

ЗАТВЕРЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
№ _____

СТАНДАРТ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
ГОСТРИЙ МІЄЛОЇДНИЙ ЛЕЙКОЗ

2023

Загальна частина

Коди стану або захворювання. **НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:**

C92.0 Гострий мієлоїдний лейкоз

Розробники:

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи
Крячок Ірина Анатоліївна	завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи з клінічних питань
Каднікова Тетяна Вікторівна	завідувач відділення онкогематології з сектором ад'ювантних методів лікування Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»
Карнабеда Оксана Андріївна	доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Кметюк Ярослав Володимирович	керівник Всеукраїнського центру радіохірургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного Управління справами (за згодою)
Кучкова Ольга Юріївна	завідувач гематологічного відділення комунального некомерційного підприємства «Обласний центр онкології» (за згодою)
Любарець Тетяна Федорівна	професор кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (за згодою)
Матюшенко Інна Юріївна	член правління громадської спілки «Коаліція онкопацієнтів України» (за згодою)
Олійніченко Олена Геннадівна	завідувач ПЕТ/КТ блоку Центру ядерної медицини комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою)
Перехрестенко Тетяна Петрівна	професор кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології НУОЗ України імені ПЛ Шупика (за згодою)

Рудакова Лариса Іванівна	керівник Центру спеціальних лабораторних досліджень комунального некомерційного підприємства «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради» (за згодою)
Селезньов Олексій Олександрович	провідний лікар-патологоанатом медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб» (за згодою)

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу
-------------------------------	---

Рецензенти:

Горяїнова Надія Валеріївна	в. о. директора Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», завідувач відділення захворювань системи крові Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»
Масляк Звенислава Володимирівна	завідувач відділення гематології Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»

Дата оновлення стандарту - 2028 рік

Список скорочень

БПЦ	багатопараметрична проточна цитофлуориметрія
бв/в	безперервне внутрішньовенне введення
БПВ	безподійна виживаність
БРВ	безрецидивна виживаність
в/в	Внутрішньовенно
ВЗХ	вимірювана залишкова хвороба
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГМЛ	гострий мієлоїдний лейкоз
ГМЛ-БДУ	ГМЛ без додаткових уточнень
ГЛЗФ	гострий лейкоз змішаного фенотипу
ГПЛ	гострий промієлоцитарний лейкоз
ГСК	гемопоетичні стовбурові клітини
ДВЗ	дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові синдрому лізису пухлини
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЗВ	загальна виживаність
ЗОЗ	заклад охорони здоров'я
ЕКГ	електрокардіографія
ЕхоКГ	ехокардіографія
КЗІ	кондиціонування зі зниженою інтенсивністю
КМ	кістковий мозок
КЧР _{ВЗХ}	кумулятивна частота рецидиву ВЗХ
ЛАІФ	лейкоз-асоційовані імунофенотипи
ЛСК	лейкозні стовбурові клітини
ЛДГ	лактатдегідрогеназа
МАК	мієлоаблативне кондиціонування
МДС	мієлодиспластичний синдром
МДС/МПН	МДС/ мієлопроліферативне новоутворення
Мол-ВЗХ	молекулярна ВЗХ
МПН	мієлопроліферативне новоутворення
ПК	периферична кров
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
кПЛР	кількісна полімеразна ланцюгова реакція
ПР	повна ремісія
ПРг	ПР з частковим гематологічним відновленням
ПР _{ВЗХ}	ПР без ВЗХ
ПРН	ПР з неповним гематологічним відновленням
ПРТ	ПР з неповним відновленням тромбоцитів
п/ш	підшкірно
п/о	перорально
орд	один раз на добу
РТПГ	реакція трансплантат проти господаря
СБР	смертність без рецидиву

СЛП	синдром лізису пухлини
СМОЛ	стан без морфологічних ознак лейкозу
СПЛ	смертність, пов'язана з лікуванням
т-ГМЛ	ГМЛ, що розвивається після лікування інгібіторами топоізомерази II
ТГСК	трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
ЧР	часткова ремісія
ANC	абсолютне число нейтрофілів
СВФ	фактор зв'язування з ядром
CMV	цитомегаловірус
DfN	«відмінний від норми» аберантний імунофенотип
ЕВМТ	Модифікована шкала ризику Європейського товариства трансплантації крові та кісткового мозку
EBV	вірус Епштейна-Барра
ECOG	Східна кооперативна онкологічна група
IDAC	проміжна доза цитарабіну
LDC	цитарабін
GO	гемтузумабу озогаміцин
HSV	вірус простого герпесу
FISH	флуоресцентна гібридизація in-situ
MPO	мієлопероксидаза
MUGA	радіоізотопна вентрикулографія
VAF	частота варіантних алелів
VZV	вірус вітряної віспи
Форма № 025/о	форма № 025/о первинної облікової документації «Медична карта амбулаторного хворого №_» та інструкція щодо її заповнення, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року №110, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 669/20982
Форма № 030-6/о	форма № 030-6/о первинної облікової документації «Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення №_» та інструкція щодо її заповнення, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736
Вкладний листок №2 до форми № 025/о	вкладний листок №2 до форми № 025/о «Щорічний епікриз на диспансерного хворого» та інструкція щодо її заповнення, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 669/20982

Розділ І. Організація надання медичної допомоги пацієнтам з ГМЛ

1. Положення стандарту медичної допомоги

Медична допомога пацієнтам з ГМЛ надається у закладах охорони здоров'я (далі – ЗОЗ), що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкогематологічними захворюваннями. Забезпечення пацієнтів медичною допомогою потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою фахівців, яка спеціалізується на злоякісних новоутвореннях системи крові, та включає лікарів: гематолога, онколога, радіолога, патологоанатома, інших фахівців за потреби.

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі інших спеціальностей повинні бути обізнані щодо основних факторів ризику та початкових клінічних проявів ГМЛ з метою їх раннього виявлення та скерування пацієнта до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, а також сприяють виконанню усіх рекомендацій фахівців гематологічного/онкологічного профілю під час проведення спеціального лікування та організації належної паліативної допомоги пацієнтам, які виявляють бажання знаходитися вдома на термінальній стадії захворювання.

Усі можливі варіанти лікування повинні обговорюватись з пацієнтом у такий спосіб, який буде йому зрозумілим, та з врахуванням його індивідуального культурного та освітнього рівня.

2. Обґрунтування

Рання діагностика та початок лікування пацієнтів з ГМЛ сприяє покращенню показників виживаності, попередженню інвалідизації, покращенню якості життя пацієнтів. Індивідуалізований підхід до лікування, який базується на призначенні терапії залежно від варіанту захворювання та наявності факторів ризику, корекція лікування на проміжних етапах дозволяє досягти тривалої ремісії. Ефективна взаємодія між учасниками міждисциплінарної команди вважається найкращою практикою лікування, а також невід'ємною складовою скоординованої допомоги в галузі онкології. Заходи з раннього (своєчасного) виявлення даного злоякісного захворювання дозволяють суттєво продовжити життя пацієнта.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Дотримуватись локально узгоджених письмових документів, що координують та інтегрують медичну допомогу для забезпечення діагностики та лікування пацієнтів з ГМЛ.

2) Дотримуватись задокументованого індивідуального плану медичного обстеження та лікування ГМЛ, узгодженого з пацієнтом, членами сім'ї/особами, які здійснюють догляд.

3) Надавати інформацію пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, або особі, яка доглядає за пацієнтом, щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву захворювання.

4) Надавати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень для пацієнта з ГМЛ.

5) Для профілактики грипу та вірусних інфекцій COVID-19 та зниження ризику розвитку важких інфекцій пацієнтам з ГМЛ рекомендована вакцинація, яка проводиться відповідно до нормативно-правових актів Міністерства охорони здоров'я України.

Бажані:

6) Для профілактики та лікування лікарняних інфекцій, в першу чергу, слід враховувати збудників інфекцій, які переважають у ЗОЗ та їх медикаментозну резистентність.

7) Надавати пацієнтам інформацію щодо наявних клінічних досліджень.

Розділ II. Діагностика ГМЛ

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагноз ГМЛ встановлюється у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу на підставі визначення бластних клітин в аспіраті кісткового мозку (далі - КМ)/периферичній крові (далі - ПК).

Міжнародна консенсусна класифікація ГМЛ, яка є оновленням попереднього переглянутого 4-го видання класифікації ГМЛ ВООЗ, внесла зміни до порогових значень кількості бластних клітин та нові генетичні характеристики для визначення ГМЛ. Генетичним абераціям надається пріоритет у визначенні класифікації ГМЛ, а додаткові ознаки (пов'язані з терапією, попереднім мієлодиспластичним синдромом (МДС) або МДС/мієлопроліферативним новоутворенням (МПН), схильністю на рівні зародкової лінії) додаються в якості класифікаторів первинного діагнозу. Узагальнена ієрархічна класифікація представлена у додатку 1 до цього Стандарту.

Усі генетичні аномалії, що повтрюються, наведені у додатку 2 до цього Стандарту, які визначають специфічні підтипи ГМЛ (за винятком ГМЛ з $t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1$) та на даний час вважаються достатніми для встановлення діагнозу ГМЛ за наявності $\geq 10\%$ бластів у КМ або ПК. Поріг у 10% бластів узгоджується з аномаліями, які раніше визначали ГМЛ, такими як $PML::RARA$, $CBFB::MYH11$ та $RUNX1::RUNX1T1$. Для уникнення потенційного перетину з хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ) у фазі акселерації, діагноз ГМЛ з $BCR::ABL1$ вимагає наявності $\geq 20\%$ бластів.

Хоча усі інші підтипи ГМЛ вимагають наявності $\geq 20\%$ бластів для встановлення діагнозу, введена нова категорія МДС/ГМЛ, пов'язаного з визначеними геномними аномаліями, що включає випадки з наявністю 10-19% бластів у КМ або ПК. Пацієнти з діагнозом МДС/ГМЛ повинні мати право на участь у клінічних дослідженнях із застосуванням підходів до лікування як МДС, так і ГМЛ.

ГМЛ може бути запідозрений лікарем будь-якої спеціалізації у пацієнта зі збільшеними лімфатичними вузлами, наявністю скарг на

субфебрильну/фебрильну гарячку без наявності інфекційних та аутоімунних захворювань, втратою маси тіла, спленомегалією, геморагічними проявами, які поєднуються зі змінами в ПК (наявність бластних клітин, цитопенії, за виключення інших причин). Такі пацієнти мають бути направлені до фахівця: лікаря-гематолога/онколога.

2. Обґрунтування

Рання та точна діагностика ГМЛ з подальшим призначенням індивідуального лікування є запорукою досягнення максимально можливих результатів терапії, а саме отримання тривалої ремісії.

Діагностика ГМЛ, субстратними елементами якого є бластні клітини, полягає у виявленні та встановленні варіанту злоякісного гематологічного захворювання за допомогою морфологічного, імунофенотипового, цитогенетичного та молекулярно-генетичного дослідження для визначення генетичних ризиків. Класифікація генетичних ризиків на етапі діагностики наведена у додатку 6 до цього Стандарту.

