Leukemia Induction? // Current Treatment Options in Oncology. 2017. Vol. 18, № 1. P. 3.

64. Medeiros B.C. et al. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. // Ann. Hematol. 2015. Vol. 94, № 7. P. 1127–1138.

65. Appelbaum F.R. et al. Age and acute myeloid leukemia // Blood. 2006. Vol. 107, № 9. P. 3481–3485.

66. DiNardo C.D. et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. // Blood. 2019. Vol. 133, № 1. P. 7–17.

67. Bell J.A. et al. Effectiveness and Safety of Therapeutic Regimens for Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Literature Review // Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk. 2018. Vol. 18, № 7. P. e303–e314.

68. He P.-F. et al. Efficacy and safety of decitabine in treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis // Oncotarget. 2017. Vol. 8, № 25. P. 41498–41507.

69. Giles F. et al. Validation of the European Prognostic Index for younger adult patients with acute myeloid leukaemia in first relapse // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2006. Vol. 134, № 1. P. 58–60.

70. Thol F. et al. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia // Blood. 2015. Vol. 126, № 3. P. 319–327.

71. Sarkozy C. et al. Outcome of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse // Am. J. Hematol. 2013. Vol. 88, № 9. P. 758–764.

72. Craddock C. et al. Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukaemia // Leukemia. 2011. Vol. 25, № 5. P. 808–813.

73. Verma D. et al. Late relapses in acute myeloid leukemia: Analysis of characteristics and outcome // Leuk. Lymphoma. 2010. Vol. 51, № 5. P. 778–782.

74. Frazer J. et al. Characteristics predicting outcomes of allogeneic Stem-Cell transplantation in relapsed acute myelogenous leukemia // Curr. Oncol. 2017. Vol. 24, № 2. P. e123–e130.

75. Cruijsen M. et al. Clinical Results of Hypomethylating Agents in AML Treatment // J. Clin. Med. 2014. Vol. 4, № 1. P. 1–17.

76. Metzelder S. et al. Compassionate use of sorafenib in FLT3-ITD - Positive acute myeloid leukemia: Sustained regression before and after allogeneic stem cell transplantation // Blood. 2009. Vol. 113, № 26. P. 6567–6571.

77. Giri S. et al. Sorafenib in Relapsed AML With FMS-Like Receptor Tyrosine Kinase-3 Internal Tandem Duplication Mutation. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2015. Vol. 13, № 5. P. 508–514.

78. Marcucci G. et al. Adding KIT Inhibitor Dasatinib (DAS) to Chemotherapy Overcomes the Negative Impact of KIT Mutation/over-Expression in Core Binding Factor (CBF) Acute Myeloid Leukemia (AML): Results from CALGB 10801 (Alliance) // Blood. 2014. Vol. 124, № 21. P. 8–8.

79. Paschka P. et al. Adding dasatinib to intensive treatment in core-binding factor acute myeloid leukemia-results of the AMLSG 11-08 trial // Leukemia. Nature Publishing Group, 2018. Vol. 32, № 7. P. 1621–1630.

80. Rautenberg C. et al. Relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation: Prevention, detection, and treatment // International Journal of Molecular Sciences. 2019. Vol. 20, № 1. P. 228.

81. Mamez A.-C. et al. Pre-treatment with oral hydroxyurea prior to intensive chemotherapy improves early survival of patients with high hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. // Leuk. Lymphoma. 2016. Vol. 57, № 10. P. 2281–2288.

82. Chang A., Patel S. Treatment of Acute Myeloid Leukemia During Pregnancy // Annals of Pharmacotherapy. 2015. Vol. 49, № 1. P. 48–68.

83. Selig B.P. et al. Cancer chemotherapeutic agents as human teratogens. // Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. 2012. Vol. 94, № 8. P. 626–650.

84. Rolbin S.H. et al. Epidural anesthesia in pregnant patients with low platelet counts. // Obstet. Gynecol. 1988. Vol. 71, № 6 Pt 1. P. 918–920.

85. Salem M.N., Abbas A.M., Ashry M. Dexamethasone for the prevention of neonatal respiratory morbidity before elective cesarean section at term // Proc. Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 6, № 3. P. 1–10.

86. López-Jiménez J. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in acute leukemia and stem cell transplant patients: results of a multicenter, observational study. // Haematologica. 2006. Vol. 91, № 1. P. 84–91.

87. Kang K.-W. et al. Impact of G-CSF for Outcomes of Non-M3 AML Patients Who Were Treated By Anthracycline-Based Induction (7+3 regimen) Chemotherapies // Blood. 2015. Vol. 126, № 23. P. 4889–4889.

88. Delforge M. et al. Recommended indications for the administration of polyclonal immunoglobulin preparations // Acta Clin. Belg. 2011. Vol. 66, № 5. P. 346–360.

89. Anderson D. et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. // Transfus. Med. Rev. 2007. Vol. 21, № 2 Suppl 1. P. S9-56.

90. Blumberg N. et al. Platelet transfusion and survival in adults with acute leukemia // Leukemia. 2008. Vol. 22, № 3. P. 631–635.