Мінімальний перелік обстежень, результати яких додаються до направлення пацієнта з підозрою на ГМЛ до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, включає: розгорнутий загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, УЗД органів черевної порожнини, рентгенографію органів грудної клітини, обстеження для виключення гепатитів В, С та ВІЛ. Повний перелік тестів/процедур необхідних для встановлення діагнозу ГМЛ, наведені у додатку 4 до цього Стандарту.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Збір анамнестичних даних, проведення фізикального обстеження пацієнта, яке спрямоване на визначення розмірів периферичних лімфатичних вузлів, печінки та селезінки, виявлення симптомів інтоксикації (субфебрильна/фебрильна гарячка без наявності інфекційних та аутоімунних захворювань, втрата маси тіла), геморагічних проявів.

2) Оцінка загального стану пацієнта за допомогою шкали Карновського та ECOG відповідно до додатку 3 до цього Стандарту.

3) Для жінок фертильного віку – тест на вагітність, у випадку позитивного результату обговорити умови переривання вагітності.

4) Лабораторні дослідження: розгорнутий загальний аналіз крові з підрахунком формули, біохімічний аналіз крові (ЛДГ, загальний білок, АЛТ, АСТ, білірубін загальний, білірубін прямий, креатинін, сечовина, сечова кислота, глюкоза), обстеження на гепатити В, С та ВІЛ, у випадку позитивних результатів – кількісна ПЛР та консультація лікаря-інфекціоніста.

5) Верифікація діагнозу:

до початку лікування провести забір КМ шляхом аспіраційної біопсії. У випадках, коли аспірат КМ отримати неможливо проводиться трепанобіопсія здухвинної кістки з подальшим імуногістохімічним дослідженням;

оцінити придатність пацієнта до аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК);

провести імунофенотипування із застосуванням методу багатопараметричної проточної цитофлуориметрії (БПЦ), як наведено у додатку 5 до цього Стандарту;

провести флуоресцентну гібридизацію *in-situ* (FISH) для виявлення специфічних аномалій та критеріїв ризику наведених у додатку 6 до цього Стандарту;

у пацієнтів з мутацією *NPM1* та ГМЛ з фактором зв'язування з ядром (СВФ) рекомендується проводити базову молекулярну оцінку за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції (кПЛР) для полегшення моніторингу вимірюваної залишкової хвороби (ВЗХ) після лікування, методами, що наведені у додатку 7 до цього Стандарту.

б) Інструментальні дослідження: рентгенографія органів грудної клітки в прямій проекції або низькодозова КТ (за показаннями), ЕКГ та ЕхоКГ (за необхідності радіонуклідна вентрикулографія), люмбальна пункція (за необхідності).

7) За необхідності проводяться додаткові дослідження відповідно до клінічного статусу пацієнта.

8) Провести цитогенетичне тестування для виявлення генетичних аномалій, які визначають захворювання та категорії ризику, або необхідні для призначення таргетних методів лікування.

9) Визначення лейкоз-асоційованих імунофенотипів (ЛАІФ) для подальшого моніторингу ВЗХ за допомогою БПЦ, основні маркери якої представлені у додатку 7 до цього Стандарту.

Розділ III. Лікування пацієнтів з ГМЛ

1. Положення стандарту медичної допомоги

Спеціальне лікування пацієнтів з ГМЛ здійснюється виключно у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу. Ведення пацієнтів з ГМЛ передбачає мультидисциплінарний підхід за участю лікарів загальної практики – сімейних лікарів, лікарів онкологів, лікарів: гематологів, патологоанатомів, лікарів з променевої терапії та інших фахівців за показаннями.

2. Обґрунтування

Вибір лікування ГМЛ визначається морфологічними, імунофенотипічними, цитогенетичними та молекулярно-генетичними особливостями пухлинного клону бластних клітин, віком та загальним станом пацієнта, а також додатковими даними, які характеризують певні властивості пухлини та організму пацієнта. Метою лікування є контроль і, за можливості, ерадикація захворювання. Цей результат досягається шляхом індукції ПР за допомогою початкової індукційної терапії з подальшою консолідаційною та/або підтримуючою терапією для поглиблення ремісії та забезпечення максимальної тривалості відповіді.

У випадку неефективності терапії або відсутності відповіді на лікування після 2 циклів інтенсивної хіміотерапії або заздалегідь визначеного контрольного терміну, наприклад 180 днів після початку менш інтенсивної

терапії, виникає рефрактерне захворювання або розвивається рецидив, що визначається наявністю $\geq 5\%$ лейкозних бластів у КМ, детальні параметри цих та інших станів наведені у додатках 8 та 10 до цього Стандарту. Рекомендовані часові точки для оцінки ВЗХ та прийняття клінічного рішення для ГМЛ з мутацією *NPM1*, СВФ-ГМЛ та ГМЛ, оціненого методом БПЦ наведені у додатку 9 до цього Стандарту.

Пацієнтів слід лікувати відповідно до однакових загальних терапевтичних принципів залежно від того, чи є вони кандидатами на інтенсивну або неінтенсивну терапію та аlogenну ТГСК.

Орієнтовними критеріями для відбору пацієнтів, які можуть бути непридатними для інтенсивної хіміотерапії, є наступні:

вік ≥ 75 років - однак це не абсолютний критерій; наприклад, пацієнти з більш сприятливим перебігом захворювання та без відповідних супутніх захворювань можуть отримати користь від інтенсивної хіміотерапії;

статус за шкалою ECOG >2 ;

вікові супутні захворювання, такі як важке захворювання серця (наприклад, застійна серцева недостатність, що потребує лікування, фракція викиду $\leq 50\%$, або хронічна стабільна стенокардія); важке легеневе захворювання (об'єм форсованого видиху за 1 сек. (ОФВ1) $\leq 65\%$); кліренс креатиніну < 45 мл/хв; захворювання печінки із загальним білірубіном $>1,5$ рази вище верхньої межі норми; будь-яке інше супутнє захворювання, яке лікар оцінює як несумісне з інтенсивною хіміотерапією.

Для оптимізації клінічного результату будь якого лікування рекомендується спочатку стабілізувати стан пацієнтів та визначити найоптимальніший варіант лікування. Якщо пацієнт не може переносити активний інтенсивний або неінтенсивний варіант лікування, метою терапії є оптимізація якості життя пацієнта та зниження частоти ускладнень, пов'язаних з цитопенією, за допомогою трансфузійних та інших заходів симптоматичної терапії та раннього залучення служб паліативної терапії, у разі необхідності.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Пацієнтам, які вважаються придатними для інтенсивної терапії призначається індукційна терапія для досягнення повної ремісії (ПР). Основою інтенсивної хіміотерапії є антрацикліни та цитарабін. Альтернативними варіантами є схеми FLAG-IDA та схеми з цитарабіном на основі мітоксантрону. Варіанти лікування ГМЛ у пацієнтів, які вважаються придатними для інтенсивної терапії, наведено у додатку 11 до цього Стандарту.

2) За наявності гіперлейкоцитозу призначається негайна циторедукція до початку курсу інтенсивної хіміотерапії.

3) Після досягнення ПР (або ПРг/ПРн) призначається консолідаційна терапія, яка проводиться із застосуванням схем, що включають проміжні дози цитарабіну (IDAC). Послідовне введення у 1-3-й дні IDAC, прискорює відновлення формули крові.

4) Для пацієнтів без несприятливого ризику у першій ремісії (або ПРГ/ПРН) рекомендується проводити оцінку ВЗХ. У разі виявлення розрахункового ризику рецидиву 35%-40% та більше, рекомендується консолідаційна терапія з аlogenною ТГСК після ремісії у пацієнтів з несприятливим ризиком або захворюванням без несприятливого ризику з персистуючою ВЗХ.

5) Аутологічна ТГСК рекомендована після ремісії для пацієнтів із захворюванням зі сприятливим або проміжним ризиком з адекватною відповіддю ВЗХ, або для яких аlogenна ТГСК недоступна.

6) Підтримуюча терапія призначається пацієнтам, що досягли ПР, з метою зниження ризику рецидиву. Пацієнти, які отримували мідостаурин під час індукції та консолідації продовжують застосування цих лікарських засобів для підтримуючої терапії.

7) Для літніх пацієнтів та пацієнтів, які не вважаються кандидатами для проведення інтенсивної терапії стандартним режимом терапії, є комбінація азацитидину з венетоклаксом. Схеми лікування для таких пацієнтів представлені у додатку 12 до цього Стандарту. Рекомендації щодо лікування пацієнтів для обмеження тривалої міелосупресії та ризику синдрому лізису пухлини, пов'язаного з цією схемою, наведені у додатку 13 до цього Стандарту.

8) Пацієнти, у яких не вдається досягти ремісії після двох циклів індукції (включаючи, принаймні, один цикл цитарабіну в проміжних дозах), визначаються як такі, що мають первинно-рефрактерний ГМЛ та направляються на розгляд проведення аlogenної ТГСК або участі у клінічних дослідженнях.

9) У випадку, якщо пацієнт не може переносити активний інтенсивний або неінтенсивний варіант лікування, призначається терапія для оптимізації якості життя та зниження частоти ускладнень, пов'язаних з цитопенією, у разі необхідності, з раннім залученням служб паліативної терапії, згідно з відповідними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

10) У разі рефрактерного або рецидивуючого перебігу захворювання, пацієнти, які можуть бути придатними для таргетної терапії порятунку направляються на повторне молекулярне обстеження для виявлення появи мутацій IDH1/IDH2 або нових чи розширених FLT3-ITD або клонів домену тирозинкінази FLT3.

11) Після досягнення циторедукції рекомендується проведення аlogenної ТГСК. Якщо проведення ТГСК не є можливим (наприклад, у пацієнта літнього віку) призначається неінтенсивний варіант терапії, такий як гіпометилуючий засіб з венетоклаксом або без нього.

12) Під час проведення спеціального лікування здійснювати моніторинг стану пацієнта, виявлення побічних ефектів та їх симптоматичне лікування, лікування супутньої патології згідно з відповідними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

13) Надавати інформацію пацієнтам репродуктивного віку щодо кріоконсервації ооцитів та сперматозоїдів до початку спеціального лікування.

Розділ IV. Алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин у пацієнтів з ГМЛ

1. Положення стандарту медичної допомоги

Алогенна ТГСК пацієнтам з ГМЛ може бути виконана у спеціалізованому центрі з досвідом виконання ТГСК та відповідною інфраструктурою.

2. Обґрунтування

Рішення щодо проведення алогенної ТГСК під час першої ремісії залежить від співвідношення користь/ризик (тобто смертність без рецидиву (СБР), інвалідизація/зменшення ризику рецидиву), що базується на цитогенетичних та молекулярно-генетичних особливостях захворювання під час діагностики, відповіді на початкову терапію, а також на багатьох інших факторах, включаючи супутні захворювання пацієнта, донора та характеристики трансплантата.