91. Delaflor-Weiss E., Mintz P.D. The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization // Transfus. Med. Rev. 2000. Vol. 14, № 2. P. 180–196.

92. DeZern A.E. et al. Red blood cell transfusion triggers in acute leukemia: a randomized pilot study // Transfusion. 2016. Vol. 56, № 7. P. 1750–1757.

93. Szczepiorkowski Z.M., Dunbar N.M. Transfusion guidelines: when to transfuse. // Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2013. Vol. 2013. P. 638–644.

94. Cugno C. et al. Granulocyte transfusions in children and adults with hematological malignancies: Benefits and controversies // Journal of Translational Medicine. 2015. Vol. 13, № 1. P. 362.

95. Абузарова Г.Р. et al. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., 2016. 94 p.

96. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.

# Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Афанасьев Б.В**. д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, член Национального гематологического общества
2. **Баранова О.Ю**. к.м.н., старший научный сотрудник отделения трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Москва; член Национального гематологического общества
3. **Бондаренко С.Н**. к.м.н., руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, член Национального гематологического общества
4. **Гапонова Т.В.** к.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог МЗ РФ, заместитель генерального директора по трансфузиологии — заведующая отделом трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, член Национального гематологического общества
5. **Грицаев С.В****.** д.м.н., руководитель Республиканского центра трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, член Национального гематологического общества
6. **Капорская Т.С.** к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница, Иркутск, член Национального гематологического общества
7. **Клясова Г.А.** д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, член Национального гематологического общества
8. **Константинова Т.С.** к.м.н., ГБУЗ СО Областной гематологический центр Свердловской областной клинической больницы №1, Екатеринбург, член Национального гематологического общества
9. **Кузьмина Л.А.** к.м.н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, член Национального гематологического общества
10. **Лапин В.А.** к.м.н., заведующий отделением гематологии ГБУЗ ЯО Областная клиническая больница, Ярославль, член Национального гематологического общества
11. **Паровичникова Е.Н.** д.м.н., заведующая отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, член Национального гематологического общества
12. **Савченко В.Г.** академик РАН, д.м.н., профессор, Главный внештатный специалист-гематолог МЗ РФ, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, член Национального гематологического общества
13. **Самойлова О.С.** к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ Нижегородской области Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко, Нижний Новгород, член Национального гематологического общества
14. **Семочкин С.В.** д.м.н., профессор кафедры онкологии и гематологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, член Национального гематологического общества
15. **Соколов А.Н.** к.м.н., старший научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, член Национального гематологического общества
16. **Троицкая В.В.** к.м.н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, член Национального гематологического общества
17. **Шатохин С.В.** д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, член Национального гематологического общества

**Конфликт интересов**: авторы не имеют конфликта интересов.

# Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория клинических рекомендаций:**

1. Врачи-гематологи;
2. Врачи-онкологи;
3. Врачи- терапевты;
4. Врачи- акушеры-гинекологи;
5. Врачи- анестезиологи-реаниматологи;
6. Клинические фармакологи.

**Методология сбора доказательств**

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях;

**Поиск в электронных базах данных.**

Базы данных, использованных для сбора / селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

• Обзоры опубликованных мета-анализов;

• Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

• Консенсус экспертов;

• Оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. А1-А4).

**Таблица А2.1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** | **Расшифровка** |
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

**Таблица А2.2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** |  **Расшифровка**  |
| 1 | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

**Таблица А2.3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

|  |  |
| --- | --- |
| **УУР** | **Расшифровка** |
| A | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)  |
| B | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)  |
| C | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)  |

**Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов, страдающих ОМЛ. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

# Приложение А3. Справочные материалы

## Приложение А3.1. Диагностические тесты и исследования, применяемые у пациентов впервые выявленным ОМЛ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатель | Исследования | Необходимость проведения исследования |
| Исследования, необходимые для установления диагноза | Клинический анализ крови с формулой | Да |
| Аспират костного мозга | Да |
| Трепанобиопсия | По показаниям |
| Иммунофенотипирование | Да |
| Цитогенетика | Да |
| FISH | По показаниям |
| Скрининг *RUNX1*-*RUNX1T1, CBFB*-*MYH1, PML/RARA* или других генов | По показаниям |
| Люмбальная пункция | Да |
| Необходимые исследования до начала лечения | Анамнез жизни и заболевания | Да |
| Статус пациента (по шкалам ECOG/WHO) | Да |
| Исследование коморбидностей | Да |
| Биохимическое исследование, коагулограмма | Да |
| Тест на беременность | Да |
| HLA-типирование | Да |
| Тестирование крови на маркеры вирусов гепатитов B, C; ВИЧ | Да |
| Рентгенография органов грудной клетки | Да |
| КТ органов грудной клетки, головного мозга | Да |
| ЭКГ; ЭХО-КГ | Да |
| Биобанкинг | Рекомендательно |
| Мутации генов *NPM1*, *CEBPA*, *FLT3* | Рекомендательно |
| Исследование прогностических маркеров | Мутации генов *WT1*, *RUNX1*, *MLL*, *KIT* | В рамках исследований |
| *RAS*, *TP53, TET2*, *IDH1* | В рамках исследований |
| Экспрессия генов *ERG*, *MN1*, *EVI1*, *BAALC* | В рамках исследований |
| Определение МОБ | В рамках исследований |