Показання до проведення алогенної ТГСК

пацієнти з ГМЛ у першій ремісії з групи високого ризику;

більшість пацієнтів у першій ремісії з групи проміжного ризику;

пацієнти віком 60 років і старше у першій ремісії із захворюванням з груп проміжного ризику або високого ризику, якщо пацієнти бажають і можуть пройти терапію, що індукує ремісію;

пацієнти з первинно-рефрактерним захворюванням.

Рецидив захворювання є основною причиною неефективної терапії у дорослих, яким проведено алотрансплантацію з приводу ГМЛ. У 90 % пацієнтів цей рецидив трапляється впродовж 2 років після ТГСК. Прогноз для пацієнтів з морфологічним рецидивом впродовж перших 12 місяців дуже поганий, хоча швидке зниження дози імуносупресії або інфузія донорських лімфоцитів може врятувати частину пацієнтів з раннім молекулярним або цитогенетичним рецидивом.

Азациитидин з інфузією донорських лімфоцитів або без неї, а також схеми порятунку на основі венетоклаксу можуть викликати ремісії у невеликої частини пацієнтів з меншою токсичністю, ніж хіміотерапія, схеми якої наведені у додатку 12 до цього Стандарту. У пацієнтів, які досягають 2-ї ПР, іноді все ще може бути ефективна інфузія донорських лімфоцитів або повторна алогенна ТГСК.

Дослідженнями доведено приблизну еквівалентність результатів у пацієнтів, яким було пересаджено трансплантат від добре сумісного неродинного донора, порівняно з пацієнтами, яким було пересаджено трансплантат від сумісного рідного брата чи сестри. Суттєво розширює пул донорів доведена ефективність післятрансплантаційної профілактики РТПГ циклофосфамідом, яка добре переноситься і призводить до обнадійливих результатів при використанні несумісних неродинних і гапло-ідентичних донорів. Використання одиничних або подвійних одиниць пуповинної крові з високою дозою ядровмісних клітин також призводить до відмінних результатів, особливо у пацієнтів з ознаками ВЗХ до трансплантації.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Розпочати пошук, підбір (HLA-типуювання) та обстеження донора для пацієнтів при першому рецидиві, у певних пацієнтів одночасно з початком реіндукційної терапії у відповідності до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

2) Пацієнтам, які вважаються придатними для проведення алогенної ТГСК, призначаються обов'язкові передтрансплантаційні обстеження (поза основним захворюванням), визначаються показання та протипоказання, фактори ризику щодо ТГСК, типу донора та джерела ГСК у відповідності до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

3) Призначення та проведення режимів лікування з підготовки до трансплантації, що охоплюють діапазон від немієлоаблативних режимів, які призводять до легкого, тимчасового пригнічення показників крові без трансплантації, до режимів різної інтенсивності та високодозового, істинно мієлоаблативного кондиціонування (МАК).

4) Проведення алогенної ТГСК від добре сумісного неродинного донора або від сумісного рідного брата чи сестри у спеціалізованих медичних центрах у відповідності до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

5) Ведення пацієнта у ранньому післятрансплантаційному періоді (до приживлення трансплантату): профілактика та лікування токсичних та інфекційних ускладнень, трансфузійна терапія, парентеральне харчування, профілактика реакції трансплантат проти господаря (РТПГ) циклофосфамідом та первинного відторгнення трансплантату (для алогенної ТГСК).

Бажані:

б) Рекомендується залучати пацієнтів з ГМЛ до участі у клінічних дослідженнях за наявності такої можливості.

Розділ V. Подальше спостереження за пацієнтами з ГМЛ

1. Положення стандарту медичної допомоги

У зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву захворювання, пацієнти з ГМЛ підлягають спостереженню з плановими оглядами в спеціалізованому структурному підрозділі ЗОЗ, у якому отримували лікування, або за місцем реєстрації.

2. Обґрунтування

Обстеження відповідно до плану медичного спостереження сприяє ранньому виявленню рецидиву та/або ускладнень захворювання, основними з яких є анемія, часті інфекційні захворювання та кровотечі.

Для оцінки ризику кровотечі, враховуючи кровотечу зі слизових оболонок, окрім кількості тромбоцитів, слід враховувати наявність у пацієнта інфекції, важкого мукозиту та гарячки, які повинні підвищувати поріг переливання

тромбоцитів Пацієнти з ГМЛ мають перебувати під спостереженням впродовж 5-ти років.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Необхідно надати інформацію та узгодити з пацієнтом план подальшого спостереження.

2) Забезпечити ведення Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о) та відображення в ній заходів та результатів планових оглядів.

3) Дотримання Плану подальшого медичного спостереження за пацієнтами з ГМЛ, що включає регулярний моніторинг лейкоцитів, формули крові, включаючи тромбоцити (рівень гемоглобіну підтримується вище 8 г/дл, а кількість тромбоцитів $<10 \times 10^9/\text{л}$ залишається показником для профілактичного переливання тромбоцитів). Обстеження проводяться:

кожні 1-3 місяці протягом перших 2 років після того, як пацієнти завершили консолідаційну терапію;

потім кожні 3-6 місяців протягом 5 років;

один або два рази на тиждень або частіше протягом перших 3 місяців після трансплантації стовбурових клітин.

4) Дослідження кісткового мозку проводяться, лише якщо виникають відхилення у гемограмі або виникає цитопенія.

Бажані:

5) У випадку рецидиву пропонується провести комплексне молекулярне профілювання з використанням відповідного матеріалу для визначення статусу мутації активних генів, включаючи FLT3 (ITD і TKD), IDH1 і IDH2, оскільки це впливає на вибір терапії (див. лікування рецидиву/рефрактерного ОМЛ).

Індикатори якості медичної допомоги

Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ клінічного маршруту пацієнта (КМП) з гострим мієлоїдним лейкозом.
2. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.
3. Відсоток випадків гострого мієлоїдного лейкозу, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.
4. Вживаність пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом.

Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ, що надають медичну допомогу пацієнтам з гострим мієлоїдним лейкозом, клінічного маршруту пацієнта

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Гострий мієлоїдний лейкоз».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасного КМП в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам з ГМЛ, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному Стандарту медичної допомоги даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2024 рік – 90%

2025 рік – 100%

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація (ЗОЗ), що має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються ЗОЗ, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх ЗОЗ, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ, зареєстрованих в районі обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів ЗОЗ, які надають медичну допомогу пацієнтам з ГМЛ, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ, зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності клінічного маршруту пацієнта з ГМЛ (наданий екземпляр КМП).

Джерелом інформації є КМП, наданий лікарем, який надає медичну допомогу пацієнтам з ГМЛ.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

2. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Гострий мієлоїдний лейкоз». Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор. Лікар загальної практики – сімейний лікар (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги). Структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

ЗОЗ, який надає необхідні вихідні дані. Дані про кількість пацієнтів, які складають чисельник та знаменник індикатора, надаються лікарями загальної практики – сімейними лікарями (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Характеристики знаменника індикатора.

Джерело інформації: форма № 025/о; форма № 030-6/о.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, які перебувають під диспансерним наглядом у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), з діагнозом ГМЛ.

Характеристики чисельника індикатора.

Джерело інформації: форма № 025/0, вкладний листок № 2 "Щорічний епікриз на диспансерного хворого" форми № 030-6/о.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), з діагнозом ГМЛ, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта із зазначенням відсутності або наявності рецидивів захворювання або проявів його прогресування.

Алгоритм обчислення індикатора: ручне обчислення та при наявності автоматизованої технології ЗОЗ, в якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає формі № 025/0 або формі №030-6/о – автоматизована обробка.

Індикатор обчислюється лікарем загальної практики – сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації форми № 025/о, форми № 030-6/о. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження

від всіх лікарів загальної практики – сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини), з діагнозом ГМЛ, а також тих з них, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта протягом звітного періоду.

Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження Стандарту медичної допомоги не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

3. Відсоток випадків гострого мієлоїдного лейкозу, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Гострий мієлоїдний лейкоз». Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

Організація (ЗОЗ), яка надає необхідні вихідні дані: канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

Характеристики знаменника індикатора.

Джерело інформації: форма № 030-6/о.

Знаменник індикатора складає загальна кількість випадків ГМЛ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування.

Характеристики чисельника індикатора.

Джерело інформації: форма № 030-6/о.

Чисельник індикатора складає загальна кількість випадків ГМЛ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування, для яких задокументований факт морфологічного підтвердження діагнозу.

Тип підрахунку: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру. Чисельник та знаменник індикатора обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру.

Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження Стандарту медичної допомоги не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

4. Вживаність пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Гострий мієлоїдний лейкоз».

Організація (ЗОЗ), яка надає необхідні вихідні дані: канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

Характеристики знаменника індикатора.

Джерело інформації: форма № 030-6/о.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з ГМЛ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Зі знаменника виключаються пацієнти, які мають більше одного злякисного діагнозу (множинні раки).

Характеристики чисельника індикатора.

Джерело інформації: форма № 030-6/о.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з ГМЛ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування, які прожили 5 років і більше з моменту встановлення діагнозу.

Алгоритм обчислення індикатора.

Тип підрахунку. Автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Детальний опис алгоритму. Показники відносної виживаності обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру. При обчисленні враховуються вікові показники очікуваної смертності загальної популяції. Пацієнти, які вибули з-під диспансерного нагляду (відсутні відомості про життєвий стан пацієнта менш ніж через 5 років після встановлення діагнозу), переглядаються. Значення індикатора наводиться у відсотках, але не є прямим відношенням чисельника до знаменника.


Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Показник відносної виживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного забезпечення Національним канцер-реєстром України, в якому реалізована відповідна методологія. Доцільне обчислення показника 1-річної, 2-річної, 3-річної, 4-річної, 5-річної відносної виживаності в розрізах за статтю та стадією пацієнтів. Неприпустимі прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; відсоток пацієнтів, які не прожили року з моменту встановлення діагнозу; відсоток пацієнтів, які перебувають на онкологічному обліку 5 років і більше тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних про життєвий стан пацієнтів, які перебувають на онкологічному обліку. При значній (більше 5%) кількості випадків, цензурованих через відсутність достовірної інформації про життєвий стан пацієнтів, можлива систематична помилка при порівняннях. Міжрегіональні порівняння показника відносної виживаності мають проводитися з урахуванням статистичної похибки, слід зважати на загалом недостатню кількість пацієнтів для проведення щорічних

міжрегіональних порівнянь. Дані відносної виживаності пацієнтів з ГМЛ наведені в Національному канцер-реєстрі України. Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження Стандарту медичної допомоги не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Перелік літературних джерел та нормативно-правових актів, використаних при розробці стандартів медичної допомоги

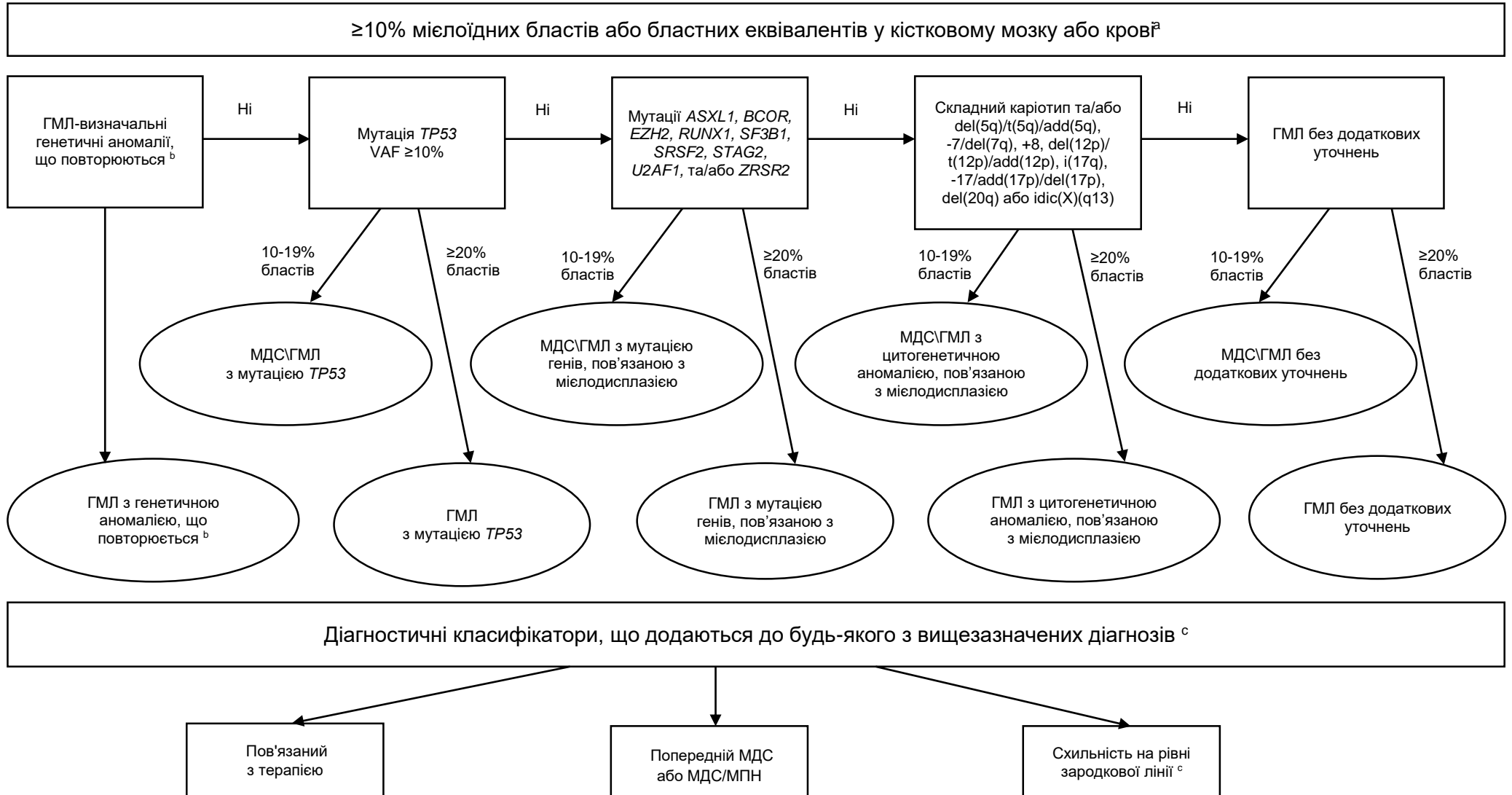
1. Електронний документ Клінічна настанова, заснована на доказах «Гострий мієлоїдний лейкоз», 2023.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 1999 року № 302 «Про затвердження форм облікової статистичної документації, що використовується в поліклініках (амбулаторіях)».
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 червня 2023 року № 1102 «Про затвердження п'ятнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05 вересня 2011 року № 561 «Про затвердження Інструкції про встановлення груп інвалідності», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 14 листопада 2011 року за № 1295/20033.

Директор Департаменту
медичних послуг



Тетяна ОРАБІНА

Ієрархічна класифікація Міжнародної консенсусної класифікації ГМЛ



ГМЛ, супутні новоутворення та гострі лейкози неясного походження

ГМЛ і супутні новоутворення
ГМЛ з генетичними аномаліями, що повторюються (необхідно $\geq 10\%$ бластів у КМ або ПК)^a
<ul style="list-style-type: none"> ГПЛ з t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA^b ГМЛ з t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 ГМЛ з inv(16)(p13.1q22) або t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 ГМЛ з t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLL3::KMT2A^c ГМЛ з t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214 ГМЛ з inv(3)(q21.3q26.2) або t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV1)^d ГМЛ з іншими рідкісними рецидивуючими транслокаціями^e ГМЛ з мутацією NPM1(ГМЛ з мутацією bZIP CEBPA всередині рамки^f ГМЛ з t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL^a
ГМЛ з визначеними категоріями (якщо $\geq 20\%$ бластів у КМ або ПК) або МДС/ГМЛ (якщо 10-19% бластів у КМ або ПК)
<ul style="list-style-type: none"> ГМЛ з мутацією TP53^g ГМЛ з мутаціями генів, пов'язаних з мієлодисплазією Визначається мутаціями в генах ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 або ZRSR2 ГМЛ з цитогенетичними порушеннями, пов'язаними з мієлодисплазією^h ГМЛ без додаткових уточнень (БДУ)
Мієлоїдна саркома
Мієлоїдні проліферації, пов'язані з синдромом Дауна
<ul style="list-style-type: none"> Транзиторний аномальний мієлопоез, пов'язаний із синдромом Дауна Мієлоїдний лейкоз, пов'язаний із синдромом Дауна
Бластна пухлина з плазмоцитоїдних дендритних клітин
Гострі лейкози неясного походження
<ul style="list-style-type: none"> Гострий недиференційований лейкоз ГЛЗФ з t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 ГЛЗФ з перебудовою t(v;11q23.3)/KMT2A ГЛЗФ, В/мієлоїдний, без додаткових уточнень ГЛЗФ, Т/мієлоїдний, без додаткових уточнень

Діагностичні класифікатори ⁱ
Пов'язані з терапією ^j
• Попередня хіміотерапія, променева терапія, імунні втручання
Прогресування від МДС
• МДС повинен бути підтверджений стандартною діагностикою та >3 місяців до встановлення діагнозу ГМЛ
Прогресування від МДС/МПН (вказати тип)
• МДС/МПН повинні бути підтверджені за допомогою стандартної діагностики та >3 місяців до встановлення діагнозу ГМЛ
Схильність на рівні зародкової лінії (вказати тип)

Примітки:

ГПЛ - гострий промієлоцитарний лейкоз; КМ - кістковий мозок; МДС - мієлодиспластичний синдром; ГЛЗФ - гострий лейкоз змішаного фенотипу; МПН - мієлопроліферативне новоутворення; ПК - периферична кров.

^a Необхідна кількість бластних клітин кісткового мозку або периферичної крові $\geq 10\%$, за винятком ГМЛ з $t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1$, для якого необхідна кількість бластних клітин КМ або ПК $\geq 20\%$ у зв'язку з тим, що він перетинається з прогресуванням хронічного мієлоїдного лейкозу, $BCR::ABL1$ -позитивної.

^b Щодо інших транслокацій, що повторюються, пов'язані з *RARA*, слід повідомляти відповідно: наприклад, ГПЛ з $t(1;17)(q42.3;q21.2)/IRF2BP2::RARA$; ГПЛ з $t(5;17)(q35.1;q21.2)/NPM1::RARA$; ГПЛ з $t(11;17)(q23.2;q21.2)/ZBTB16::RARA$; ГПЛ з шифром $inv(17)$ або $del(17)(q21.2q21.2)/STAT5B::RARA$; $STAT3::RARA$; інші гени, що рідко перебудовуються з *RARA*: *TBL1XR1* (3q26.3); *FIP1L1* (4q12); *BCOR* (Xp11.4)

^c Щодо інших транслокацій, що повторюються, за участю *KMT2A* слід повідомляти відповідно: наприклад, ГМЛ з $t(4;11)(q21.3;q23.3)/AFF1::KMT2A$; ГМЛ з $t(6;11)(q27;q23.3)/AFDN::KMT2A$; ГМЛ з $t(10;11)(p12.3;q23.3)/MLLT10::KMT2A$; ГМЛ з $t(10;11)(q21.3;q23.3)/TET1::KMT2A$; ГМЛ з $t(11;19)(q23.3;p13.1)/KMT2A::ELL$; ГМЛ з $t(11;19)(q23.3;p13.3)/KMT2A::MLLT1$

^d Щодо інших транслокацій, що повторюються, що включають *MECOM*, слід повідомляти відповідно: наприклад, ГМЛ з $t(2;3)(p11~23;q26.2)/MECOM::?$; ГМЛ з $t(3;8)(q26.2;q24.2)/MYC$, *MECOM*; ГМЛ з $t(3;12)(q26.2;p13.2)/ETV6::MECOM$; ГМЛ з $t(3;21)(q26.2;q22.1)/MECOM::RUNX1$

^e Щодо інших рідкісних транслокацій, що повторюються: ГМЛ з $t(1;3)(p36.3;q21.3)/PRDM16::RPN1$; ГМЛ (мегакариобластний) з $t(1;22)(p13.3;q13.1)/RBM15::MRTF1$; ГМЛ з $t(3;5)(q25.3;q35.1)/NPM1::MLF1$; ГМЛ з $t(5;11)(q35.2;p15.4)/NUP98::NSD1$; ГМЛ з $t(7;12)(q36.3;p13.2)/ETV6::MNX1$; ГМЛ з $t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP$; ГМЛ з $t(10;11)(p12.3;q14.2)/PICALM::MLLT10$; ГМЛ з $t(11;12)(p15.4;p13.3)/NUP98::KMD5A$; ГМЛ з *NUP98* та іншими партнерами; ГМЛ з $t(16;21)(p11.2;q22.2)/FUS::ERG$; ГМЛ з $t(16;21)(q24.3;q22.1)/RUNX1::CBFA2T3$; ГМЛ з $inv(16)(p13.3q24.3)/CBFA2T3::GLIS2$

^f ГМЛ з мутацією всередині рамки в домені bZIP гена *CEBPA*, моноалельною або біалельною.

^g Наявність патогенної соматичної мутації *TP53* (при варіантній алельній фракції не менше 10%, з втратою або без втрати алелі *TP53* дикого типу) визначає одиницю ГМЛ з мутацією *TP53*.

^h Цитогенетичні аномалії, достатні для встановлення діагнозу ГМЛ з цитогенетичними аномаліями, пов'язаними з МДС, та відсутністю інших категорій захворювань, що визначають ГМЛ.

○ Складний каріотип: ≥ 3 непов'язаних хромосомних аномалій за відсутності інших класоутворюючих генетичних аномалій, що повторюються; виключає гіперплоїдні каріотипи з трьома або більше трисоміями (або полісоміями) без структурних аномалій.

○ Незбалансовані клональні аномалії: $del(5q)/t(5q)/add(5q)$; $-7/del(7q)$; $+8$; $del(12p)/t(12p)/(add(12p))$; $i(17q)$, $-17/add(17p)$ або $del(17p)$; $del(20q)$; ta /або $idic(X)(q13)$

ⁱ Приклади: ГМЛ з цитогенетичною аномалією, пов'язаною з мієлодисплазією, пов'язаний з терапією; ГМЛ з мутацією гена, пов'язаною з мієлодисплазією, попередній мієлодиспластичний синдром; ГМЛ з мутацією гена, пов'язаною з мієлодисплазією, мутація зародкової лінії *RUNX1*.

^j Попередня терапія немієлоїдних новоутворень.

Додаток 3
до Стандарту медичної допомоги
«Гострий мієлоїдний лейкоз»
(підпункт 2 пункту 3 розділу II)

Оцінка стану пацієнта за шкалами Карновського та ECOG

Індекс Карновського	Активність %	Шкала ECOG-BOOЗ	Оцінка
Стан нормальний, скарг немає	100	Нормальна активність	–
Здатен до нормальної діяльності, незначні симптоми або ознаки захворювання	90	Є симптоми захворювання, але ближче до нормального стану	1
Нормальна активність з зусиллям	80		
Обслуговує себе самостійно, не здатен до нормальної діяльності або активної роботи	70	Більше 50 % денного часу проводить не в ліжку, але іноді потребує відпочинку	2
Часом потребує допомоги, але здатен самостійно задовольняти більшу частину своїх потреб	60		
Потребує значної допомоги та медичного обслуговування	50	Потребує знаходження в ліжку більше 50 % денного часу	3
Інвалід, потребує спеціальної допомоги, в т.ч. медичної	40		
Тяжка інвалідність, показана госпіталізація, але смерть не передбачається	30	Не здатен себе обслуговувати, прикутий до ліжка	4
Тяжкий пацієнт. Необхідне активне лікування та госпіталізація	20		
Пацієнт помирає	0		

Тести/процедури для встановлення діагнозу ГМЛ

Аналізи для встановлення діагнозу	
Загальний та розгорнутий аналіз крові ^a	
Аспірат кісткового мозку ^b	
Трепанобіопсія кісткового мозку ^c	
Імунофенотипування методом проточної цитофлуориметрії (див. Додаток 5)	
Генетичні аналізи	Результати бажано отримати протягом
Цитогенетика ^d	<ul style="list-style-type: none"> • 5-7 днів
Скринінг генних мутацій, необхідний для встановлення діагнозу та визначення дієвих терапевтичних мішеней ^e <ul style="list-style-type: none"> • <i>FLT3</i>,^f <i>IDH1</i>, <i>IDH2</i> • <i>NPM1</i> • <i>CEBPA</i>,^g <i>DDX41</i>, <i>TP53</i>; <i>ASXL1</i>, <i>BCOR</i>, <i>EZH2</i>, <i>RUNX1</i>, <i>SF3B1</i>, 	<ul style="list-style-type: none"> • 3-5 днів • 3-5 днів • 1-й цикл
Скринінг на генні перебудови ^h <ul style="list-style-type: none"> • Перебудови <i>PML::RARA</i>, <i>CBFB::MYH11</i>, <i>RUNX1::RUNX1T1</i>, <i>KMT2A</i>, <i>BCR::ABL1</i>, інші гени злиття (за наявності) 	<ul style="list-style-type: none"> • 3-5 днів
Додаткові гени, рекомендовані для дослідження під час діагностики ⁱ <ul style="list-style-type: none"> • <i>ANKRD26</i>, <i>BCORL1</i>, <i>BRAF</i>, <i>CBL</i>, <i>CSF3R</i>, <i>DNMT3A</i>, <i>ETV6</i>, <i>GATA2</i>, <i>JAK2</i>, <i>KIT</i>, <i>KRAS</i>, <i>NRAS</i>, <i>NF1</i>, <i>PHF6</i>, <i>PPM1D</i>, <i>PTPN11</i>, <i>RAD21</i>, <i>SETBP1</i>, <i>TET2</i>, <i>WT1</i> 	
Історія хвороби	
Демографічні дані та історія хвороби ^j	
Детальний сімейний анамнез ^k	
Кровотечі в анамнезі пацієнта ^l	
Аналіз супутніх захворювань	
Додаткові тести та процедури	
Повне медичне обстеження ^m	
Загальний стан (оцінка ECOG/BOOЗ)	
Геріатрична оцінка ⁿ (за бажанням)	
Біохімічний аналіз крові, коагулограма ^o	
Гепатити А, В, С; тестування на ВІЛ-1; CMV, EBV, HSV, VZV	
Сироватковий тест на вагітність ^p	
Оцінка придатності до аlogenної ТГСК (в т.ч. HLA-типування) ^q	

Рентгенографія органів грудної клітки, електрокардіограма у 12 відведеннях, ехокардіографія або MUGA (за показаннями)
КТ органів грудної клітки (за показаннями) ^f
Люмбальна пункція (за показаннями) ^g
Інформація щодо криоконсервації ооцитів та сперматозоїдів ^h

Примітки: CMV - цитомегаловірус; EBV - вірус Епштейна-Барра; ECOG - Східна кооперативна онкологічна група; ТГСК - трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин; HSV - вірус простого герпесу; MUGA – радіоізотопна вентрикулографія; VZV - вірус вітряної віспи; ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я.

^a 200 ядровмісних клітин у мазках крові повинні бути нараховані.

^b 500 ядровмісних клітин у мазках кісткового мозку повинні бути нараховані. Мієлобласти, монобласти і мегакаріобласти включаються до підрахунку бластів. Монобласти і промоноцити, але не аномальні моноцити, вважаються бластними еквівалентами при ГМЛ з моноцитарним або мієломоноцитарним диференціюванням.

^c У пацієнтів із сухим пунктатом (*punctio sicca*); при підозрі на сухий пунктат слід виконати мазки-відбитки з трепанобіопсії.

^d Для визначення нормального каріотипу необхідно щонайменше 20 метафаз кісткового мозку, а для опису аномального каріотипу рекомендується щонайменше 20 метафаз. Нормальний та аномальний каріотипи можуть бути діагностовані за зразками крові з циркулюючими бластами.

У разі відсутності аналізованих метафаз флуоресцентна гібридизація *in-situ* є альтернативним методом виявлення генетичних аномалій, таких як злиття генів *RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11*, *KMT2A* та *MESOM*, або хромосомних аномалій, пов'язаних з мієлодисплазією, наприклад, втрата матеріалу хромосом 5q, 7q або 17p.

^e Скринінг генних мутацій є сферою досліджень, що розвивається; скринінг окремих генів все частіше замінюється діагностикою генних панелей.

^f *FLT3*: скринінг мутацій повинен включати аналіз внутрішніх тандемних дуплікацій (ITD) та мутацій домену тирозинкінази (TKD). Довші *FLT3*-ITD можуть бути пропущені при секвенуванні наступного покоління, тому ми рекомендуємо продовжувати використовувати капілярний електрофорез.

^g У звіті слід вказати тип мутації: тільки мутації всередині рамки, що зачіпають область базової лейцинової блискавки (*bZIP*) *CEBPA*, незалежно від того, чи відбуваються вони у вигляді моноалельних або біалельних мутацій, були пов'язані зі сприятливим результатом.

^h Скринінг на генні перебудови слід проводити, якщо необхідна швидка інформація для рекомендації відповідної терапії, якщо морфологія хромосом низької якості, або якщо є типова морфологія, але підозра на цитогенетичну аномалію відсутня.

ⁱ Результати дослідження цих генів не є обов'язковими для встановлення діагнозу або для визначення ефективних терапевтичних мішеней, скоріше вони можуть бути використані для подальшого моніторингу захворювання за допомогою методів секвенування наступного покоління (за винятком мутацій, що відповідають передзлякісному клональному гемопоезу, наприклад, *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*); хоча ці методи все ще перебувають на стадії дослідження, ця галузь швидко розвивається.

^j Включаючи расову або етнічну приналежність, попередній вплив токсичних агентів, попередні злякісні захворювання, терапію попередніх злякісних захворювань, інформацію про куріння.

^k Ретельний сімейний анамнез необхідний для виявлення потенційних мієлоїдних новоутворень із схильністю на рівні зародкової лінії.

^l Епізоди кровотеч в анамнезі можуть інформувати про випадки мієлоїдних новоутворень зі схильністю на рівні зародкової лінії та попередньо існуючими тромбоцитарними порушеннями.

^m Особливу увагу слід звернути на шкірні прояви (симптоми кровоточивості, лейкоз шкіри, синдром Світа), гіперплазію ясен, лімфаденопатію, збільшення яєчок, ознаки інфекції (наприклад, легеневої,

періанальної, ротової/зубної); симптоми ураження ЦНС; ознаки відхилень, пов'язаних із синдромами схильності на рівні зародкової лінії (див. Таблицю 2).

ⁿ Тести на об'єктивно виміряні фізичні та когнітивні функції особливо корисні в контексті досліджень.

^o Біохімічний аналіз крові: глюкоза, натрій, калій, кальцій, креатинін, аспаратамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), лужна фосфатаза, лактатдегідрогеназа (ЛДГ), білірубін, сечовина, загальний білок, сечова кислота, загальний холестерин, загальні тригліцериди, креатинінфосфокіназа (КФК).

Особливу увагу слід приділяти синдрому лізису пухлини.

Коагуляційні тести: протромбіновий час (ПЧ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) за показаннями, активований частковий тромбопластиновий час (аЧТЧ).

^p У жінок дітородного віку.

^q У пацієнтів, яким показана алогенна ТГСК, слід провести HLA-типсування та тестування на CMV. У пацієнтів, яким, ймовірно, показана алогенна ТГСК, при встановленні діагнозу також важливо розпочати пошук брата або сестри або добровільного донора, не пов'язаного родинними зв'язками.

^r У випадку підозри на легеневу інфекцію.

^s Необхідна у пацієнтів з клінічними симптомами, що вказують на ураження ЦНС; пацієнта слід обстежити з використанням методів візуалізації на предмет внутрішньочерепної кровотечі, лептоменінгеального захворювання та пухлини; люмбальна пункція вважається необов'язковою в інших випадках (наприклад, при високій кількості лейкоцитів).

^t Кріоконсервація проводиться відповідно до бажання пацієнта.

^u Попереднє дослідження лейкозного кісткового мозку та крові; бажано також нормальних тканин (наприклад, біопсія шкіри, обрізки нігтів).