## Приложение А3.2. Варианты курсов химиотерапии при ОМЛ

***Варианты курсов индукции и консолидации***

|  |  |
| --- | --- |
| Программа индукции/консолидации | Препараты |
| 7+3(1)  | Цитарабин\*\* 100 мг/м2 в/в 2 раза в сутки в 1-7-й дни* Даунорубицин\*\* 60 мг/м2 в/в 1 раз в день в 1-3-й дни или
* Митоксантрон\*\* 10 мг/м2 в/в 1 раз в день в 1-3-й дни или
* Идарубицин\*\* 12 мг/м2 в/в 1 раз в день в 1-3-й дни
 |
| 7+3 (2) | Цитарабин\*\* 200 мг/м2 в/в круглосуточно, в 1--7-й дни* Даунорубицин\*\* 60 мг/м2 в/в 1 раз в день в 3-5-й дни или
* Митоксантрон\*\* 10 мг/м2 в/в 1 раз в день в 3-5-й дни или
* Идарубицин\*\* 12 мг/м2 в/в 1 раз в день в 3-5-й дни
 |
| 7+3 + VP-16 | Цитарабин\*\* 100 мг/м2 в/в 2 раза в сутки в 1-7-й дниДаунорубицин\*\* 45 мг/м2 в/в 1 раз в день в 1-3-й дниЭтопозид\*\* 120 мг/м2 в/в 1 раз в день в 17-21-й дни |
| ADE | Цитарабин\*\* 100 мг/м2 в/в 2 раза в сутки 1-10 дниДаунорубицин\*\* 50 мг/м2 в/в 1 раз в день 1-3 дниЭтопозид\*\* 100 мг/м2 в/в 1 раз в день 1-5 дни |
| 7 + 3 + 7 | Цитарабин\*\* 100 мг/м2 в/в 2 раза в день в 1-7-й дниДаунорубицин\*\* 45 мг/м2 в/в 1 раз в день в 1-3-й дниЭтопозид\*\* 75 мг/м2 в/в 1 раз в день в 1-7-й дни |
| ICE | Идарубицин\*\* 12 мг/м2 в/в 1 раз в день в 1, 3, 5-й дниЦитарабин\*\* 100 мг/м2 в/в 24-часовая инфузия в 1-7-й дниЭтопозид\*\* 100 мг/м2 в/в 1 раз в день в 1-3-й дни |
| IVA (1)  | Идарубицин\*\* 12 мг/м2 в/в 1 раз в день во 2, 4, 6-й дниЭтопозид\*\* 100 мг/м2 в/в раз в день в 3-7-й дниЦитарабин\*\* 100 мг/м2 в/в 24-часовая инфузия в 1-7-й дни |
| IVA (2) | Идарубицин\*\* 12 мг/м2 в/в 1 раз в день во 2, 4-й дниЭтопозид\*\* 100 мг/м2 в/в 1 раз в день во 2-6-й дниЦитарабин\*\* 100 мг/м2 в/в 24-часовая инфузия в 1-6-й дни |
| MAV | Митоксантрон\*\* 10 мг/м2 в/в 1 раз в день в 4-8-й дниЦитарабин\*\* 100 мг/м2 в/в 24-часовая инфузия в 1-8-й дниЭтопозид\*\* 100 мг/м2 в/в 1 раз в день в 4-8-й дни |
| FLAG-IDA | Филграстим\*\* 5 мкг/кг в 1-7 дни Флударабин\*\* 30 мг/м2 30-минутная инфузия в 2-6-й дниЦитарабин\*\* 2000 мг/м2 в/в 4-часовая инфузия через 4 часа после флударабина в 2-6-й дниИдарубицин\*\* 8 мг/м2 в/в 1 раз в день в 4-6 дни |
| FLARIDA |  Флударабин\*\* 25 мг/м2 в/в 30-минутная инфузия 1-4(5) дниЦитарабин\*\* 500 мг/м2 4-часовая в/в инфузия 1 раз в день через  2 часа после введения флударабина, в/ в 1-5 дни Идарубицин\*\* 8 мг/м2 в/в 10 минутная инфузия через 2 часа после введения цитарабина в 1,2, 3(\*) день |
| HidAC-3-7 | Цитарабин\*\* 3 г/м2 в/в 2 раза в сутки в 1, 3, 5, 7-й дниДаунорубицин\*\* 45 мг/м2 в/в 1 раз в день в 1-3-й дниЭтопозид\*\* 75 мг/м2 в/в 1 раз в день в 1-7-й дни |
| Цитарабин\*\* в высоких дозах | Цитарабин\*\* 1,5-3 г/м2 каждые 12 часов 6 дней |
| Цитарабаин\*\* в средних дозах | Цитарабин\*\* 1,0-1,5 г/м2 каждые 12 часов 3 дня или Цитарабин\*\* 0,5-1,5 г/м2 1-5(6) дней |
| Азацитидин\*\* | Азацитидин\*\* 75 мг/м2 7 дней, п/к 1 раз в день, интервал 21 день |
| Децитабин | Децитабин 20 мг/м2 в/в 1 раз в день, 1-5 дни или 1-10 дни |
| Aza-Ida-Ara-C | Азацитидин\*\* 75 мг/м2 п/к 1 раз в день, 1-3 дниИдарубицин\*\* 3 мг/м2 в/в струйно, 1 раз в день, 4-10 дни Цитарабин\*\* 10 мг/м2 п/к 2 раза в сутки, 4-17 дни |
| Dac-Ida-Ara-C | Децитабин 20 мг/м2 в/в 1 раз в день, 1-3 дниИдарубицин\*\* 3 мг/м2 в/в струйно, 1 раз в день, 4-10 дниЦитарабин\*\* 10 мг/м2 п/к 2 раза в сутки, 4-17 дни |
| Малые дозы цитарабина\*\* (МДЦ) | Цитарабин\*\* 10 мг/м2 п/к 2 раза в сутки 28 дней |
| Венетоклакс с азацитидином\*\* | Азацитидин\*\* 75 мг/м2 7 дней, п/к 1 раз в день, интервал 21 деньВенетоклакс 100 мг 1 день, 200 мг – 2 день, 400 мг 3-28 дней  |
| Венетоклакс с децитабином | Децитабин 20 мг/м2 в/в 1 раз в день, 1-5 дниВенетоклакс 100 мг 1 день, 200 мг – 2 день, 400 мг 3-28 дней |
| Венетоклакс с малыми дозами цитарабина\*\* | Цитарабин\*\* 10 мг/м2 п/к 2 раза в сутки 10 дней Венетоклакс 100 мг 1 день, 200 мг – 2 день, 400 мг 3-28 дней |

***Варианты курсов консолидации, терапии рефрактерных форм и рецидивов ОМЛ, используемые разными исследовательскими группами***

|  |  |
| --- | --- |
| Программа консолидации и рецидива | Препарат |
| НD-ARA-С | Цитарабин\*\* 3 г/м2 2 раза в день в 1, 3, 5-й дни |
| MidAC | Цитарабин\*\* 1 г/м2 в/в 2 раза в день в 1-3-й дниМитоксантрон\*\* 10 мг/м2 в/в 1 раз в день в 1-5-й дни |
| НАМ (1) | Цитарабин\*\* 3 г/м2 в/в 2 раза в день в 1-3-й дниМитоксантрон\*\* 10 мг/м2 в/в 1 раз в день в 3-5-й дни |
| НАМ (2) | Цитарабин\*\* 3 г/м2 в/в 3-часовая инфузия 1 раз в день в 1-3-й дниМитоксантрон\*\* 12 мг/м2 в/в 1 раз в день во 2 и 3-й дни |
| A-НАМ | Цитарабин\*\* 1 г/м2 в/в 1 раз в день 12-часовая инфузия в 1-3-й дниМитоксантрон\*\* 12 мг/м2 в/в 1 раз в день в 2-3-й дни Третиноин\*\*# 45 мг/м2 3-5 дни, затем 15 мг/м2 в 6-28-й дни |
| ID-Ara-C/DNR | Цитарабин\*\* 3 г/м2 в/в 2 раза в день 2-часовая инфузия 1-4 дниДаунорубицин\*\* 45 мг/м2 в/в 1 раз в день в 3-5-й дни |
| НАD | Цитарабин\*\* 3 г/м2 в/в 2 раза в день 2-часовая инфузия в 1-5-й дниДаунорубицин\*\* 45 мг/м2 в/в 1 раз в день в 3-5-й дни |
| H-MAC | Цитарабин\*\* 3 г/м2 в/в 2-часовая инфузия 2 раза в сутки в 1-6-й дниМитоксантрон\*\* 10 мг/м2 в/в 1 раз в день в 4-6-й дни |
| I-MAC | Цитарабин\*\* 1 г/м2 в/в 2-часовая инфузия 2 раза в сутки в 1-6-й дниМитоксантрон\*\* 10 мг/м2 в/в 1 раз в день в 4-6-й дни |
| Азацитидин\*\* | Азацитидин\*\* 75 мг/м2 7 дней, интервал 21 день |
| Децитабин | Децитабин 20 мг/м2 в/в 1 раз в день, 1-5 дни или 1-10 дни |
| Aza-Ida-Ara-C | Азацитидин\*\* 75 мг/м2 п/к 1 раз в день, 1-3 дниИдарубицин\*\* 3 мг/м2 в/в струйно, 1 раз в день, 4-10 дни Цитарабин\*\* 10 мг/м2 п/к 2 раза в сутки, 4-17 дни |
| Dac-Ida-Ara-C | Децитабин 20 мг/м2 в/в 1 раз в день, 1-3 дниИдарубицин\*\* 3 мг/м2 в/в струйно, 1 раз в день, 4-10 дниЦитарабин\*\* 10 мг/м2 п/к 2 раза в сутки, 4-17 дни |
| Малые дозы цитарабина\*\* (МДЦ) | Цитарабин\*\* 10 мг/м2 п/к 2 раза в сутки 28 дней |
| Венетоклакс с азацитидином\*\* | Азацитидин\*\* 75 мг/м2 7 дней, п/к 1 раз в день, интервал 21 деньВенетоклакс 400 мг 1-28 дней  |
| Венетоклакс с децитабином | Децитабин 20 мг/м2 в/в 1 раз в день, 1-5 дниВенетоклакс 400 мг 1-28 дней |
| Венетоклакс с малыми дозами цитарабина\*\* | Цитарабин\*\* 10 мг/м2 п/к 2 раза в сутки 10 дней Венетоклакс 400 мг 1-28 дней |