**Експресія клітинно-поверхневих та цитоплазматичних маркерів для діагностики
ГМЛ та ГЛЗФ**

Діагностика ГМЛ	
Маркер прекурсорів	CD34, CD117, HLA-DR
Мієлоїдні маркери	Цитоплазматичні MPO, CD33, CD13
Маркери дозрівання мієлоїдів	CD11b, CD15, CD64, CD65
Моноцитарні маркери	CD14, CD36, CD64, CD4, CD38, CD11c
Мегакаріоцитарні маркери	CD41 (глікопротеїн Пб/Ша), CD61 (глікопротеїн Ша), CD36
Еритроїдні маркери	CD235a (глікофорин А), CD71, CD36
Діагностика ГЛЗФ	
Мієлоїдна лінія	MPO (проточна цитометрія, імуногістохімія або цитохімія), або моноцитарна диференціація (щонайменше 2 з наступних: цитохімія неспецифічних естераз, CD11c, CD14, CD64, лізоцим), або щонайменше два мієлоїдні маркери, тобто CD177, CD33, CD13
T-лінія	Сильні цитоплазматичні CD3 (з антитілами до епсилонового ланцюга CD3) або поверхневі CD3
B-лінія^g	Сильні CD19 з принаймні одним з наступних сильних: цитоплазматичні CD79a, cCD22 або CD10, або слабкі CD19 з принаймні двома з наведених нижче сильних: CD79a, cCD22 або CD10
Основні маркери ВЗХ	
	CD34, CD117, CD45, CD33, CD13, CD56, CD7, HLA-DR Якщо моноцитарні: CD64, CD11b, CD4 (додатково)

ГЛЗФ - гострий лейкоз змішаного фенотипу; MPO - мієлопероксидаза; ВЗХ - вимірні залишкова хвороба.

Класифікація ризику Європейської мережі лейкемії (ELN) 2022 року за генетичними факторами під час первинної діагностики^a

Категорія	Генетична аномалія ризику ^b
Низький	<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22.1)/<i>RUNX1::RUNX1T1</i>^{b,c} inv(16)(p13.1q22) або t(16;16)(p13.1;q22)/<i>CBFB::MYH11</i>^{b,c} Мутація <i>NPM1</i>^{b,d} без <i>FLT3-ITD</i> bZIP мутації в середині рамки <i>CEBPA</i>^e bZIP внутрішньокадрова мутація <i>CEBPA</i>^e
Проміжний	<ul style="list-style-type: none"> Мутація <i>NPM1</i>^{b,d} з <i>FLT3-ITD</i> <i>NPM1</i> дикого типу з <i>FLT3-ITD</i> t(9;11)(p21.3;q23.3)/<i>MLLT3::KMT2A</i>^{b,f} Цитогенетичні та/або молекулярні аномалії, не класифіковані як сприятливі або несприятливі
Високий	<ul style="list-style-type: none"> t(6;9)(p23;q34.1)/<i>DEK::NUP214</i> t(v;11q23.3)/<i>KMT2A</i>-перебудова^g t(9;22)(q34.1;q11.2)/<i>BCR::ABL1</i> t(8;16)(p11;p13)/<i>KAT6A::CREBBP</i> inv(3)(q21.3q26.2) або t(3;3)(q21.3;q26.2)/<i>GATA2, MECOM(EV11)</i> t(3q26.2;v)/<i>MECOM(EV11)</i>-перебудова -5 або del(5q); -7; -17/abn(17p) Складний каріотип,^h моносомний каріотипⁱ Мутації <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1</i> або <i>ZRSR2</i>^j Мутація <i>TP53</i>^k

^a Частоти, частота відповіді та показники результатів повинні бути представлені за категоріями ризику та, за наявності достатньої кількості даних, за конкретними зазначеними генетичними ураженнями.

^b В основному базується на результатах, що спостерігаються у пацієнтів, які отримують інтенсивне лікування. Початковий розподіл ризику може змінюватися протягом курсу лікування на основі результатів аналізів ВЗХ.

^c Одночасна мутація генів *KIT* та/або *FLT3* не змінює категорію ризику.

^d ГМЛ з мутацією *NPM1* та цитогенетичними аномаліями несприятливого ризику відносяться до категорії несприятливого ризику.

^e Лише мутації всередині рамки, що зачіпають область базової лейцинової блискавки (bZIP) *CEBPA*, незалежно від того, чи виникають вони у вигляді моноалельних або біалельних мутацій, були пов'язані зі сприятливим результатом.

^f Наявність t(9;11)(p21.3;q23.3) має перевагу над рідкісними одночасними мутаціями генів несприятливого ризику.

^g За винятком часткового тандемного дублювання (PTD) *KMT2A*.

^h Складний каріотип: ≥ 3 неспоріднених хромосомних аномалій, за відсутності інших класоутворюючих рецидивуючих генетичних аномалій; виключає гіперплоїдний каріотип з трьома або більше трисоміями (або полісоміями) без структурних аномалій.

ⁱ Моносомний каріотип: наявність двох або більше чітко виражених моносомій (виключаючи втрату X або Y), або одна єдина аутосомна моносомія в поєднанні з принаймні однією структурною хромосомною аномалією (виключаючи ГМЛ з фактором зв'язування з ядром).

^j Наразі ці маркери не слід використовувати, як несприятливі прогностичні маркери, якщо вони співіснують з підтипами ГМЛ зі сприятливим ризиком.

^k Мутація *TP53* при фракції алелей варіанта не менше 10%, незалежно від алельного статусу *TP53* (моно- або біалельна мутація); мутації *TP53* достовірно асоціюються з ГМЛ зі складним та моносомальним каріотипом.

Класифікація генетичних ризиків на етапі діагностики ELN 2022 року.

ГМЛ низького ризику.

ГМЛ з мутацією всередині рамки, що впливають на основний регіон лейцинової блискавки (bZIP) *CEBPA*, незалежно від того, чи є вони біалельними або моноалельними.

ГМЛ проміжного ризику.

ГМЛ з *FLT3-ITD*, незалежно від співвідношення алелей або супутньої наявності мутації *NPM1*. Це пов'язано з стандартизацією аналізу для визначення співвідношення алелей *FLT3-ITD*, модифікуючим впливом терапії на основі мідостаурину на *FLT3-ITD* без мутації *NPM1*, та зростаючою роллю ВЗХ у прийнятті рішень щодо лікування.

ГМЛ високого ризику.

1) ГМЛ з мутаціями генів, пов'язаними з мієлодисплазією після перенесеного гематологічного захворювання, деякі варіанти *de novo* ГМЛ навіть за відсутності пов'язаних з мієлодисплазією цитогенетичних аномалій. Окрім патологічних змін генів *ASXL1* та/або *RUNX1*, з мієлодисплазією пов'язані мутації принаймні в одному з генів *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1* або *ZRSR2*.

2) ГМЛ з наявністю мутації *NPM1*.

3) ГМЛ з цитогенетичними аномаліями, що повторюються, у тому числі *t(3q26.2;v)* за участю гена *MECOM* або *t(8;16)(p11;p13)*, пов'язані зі злиттям генів *KAT6A::CREBBP*.

ГМЛ з гіпердиплоїдними каріотипами з множинними трисоміями (або полісоміями) більше не розглядаються, як складні каріотипи і як групи несприятливого ризику.

Застосування таргетних інгібіторів може вплинути на прогноз результату ГМЛ з мутацією *IDH1/IDH2*, на сьогодні ще немає підстав для їх віднесення до окремої прогностичної групи ELN.

Примітка. Класифікація ELN ризику ГМЛ була розроблена на основі даних щодо пацієнтів, які отримують інтенсивне лікування, і може потребувати модифікації для пацієнтів, які отримують менш інтенсивну терапію.

Методи виявлення ВЗХ при ГМЛ

	Метод	Ціль	Чутливість	Застосовується у % ГМЛ	Необхідний час	Обмеження/ Проблеми
Прийнятий	Багатопараметрична проточна цитофлуориметрія (БПЦ)	ЛАІФ або DfN	від 10^{-3} до 10^{-4}	85-90	2	Менш чутливий, більш суб'єктивний аналіз
Прийнятий	Кількісна ПЛР у реальному часі (РЧ-кПЛР)	Надійні дані: <i>NPM1</i> , <i>CBFB::MYH11</i> , <i>RUNX1::RUNX1T1</i> Менш валідована: <i>KMT2A::MLL3</i> , <i>DEK::NUP214</i> , <i>BCR::ABL1</i> , <i>WT1</i>	від 10^{-4} до 10^{-5}	40-50 ^a	3-5	Обмежене застосування

Примітки: DfN - відмінний від норми; ЛАІФ - лейкоз-асоційовані імунофенотипи.

^a Рідше у хворих на ГМЛ літнього віку.

^b Поріг БПЦ-ВЗХ для окремих мутацій не визначений; БПЦ-ВЗХ позитивність попередньо визначена як 0,1% частота варіанту алеля, за винятком мутацій, пов'язаних з клональним гемопоезом та мутацій зародкової лінії.

^c Виключені загальні мутації генів, що відповідають передзлужкісному клональному кровотворенню, такі як *DNMT3A*, *TET2* і *AXSL1*; необхідні подальші дослідження, щоб визначити, які мутації дійсно вказують на залишковий ГМЛ, а не на клональний гемопоез.

Додаток 8
до Стандарту медичної допомоги
«Гострий мієлоїдний лейкоз»
(пункт 2 розділу III)

Критерії відповіді при ГМЛ

Категорія	Визначення	Коментар
Відповідь		
Повна ремісія (ПР) ^{a,b,c}	Бласти кісткового мозку <5%; відсутність циркулюючих бластів або бластів зі стрижнями Ауера; відсутність екстрамедулярного захворювання; ANC $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ (1000/мкл); число тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ (100 000/мкл).	
ПР з частковим гематологічним відновленням (ПРГ) ^{a,b,c}	ANC $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ (500/мкл) і кількість тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ (50 000/мкл), в іншому випадку всі інші критерії ПР виконані.	Якщо використовується ПРГ, до ПРН слід включати лише пацієнтів, які не відповідають визначенню ПРГ
ПР з неповним гематологічним відновленням (ПРН) ^{a,b,c}	Всі критерії ПР за винятком залишкової нейтропенії $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ (1000/мкл) або тромбоцитопенії $< 100 \times 10^9/\text{л}$ (100 000/мкл).	
Стан без морфологічних ознак лейкозу (СМОЛ)	Бласти кісткового мозку <5%; відсутність бластів зі стрижнями Ауера; відсутність циркулюючих бластів; відсутність екстрамедулярного захворювання; гематологічне відновлення не потрібне.	КМ не повинен бути просто «апластичним»; повинні бути присутні спікули кісткового мозку; в аспіраті повинно бути не менше 200 клітин, або целюлярність повинна становити не менше 10% в біоптаті. В основному використовується в контексті 1-2 фази клінічних досліджень
Часткова ремісія (ЧР)	Усі гематологічні критерії ПР; зниження відсотка бластів КМ до 5% до 25%; зниження відсотка бластів КМ до лікування щонайменше на 50%.	В основному використовується в контексті 1-2 фази клінічних досліджень
Відсутність відповіді	Пацієнти, які можуть бути оцінені на предмет відповіді, але не відповідають критеріям ПР, ПРГ, ПРН, СМОЛ або ЧР, класифікуються як такі, що не мають відповіді до встановленого терміну відповіді. Пацієнти, які не досягли відповіді до визначеного терміну, визначаються як такі, що мають рефрактерне захворювання.	
Неможливо оцінити відповідь	Пацієнти, у яких неможливо оцінити відповідь, включатимуть пацієнтів, у яких відсутня адекватна оцінка відповіді КМ. До цієї категорії будуть віднесені пацієнти з ранньою смертю, відмовою від лікування до оцінки відповіді або технічно неоптимальним зразком КМ, що унеможливило проведення оцінки.	
Відповідь (якщо включає оцінку ВЗХ)^d		
ПР, ПРГ або ПРН без ВЗХ ^c (ПР _{ВЗХ-} , ПРГ _{ВЗХ-} або ПРН _{ВЗХ-})	ПР, ПРГ або ПРН з ВЗХ нижче визначеного порогу для генетичного маркера методом кПІЛР або БПЦ. Відповідь без ВЗХ повинна бути підтверджена наступною оцінкою з інтервалом не менше 4 тижнів. Датою відповіді без ВЗХ вважається перша дата, у яку ВЗХ була нижче визначеного порогу. Відповідь з виявленням ВЗХ на низькому рівні	Чутливість варіюється залежно від досліджуваного маркера та використаного методу; тому слід повідомляти щодо використаного тесту, джерела тканини та мінімальної чутливості аналізу