***Варианты курсов поддерживающего лечения***

|  |  |
| --- | --- |
| Программа | Препарат |
| 5 + 6-МП (2) | Цитарабин\*\* 100 мг/м2 в/в 2 раза в день в 1-5-й дни, или 50 мг/м2 подкожно 2 раза в день в 1--5-й дниМеркаптопурин\*\* 60 мг/м2 в сутки в 2 приема внутрь в 1-5-й дни  |
| 5 + ЦФ (1) | Цитарабин\*\* 100 мг/м2 в/в 2 раза в день в 1-5-й дни, или 100 мг/м2 подкожно 2 раза в день в 1-5-й дниЦиклофосфамид\*\* 1000 мг/м2 в 3-й день |
| 5 + ЦФ (2) | Цитарабин\*\* 100 мг/м2 в/в 2 раза в день в 1-5-й дни, или 50 мг/м2 подкожно 2 раза в день в 1-5-й дниЦиклофосфамид\*\* 650 мг/м2 в 1-й день |
| 5 + 6-МП (1) | Цитарабин\*\* 100 мг/м2 в/в 2 раза в день в 1-5-й дни, или 100 мг/м2 подкожно 2 раза в день в 1-5-й дниМеркаптопурин\*\* 60 мг/м2 в сутки в 2 приема внутрь в 1-5-й дни |
| 6-МР+МТХ | Меркаптопурин\*\* 50 мг/м2 в сутки в 2 приема внутрь постоянно в течение 2-х лет с модификацией дозы в зависимости от глубины цитопенического синдромаМетотрексат\*\* 30 мг/м2 1 раз в неделю в/в в течение 2-х лет с модификацией дозы в зависимости от глубины цитопенического синдрома |
| Азацитидин\*\* | Азацитидин\*\* 75 мг/м2 7 дней, интервал 21 день |
| Децитабин | Децитабин 20 мг/м2 в/в 1 раз в день, 1-5 дни или 1-10 дни |
| Aza-Ara-C | Азацитидин\*\* 75 мг/м2 п/к 1 раз в день, 1-3 дниЦитарабин\*\* 10 мг/м2 п/к 2 раза в сутки с 4 по 10 -17 дни  |
| Dac-Ara-C | Децитабин 20 мг/м2 в/в 1 раз в день, 1-3 дниЦитарабин\*\* 10 мг/м2 п/к 2 раза в сутки с 4 по 10 -17 дни |
| Малые дозы цитарабина\*\* | Цитарабин\*\* 10 мг/м2 п/к 2 раза в сутки 21-28 дней |
| Венетоклакс с азацитидином\*\* | Азацитидин\*\* 75 мг/м2 7 дней, п/к 1 раз в день, интервал 21 деньВенетоклакс 400 мг 1-28 дней  |
| Венетоклакс с децитабином | Децитабин 20 мг/м2 в/в 1 раз в день, 1-5 дниВенетоклакс 400 мг 1-28 дней |
| Венетоклакс с малыми дозами цитарабина\*\* | Цитарабин\*\* 10 мг/м2 п/к 2 раза в сутки 10 дней Венетоклакс 400 мг 1-28 дней |

## Приложение А3.3. Показания к алло-ТКМ/алло-ТГСК в первой полной ремиссии ОМЛ

**Таблица 3.3.1. Синтетические показания к алло-ТКМ в первой полной ремиссии ОМЛ в зависимости от молекулярно-генетических, клинических характеристик ОМЛ и риска трансплантационной летальности** [38]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Группа интегрированного риска | Определение группы риска | Риск развития рецидива в зависимости от выполнения | Бальная оценка прогноза летальности, не связанной с рецидивом, которая позволяет считать алло-ТГСК предпочтительным вариантом консолидации |
| ХТ или ауто-ТГСК, % | алло-ТГСК, % | шкала ЕВМТ | шкала HCT-CI | риск смерти, не связанный с рецидивом, % |
| Благоприятный | * t(8;21) и л. ≤20 х 109/л
* inv16; t(16;16) до 35 лет
* мутация *CEBPA* (2-аллельная)
* мутация *NPM* без *FLT3-ITD* мутаций
* ПР после 1-го курса индукции
* Отсутствие МОБ
 | 35-40 | 15-20 | ≤ 1 | < 1 | 10-15 |
| Промежуточный | * t(8;21) и л. > 20 х 109/л
* Нормальный кариотип (или потеря только Х, или только Y хромосомы) с л. ≤100 х 109/л и при достижении ПР после 1-го курса
 | 50-55 | 20-25 | ≤ 2  | < 2 | < 20-25 |
| Плохой | * Недостижение ПР после 1-го курса у пациентов из групп благоприятного и промежуточного риска
* Нормальный кариотип и л. >100 х 109/л
* Аномальный кариотип, неотмеченный в группе промежуточного и очень плохого прогноза
 | 70-80 | 30-40 | < 3-4 | < 3-4 | < 30 |
| Очень плохой | Моносомный кариотипАномалии 3q26Гиперэкспрессия *Evi-1* | > 90 | 40-50 | ≤ 5 | ≤ 5 | < 40 |

## Приложение А3.4. Основные группы новых препаратов, которые разрабатываются, испытываются в клинических исследованиях и внедряются в клиническую практику.