	(PR_{V3X-LL}) включається до цієї категорії ПР, ПРг або ПРн без ВЗХ. У даний час PR_{V3X-LL} визначається тільки для ГМЛ з мутацією <i>NPM1</i> та СВФ-ГМЛ.	для оцінки; аналізи слід проводити в спеціалізованих лабораторіях (централізована діагностика).
Неефективність терапії		
Рефрактерне захворювання	Відсутність ПР, ПРг або ПРн у термін відповіді, тобто після 2 курсів інтенсивного індукційного лікування або визначеного терміну, наприклад, через 180 днів після початку менш інтенсивної терапії.	Пацієнтам, які не відповідають на перший цикл 7+3, слід розглянути можливість застосування схеми, що містить вищі дози цитарабіну.
Рецидив захворювання (після ПР, ПРг або ПРн)	Бластів у кістковому мозку $\geq 5\%$; або повторна поява бластів у крові щонайменше у 2 зразках периферичної крові з інтервалом не менше одного тижня; або розвиток екстрамедулярного захворювання.	
Неефективність терапії (якщо включає оцінку ВЗХ)		
Рецидив ВЗХ (після ПР, ПРг або ПРн без ВЗХ)	1. Конверсія з ВЗХ негативного на ВЗХ позитивний, незалежно від методу, або 2. Збільшення кількості копій ВЗХ $\geq 1 \log_{10}$ між будь-якими двома позитивними зразками у пацієнтів з PR_{V3X-LL} , $PR_{G_{V3X-LL}}$ або $PR_{H_{V3X-LL}}$ методом кПЛР Результат 1. або 2. повинен бути швидко підтверджений у другому посліп зразку з одного і того ж джерела тканини.	Необхідно повідомляти метод дослідження, чутливість аналізу та значення відсікання незалежно від методу; аналізи слід проводити в спеціалізованих лабораторіях (централізована діагностика).

ANC - абсолютне число нейтрофілів; СВФ - фактор зв'язування з ядром; БПЦ - багатопараметрична проточна цитометрія; ВЗХ - вимірна залишкова хвороба; СНП - секвенування наступного покоління; кПЛР - кількісна полімеразна ланцюгова реакція; VAF - частота варіантних алелів.

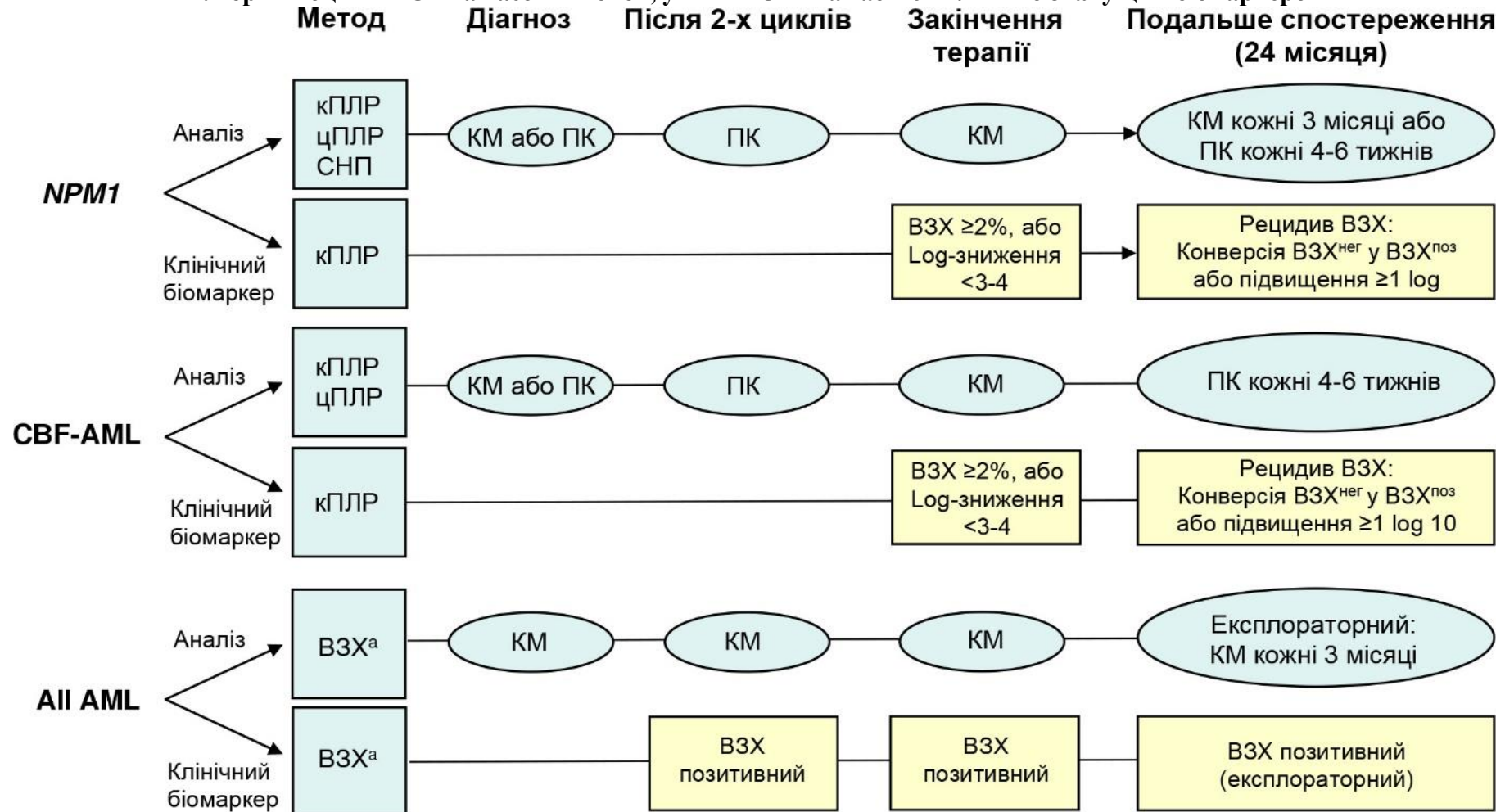
^a Для визнання потенціалу подальшого покращення показників крові після мієлосупресивної терапії визначення відповіді для пацієнтів з кліренсом бластів кісткового мозку ($< 5\%$) можуть бути скориговані, щоб відобразити найкращу гематологічну відповідь, досягнуту до початку наступного циклу лікування. У звітах про аспірацію, які включають СМОЛ, ПРг або ПРн, слід зазначити, що результати аналізу крові після трансплантації можуть змінити остаточне визначення відповіді. Пацієнти не повинні отримувати G-CSF або переливання тромбоцитів протягом 7 днів до визначення гематологічної відповіді.

^b У пацієнтів з ПР, ПРг або ПРн наявність низького відсотка циркулюючих бластів у крові може свідчити про регенерацію кісткового мозку і не повинна інтерпретуватися як персистуюча хвороба. У таких випадках бластні клітини зазвичай зникають протягом тижня.

^c Слід зазначити термін відповіді для ПР, ПРг або ПРн, наприклад, після двох циклів інтенсивної терапії; цей термін може бути довшим для неінтенсивних варіантів лікування, наприклад, 180 днів.

^d Позитивність БПЦ-ВЗХ визначається як 0,1% клітин, що експресують CD45, з цільовим імунофенотипом. Позитивність тесту на ВЗХ методом кПЛР визначається як циклічний поріг (Ct) < 40 і є негативною, якщо Ct 40 у 2 з 3 реплікацій. При ГМЛ з мутацією *NPM1* та СВФ-ГМЛ ПР з молекулярною ВЗХ, що виявляється на низькому рівні (PR_{V3X-LL}) визначена як $< 2\%$ визначається як негативна за ВЗХ, оскільки при вимірюванні на кінець консолідаційної терапії, асоціюється з дуже низькою частотою рецидивів.

Алгоритм оцінки ВЗХ та часових точок, у яких ВЗХ вважається клінічно значущим біомаркером



Критерії відповіді та оцінка результатів у пацієнтів з ГМЛ

Критерії ПР, ПРн, часткової ремісії (ЧР) та стану без морфологічних ознак лейкозу (СМОЛ) не змінилися.

ПР з частковим гематологічним відновленням (ПРг) була введена для пацієнтів з морфологічним кліренсом бластних клітин КМ та частковим відновленням як нейтрофілів ($\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ [500/мкл]), так і тромбоцитів ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ [50000/мкл]) і використовувалась лише при оцінці менш інтенсивних методів лікування. В подальшому рекомендується підтвердження ролі ПРг як сурогатного показника виживаності після проведення інтенсивної та менш інтенсивної терапії.

Критерії відповіді з оцінкою ВЗХ. Рекомендації ELN 2017 року включили термін ПР без ВЗХ (ПР_{ВЗХ-}), на сьогодні критерії відповіді включають пацієнтів, які досягають ПРг або ПРн без ВЗХ (ПР_{ГВЗХ-} або ПР_{НВЗХ-}).

Часове вікно для оцінки відповіді. Визначення відповіді для пацієнтів з кліренсом бластних клітин КМ (<5%) може бути скориговано для відображення найкращої гематологічної відповіді, досягнутої до початку наступного циклу лікування. За наявності СМОЛ, ПРг або ПРн, остаточну відповідь визначають після проведення трансплантації КМ.

Відсутність відповіді. Пацієнти, які не відповідають критеріям ПР, ПРг або ПРн, СМОЛ або ЧР, відносяться до категорії «відсутність відповіді».