Ингибиторы протеинкиназ

• FLT3 ингибиторы (мидостаурин, квизартиниб, гилтеритиниб, креноланиб)

• KIT ингибиторы (сунитиниб, акситиниб, дазатиниб, нилотиниб, апатиниб, оратиниб, телатиниб)

• PI3K/AKT/mTOR ингибиторы (копанлисиб, иделалисиб)

• Aurora и polo-подобные киназные ингибиторы, (алисертиб, AMG 900 находятся на стадии клинических испытаний)

• CDK4/6 ингибиторы (палбоциклиб), CHK1, WEE1 и MPS1 ингибиторы

• SRC и HCK ингибиторы (босутиниб, дазатиниб, понатиниб, саракатиниб, апатиниб, последние 2 – на стадии клинических испытаний)

Эпигенетические модуляторы

• Новые ДНК-метилтрансферазные ингибиторы (SGI-110)

• HDAC ингибиторы панобиностат, белиностат, ромидепсин

• IDH1 и IDH2 ингибиторы AG-120, IDH305, AG221

• DOT1L ингибиторы

• BET-бромодомен ингибиторы

• MEK-ингибитор траметиниб

Химиотерапевтические препараты

• CPX-351(липосомальная форма цитарабина и даунорубицина)

• Возароксин

• Нуклеозидные аналоги

Митохондриальные ингибиторы

 • Bcl-2, Bcl-xL, и Mcl-1 ингибиторы венетоклакс, обатоклакс, навитоклакс

• ингибиторы казеинтолитические протеаз

Терапевтическое воздействие на онкогенные протеины

• Воздействие на белки, возникающие в результате слияния генов

• EVI1 воздействие

• NPM1 воздействие

• Hedgehog ингибиторы (глаздегиб, таладегиб, саридегиб)

Антитела и иммунотерапия

• Моноклональные антитела против CD33, CD44, CD47, CD123, CLEC12A

• Иммуноконъюгаты (например, GO, SGN33A)

• BiTEs и DARTs

• CAR T – клетки или генетически модифицированные Т-клеточные рецепторы

• ингибиторы контрольных точек (PD-1/PD-L1, CTLA-4) ниволумаб, ипилимумаб

• Anti-KIR антитела

• вакцины (например, WT1)

Воздействие на микроокружение

• CXCR4 и CXCL12 антагонисты

• антиангиогенные препараты

# Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Рисунок 1. Стандартный алгоритм выбора терапии у пациента с ОМЛ моложе 60 лет

Рисунок 2. Стандартный алгоритм выбора терапии у пациента с ОМЛ старше 60 лет



# Приложение В. Информация для пациентов

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) называются также острым миелобластным лейкозом и острым нелимфобластным лейкозом. ОМЛ развивается тогда, когда возникает дефект ДНК в незрелых клетках костного мозга. Точная причина ОМЛ неизвестна. ОМЛ проявляются в любом возрасте и являются наиболее частой формой острого лейкоза у взрослых. ОМЛ вызывают неконтролируемый рост «бластных», то есть незрелых, клеток крови и костного мозга, которые не могут нормально функционировать. Пациенты с ОМЛ имеют пониженное количество зрелых здоровых клеток крови всех типов: эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. В зависимости от типа клеток, на которые болезнь главным образом воздействует, ОМЛ делятся на несколько видов. Точный диагноз устанавливают после исследования образцов крови и костного мозга. Выбор лечения при ОМЛ зависит от разновидности болезни и других факторов, таких как наличие и тип хромосомных нарушений. Симптомы ОМЛ также зависят от разновидности болезни. У пациентов с пониженным содержание эритроцитов проявляются классические симптомы анемии: быстрая утомляемость, одышка, бледный цвет лица. У пациентов с низким содержанием тромбоцитов могут возникать длительные кровотечения и образовываться синяки.

Пациенты с ОМЛ почти всегда получают химиотерапию, которая начинается сразу после установления диагноза. Цель такого лечения, называемого индукционной терапией, добиться ремиссии и восстановить нормальное кроветворение. Ремиссия острого лейкоза – это нивелирование патологических проявлений процесса под воздействием противолейкозной терапии. Химиотерапия очень интенсивна и влияет не только на злокачественные, но и на здоровые клетки крови, в результате чего пациенты, получающие индукционную терапию, могут страдать от различных побочных эффектов, таких как тошнота, слабость, повышенная чувствительность к инфекциям. У большинства пациентов в течение нескольких недель после индукционной терапии восстанавливается нормальное кроветворение, и констатируется ремиссия ОМЛ. В этот момент принимается решение о применении того или иного метода дальнейшего лечения. Это может быть продолжение химиотерапии с целью консолидации (закрепления) ремиссии, направленное на более полное уничтожению лейкозных клеток и поддерживающая терапия.

Другой метод лечения – проведение аллогенной трансплантации костного мозга. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток (незрелые клетки - предшественницы кроветворения, из которых впоследствии развиваются три типа клеток крови: лейкоциты, эритроциты и тромбоциты) в настоящее время используют костный мозг, пуповинную кровь или периферическую кровь донора. Какой бы источник не использовался, стволовые клетки вводятся внутривенно в организм пациента после проведения высокодозной химиотерапии или лучевой терапии, призванной полностью уничтожить лейкозные клетки пациента. Предтрансплантационная химиотерапия уничтожает также иммунную систему пациента, которую вводимые клетки донора должны восстановить.
 Аллогенная трансплантация требует наличия родственного или неродственного донора, гистосовместимого с пациентом по системе HLA. В качестве родственного донора обычно выступает родной брат или сестра. Если родственный донор не найден, врач проводит поиск в базах данных российских и/или зарубежных регистров доноров. Независимо от того, родственный или неродственный донор найден, процедура трансплантации одна и та же: производится забор гемопоэтических стволовых клеток донора, которые затем внутривенно вводятся пациенту.

# Приложение Г1. Характеристика вторичных ОМЛ

Таблица Г1.1. Характеристика вторичных ОМЛ, ассоциированных с применением ингибиторов топоизомеразы II и алкилирующих агентов [1]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Класс химиопрепарата | Ингибитор топоизомеразы II | Алкилирующий агент и производные нитрозомочевины |
| Основные препараты | Этопозид, тенипозид, митоксантрон, эпирубицин | Циклофосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, кармустин, ломустин |
| Хромосомные абберации | Реаранжировки *MLL*-генов, t(15;17)(*PML-RARα*), t(8;21)(*AML1-ETO*), inv(16) или t(16;16)(*CBFβ-MYH11*) | Моносомия или делеция хромосом 5 и 7 |
| Среднее время до развития ОМЛ, годы | 2-3 | 5-7 |
| Комплексные поломки кариотипа | Редко | Часто |
| Предшествующий МДС | Редко | Часто |
| Характерный возраст пациентов | Молодые | Пожилые |

# Приложение Г2. Молекулярно-генетическая классификация ОМЛ

Таблица Г2.1. European Leukemia Net (ELN) молекулярно-генетическая классификация ОМЛ (2017г.) [7].

|  |  |
| --- | --- |
| Категории риска | Молекулярно-генетические характеристики |
| Благоприятный прогноз | t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*Мутации *NPM1* без *FLT3*-ITD или с *FLT3*-ITD и низкой аллельной нагрузкой\* Биаллельная мутация *CEBPA* |
| Промежуточный прогноз | Мутации *NPM1* и *FLT3*-ITD с высокой аллельной нагрузкой\*\*Дикий тип гена *NPM1* без *FLT3*-ITD или с *FLT3*-ITD с низкой аллельной нагрузкой (при отсутствии цитогенетических критериев неблагоприятного прогноза)t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*dЦитогенетические аномалии, которые не относятся к категории благоприятного прогноза или неблагоприятного прогноза |
| Неблагоприятныйпрогноз | t(6;9)(p23;q34.1); *DEK*-*NUP214*t(v;11q23.3); перестройки *KMT2A* t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR*-*ABL1*inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2*,*MECOM(EVI1)*-5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)Комплексный кариотип Моносомный кариотип Дикий тип гена *NPM1* и *FLT3*-ITD с высокой аллельной нагрузкой\*\*Мутации *RUNX1\*\*\**Мутации *ASXL1\*\*\**Мутации *TP53* |

(\*) низкая аллельная нагрузка (0,5)

(\*\*) высокая аллельная нагрузка (>0,5)

(\*\*\*) если указанные мутации обнаруживают у пациентов с благоприятными цитогенетическими аномалиями, то их обнаружение не имеет значимости.

# Приложение Г3. Молекулярно-генетические прогностические факторы при ОМЛ

**Таблица Г3.1. Молекулярно-генетические и клинические признаки ОМЛ, разделяющие пациентов на благоприятную и неблагоприятную прогностические группы [7]**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Цитогенетические маркеры | Молекулярные маркеры | Клинические факторы |
| Благоприятные прогностические факторы: |
| t(15;17), (t(8;21)(q22;q22); inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22) | Мутированный CEBPA (биаллельная мутация),мутированный NPM1 без FLT3-ITD при нормальном кариотипе | Негативные маркеры МОБ |
| Неблагоприятные прогностические факторы: |  |
| inv(3)(q21q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2);t(9;22),t(6;9)(p23;q34);t(v;11)(v;q23);-5 или del(5q);-7;аберрации (17р);комплексный кариотип, моносомный кариотип | Увеличена экспрессия Evi1;MLL-реаранжировки;FLT3-ITD-мутация;DNMT3A-мутация;С-KIT-мутация (для t(8;21); inv(16))BAALC-экспрессияERG-экспрессияMN1-экспрессияWT1-полиморфизмBCR-ABL-позитивность | Вторичный ОМЛСтарший возраст (40—60 лет), для inv(16) - старше 35 летГиперлейкоцитоз (>100х109/л для любого варианта, для t(8;21) - >20х109/л)М0-вариант по FABЭкспрессия CD34 на бластных клеткахЭкстрамедуллярные поражения (особенно, кожа)Отсутствие ремиссии после первого курсаПерсистенция маркеров МОБ |

# Приложение Г4. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG

**Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG)**

Орининальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–65 [11]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

|  |  |
| --- | --- |
| **Статус (баллы)** | **Описание общего состояния пациента** |
| **0** | **Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания** |
| **1** | **Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)** |
| **2** | **Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени проводит активно – в вертикальном положении.** |
| **3** | **Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования** |
| **4** | **Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели** |

# Приложение Г5. Иммунологические маркеры разных вариантов ОМЛ

Таблица Г5.1. Иммунологические маркеры, характерные для разных морфо-цитохимических вариантов ОМЛ [7]

|  |  |
| --- | --- |
| вариантОМЛ | Экспрессия антигенов кластеров дифференцировки |
| CD13 | CD14 | CD15 | CD33 | CD34 | HLA-DR | CD41a | CD61 | CD235a |
| М0 | +/- | - | - | +/- | +/- | +/- | - | - | - |
| М1 | +/- | - | - | +/- | +/- | +/- | - | - | - |
| М2 | + | - | +/- | + | -/+ | + | - | - | - |
| М3 | + | - | -/+ | + | -/+\* | -/+\* | - | - | - |
| М4 | + | +/- | +/- | + | -/+ | + | - | - | - |
| М5 | +/- | +/- | +/- | + | -/+ | + | - | - | - |
| М6 | - | - |  | -/+ | - | - | - | - | +/- |
| М7 | +/- | - | - | +/- | -/+ | -/+ | + | + | - |

\* - редко

# Приложение Г6. Критерии диагностики ОЛСФ при единой бластной популяции

Критерии диагностики ОЛСФ при единой бластной популяции [28]:

|  |
| --- |
| Миелоидная направленность* миелопероксидаза, позитивный результат при проведении цитохимической реакции и/или проточной цитофлуориметрии и/или иммуногистохимическом исследовании;

• два и более моноцитарных антигена: неспецифическая эстераза, выявленная при проведении цитохимической реакции; и CD11c, CD64, CD14, лизоцим, выявленные при проточной цитофлуориметрии. |
| Т-клеточная направленность* цитоплазматическая экспрессия CD3 (при проточной цитофлуориметрии должны быть использованы антитела к ε-цепи антигена CD3) или
* поверхностная экспрессия CD3
 |
| В-клеточная направленность* яркая экспрессия CD19 и яркая экспрессия хотя бы одного из следующих маркеров: CD79a, цитоплазматический CD22, CD10

 или* слабая экспрессия CD19 и яркая экспрессия двух и более из следующих маркеров: CD79a, цитоплазматический CD22, CD10.
 |

# Приложение Г7. Факторы риска, ассоциированные с трансплантационной летальностью

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Предтрансплантационный показатель | Перитрансплантационный показатель | Посттрансплантационный показатель |
| Благоприятный фактор:родственный HLA-совместимый донорболее короткий срок между диагностикой ОЛ и ТГСКпринадлежность к белой расе | Немиелоаблативное кондиционированиеИсточник стволовых клеток (костный мозг или периферическая кровь)Т-делеция трансплантата | Ранняя иммунная реконституция |
| Неблагоприятный фактор:старший возраст реципиентапол донора и реципиентакоморбидностьЦМВ-серостатусполиморфизм генов цитокиновнеродственный донорHLA-несовместимостьфизикальный статусрефрактерная лейкемияОМЛ, ассоциированный с предшествующей ХТ | Миелоаблативный режим кондиционированияАльтернативный источник трансплантата (пуповинная кровь) | Тяжелая острая РТПХ (III--IV)Персистирующая хроническая РТПХ, экстенсивной формы |

# Приложение Г8. Прогностический индекс для молодых пациентов с рецидивом ОМЛ

Прогностический индекс для молодых пациентов с рецидивом ОМЛ (15-60 лет, исключая ОПЛ t(15;17) [69].

 Вычисляется в соответствии со следующими факторами:

* Продолжительность ремиссии до рецидива: 18 мес. (0 баллов), 7-17 мес. (3 балла), 6 мес. и менее (5 баллов)
* Цитогенетические аномалии на момент инициального диагноза: inv(16) или t(16;16) (0 баллов); t(8;21) (3 балла); другие (5 баллов).
* Предшествующая ТГСК: нет (0 баллов); да (2 балла)
* Возраст на момент рецидива: 35 лет и менее (0 баллов), 36-45 лет (1 балл) старше 45 лет (2 балла).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Риск | Суммарный индекс в баллах | Вероятность выживаемости, % |
| к 1-му году | к 5 годам |
| Благоприятный (9% пациентов) | 0-6 | 70 | 46 |
| Промежуточный (25% пациентов) | 7-9 | 49 | 18 |
| Неблагоприятный (66% пациентов) | 10-14 | 16 | 4 |