Неможливо оцінити відповідь. Для точної звітності щодо відповіді необхідно включати усіх зареєстрованих/рандомізованих пацієнтів за принципом наміру лікувати. Пацієнти, у яких неможливо оцінити відповідь, повинні бути включені до знаменника аналізу оцінки відповіді: це пацієнти, у яких ще не проводилася оцінка відповіді; пацієнти з ранньою летальністю, які достроково вибули з дослідження; пацієнти з технічно не оптимальним зразком КМ, що унеможливило проведення оцінки; пацієнти, що померли з аплазією або з невизначених причин.

Окремі варіанти лікування пацієнтів, придатних для проведення інтенсивної хіміотерапії^a

Придатні для проведення інтенсивної хіміотерапії	Індукція	Консолідація^a	Підтримуюча Терапія
ГМЛ з мутацією <i>FLT3</i>	Даунорубіцин 60 мг/м ² в/в дні 1-3; або ідарубіцин 12 мг/м ² в/в дні 1-3; та цитарабін 100-200 мг/м ² /добу в/в дні 1-7; плюс мідостаурин 50 мг кожні 12г ПО дні 8-21 Повторна індукція: або 2-й цикл «7+3», або режим, що містить вищу дозу цитарабіну, кожний плюс мідостаурин, перевага надається останньому у пацієнтів без відповіді на 1-й цикл	3-4 цикли IDAC 1000-1500 мг/м ² в/в (500-1000 мг/м ² , якщо ≥60 років) протягом 3 год. кожні 12 год. дні 1-3; плюс мідостаурин 50 мг кожні 12 год. п/о дні 8-21 (в усіх циклах) ^b	Мідостаурин 50 мг кожні 12 год. п/о дні 1-28, кожні 4 тижні, протягом 12 циклів ^c
Без мутації <i>FLT3</i> ^d	Даунорубіцин 60 мг/м ² в/в дні 1-3, ідарубіцин 12 мг/м ² в/в дні 1-3, або мітоксантрон 12 мг/м ² в/в дні 1-3; та цитарабін 100-200 мг/м ² /добу в/в дні 1-7 Повторна індукція: або 2-й цикл «7+3», або режим, що містить вищу дозу цитарабіну, перевага надається останньому - у пацієнтів без відповіді	3-4 цикли IDAC 1000-1500 мг/м ² в/в (500-1000 мг/м ² , якщо ≥60 років) протягом 3 год кожні 12г дні 1-3	

<i>Інші варіанти^e</i> Гемтузумабу озогаміцин (GO) для лікування CD33- позитивного ГМЛ, сприятливий (або проміжний) цитогенетичний ризик	Даунорубіцин 60 мг/м ² в/в дні 1-3 та цитарабін 100-200 мг/м ² /добу в/в дні 1-7; плюс GO 3 мг/м ² (максимальна доза 5 мг) в/в, день 1, 4, 7. GO також широко застосовується тільки в 1-й день індукції. Повторна індукція (якщо не в ПР/ПРг/ПРн) може бути даунорубіцином 60 мг/м ² в/в дні 1-2 та цитарабіном 1000 мг/м ² в/в (500-1000 мг/м ² , якщо ≥60 років) протягом 3 год. кожні 12 год. дні 1-3 без GO	2-4 цикли IDAC 1000-1500 мг/м ² в/в (500-1000 ≥ 60 років) протягом 3 год. кожні 12 год. дні 1-3. GO 3 мг/м ² може додаватися у день 1 (до 2 циклів). Слід розглядати можливість відміни GO, якщо планується алогенна ТГСК, з метою зниження ризику венооклюзійної хвороби	
Загальні схеми терапії порятунку у пацієнтів, які не відповідають на початкову індукцію, або з рецидивом захворювання, які є кандидатами для проведення інтенсивної терапії			
Гільтеритиніб (ГМЛ з мутацією <i>FLT3</i>)	Гільтеритиніб 120 мг ПО орд дні 1-28, кожні 4 тижні, до прогресування захворювання		
Проміжна доза цитарабіну ^g (з або без антрациклінів)	Цитарабін 1000-1500 мг/м ² в/в протягом 3 год кожні 12 годин, дні 1-3 (500-1000 мг/м ² у пацієнтів ≥60 років); з або без даунорубіцину 60 мг/м ² в/в дні 1-3; ідарубіцин 8-10 мг/м ² в/в дні 3-5; або мітоксантрон 8-10 мг/м ² в/в дні 1-3		
FLAG-IDA ^h	Флударабін 30 мг/м ² в/в дні 2-6; цитарабін 1500-2000 мг/м ² в/в протягом 3 год, починаючи через 4 години після інфузії флударабіну, дні 2-6; ідарубіцин 10 мг/м ² в/в дні 2-4; G-CSF 5 мкг/кг п/ш дні 1-5; додатково G-CSF може вводиться, починаючи з 7 дня після закінчення хіміотерапії, до досягнення числа лейкоцитів >500/мкл Слід розглянути можливість зниження дози у пацієнтів >60 років: флударабін 20 мг/м ² ; цитарабін 500-1000 мг/м ² ; ідарубіцин 8 мг/м ²		
MEC	Мітоксантрон 8 мг/м ² в/в дні 1-5; етопозид 100 мг/м ² в/в дні 1-5; цитарабін 1000 мг/м ² в/в дні 1-5		
CLAG-M	Кладрибін 5 мг/м ² в/в дні 1-5; цитарабін 2000 мг/м ² в/в дні 1-5 (починаючи через 2 год. після інфузії кладрибіну); мітоксантрон 10 мг/м ² в/в дні 1-3; G-CSF 300 мкг п/ш дні 0-5		
Алогенна ТГСК	Слід розглянути можливість трансплантації пацієнтам з первинним рефрактерним захворюванням, пацієнтам з другою ПР (або ПРг, ПРн) або зі значною циторедукцією, але все ще активним захворюванням після проведеної терапії. Слід розглянути можливість повторної трансплантацію за певних умов. Провести раннє HLA-типсування.		

бв/в - безперервне внутрішньовенне введення; IDAC - проміжна доза цитарабіну; в/в - внутрішньовенне введення; ТГСК - трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин; ПО - перорально; орд - один раз на добу; п/ш - підшкірно.

- ^a Результати оцінки ВЗХ слід враховувати при виборі відповідної консолідуючої терапії.
- ^b У дослідженні, яке призвело до реєстрації мідостаурину для лікування ГМЛ з мутацією *FLT3*, цикли консолідації включали високі дози цитарабіну 3000 мг/м², тоді як проміжні рівні доз цитарабіну (1000-1500 мг/м²) на сьогоднішній день частіше застосовуються у терапії ГМЛ.
- ^c Цінність підтримуючої терапії мідостаурином залишається невизначеною.
- ^d Альтернативні активні індукційні схеми першої лінії, які іноді використовуються, включають FLAG-ІДА.
- ^e Дані щодо пацієнтів молодшого віку (<60 років) та при ГМЛ після мієлопроліферативних новоутворень (МПН) відсутні. Не було показано жодної переваги порівняно з індукцією «7+3» у пацієнтів з попереднім МДС з попереднім впливом гіпометилуючого засобу.
- ^f Схеми, що містять більш високі дози цитарабіну, як правило, вважаються найкращим варіантом для пацієнтів, які не відповідають на перший цикл «7+3». Однокомпонентні ІДАС не слід застосовувати у пацієнтів з рецидивом протягом 6 місяців після консолідації більш високими дозами цитарабіну.
- ^g Ідарубіцин може бути замінений мітоксантроном 10 мг/м² в/в день 2-4 (FLAG-МІТО).
-

Окремі варіанти лікування пацієнтів, які непридатні для проведення інтенсивної хіміотерапії^a

Схема	Рекомендоване дозування
Азацитидин або децитабін + венетоклак ^{b,c}	Азацитидин 75 мг/м ² п/ш/в/в дні 1-7 (альтернативно дні 1-5 + дні 8-9) або децитабін 20 мг/м ² в/в дні 1-5; венетоклак - підвищення дози: 100 мг день 1, 200 мг день 2, 400 мг ПО орд дні 3-28 <ul style="list-style-type: none"> • При одночасному застосуванні сильних інгібіторів СYP3A4 слід відкоригувати дозу венетоклаксу: 10 мг у день 1, 20 мг у день 2, 50 мг у день 3, 100 мг (або менше^c) ПО орд з дня 4 • Щодо модифікації дози венетоклаксу та лікування мієлосупресії рекомендації наведені у додатку 13 до цього Стандарту
Низькі дози цитарабін + венетоклак ^{b,c}	Цитарабін 20 мг/м ² п/ш щоденно, день 1-10; венетоклак - підвищення дози: 100 мг день 1, 200 мг день 2, 400 мг день 3, 600 мг дні 4-28 ПО <ul style="list-style-type: none"> • При одночасному застосуванні сильних інгібіторів СYP3A4 слід відкоригувати дозу венетоклаксу: 10 мг у день 1, 20 мг у день 2, 50 мг у день 3, 100 мг (або менше^c) ПО орд з дня 4-28 • Щодо модифікації дози венетоклаксу та лікування мієлосупресії рекомендації наведені у додатку 13 до цього Стандарту
Найкраща симптоматична терапія	Включаючи гідроксисечовину; для пацієнтів, які не можуть переносити будь-яку протилейкемічну терапію, або які не бажають будь-якої терапії
Варіанти терапії порятунку у пацієнтів, які не є кандидатами для проведення інтенсивної терапії	
Гільтеритиніб (ГМЛ з мутацією <i>FLT3</i>) ⁱ	120 мг ПО орд дні 1-28, кожні 4 тижні, до прогресування захворювання

в/в - внутрішньовенно; ПО - перорально; орд - один раз на добу; п/ш - підшкірно

^a Наприклад, критерії, які використовувалися в клінічних дослідженнях для відбору пацієнтів, не придатних для інтенсивної хіміотерапії, були наступними:

- Вік ≥ 75 років - однак це не може бути абсолютним критерієм; наприклад, пацієнти з більш сприятливим перебігом захворювання та без відповідних супутніх захворювань можуть отримати користь від інтенсивної хіміотерапії, або статус за шкалою ECOG >2 ; та/або вікові супутні захворювання, такі як важке захворювання серця (наприклад, застійна серцева недостатність, що потребує лікування, фракція викиду $\leq 50\%$, або хронічна стабільна стенокардія); важке легеневе захворювання (наприклад, дифузійна здатність легень за монооксидом вуглецю, $\leq 65\%$ або об'єм форсованого видиху за 1сек. $\leq 65\%$); кліренс креатиніну <45 мл/хв; печінкове порушення із загальним білірубіном $>1,5$ рази вище верхньої межі норми; будь-яке інше супутнє захворювання, яке лікар оцінює як несумісне з інтенсивною хіміотерапією.

^b Для зниження ризику розвитку синдрому лізису пухлини рекомендується профілактичне застосування лікарських засобів, що знижують рівень сечової кислоти, ретельний електролітний моніторинг та циторедукція лейкоцитів у крові до $<25\ 000$ /мкл або навіть нижче, для пацієнтів з високим бластним навантаженням кісткового мозку, підвищеним рівнем ЛДГ.

Лікування особливих клінічних станів, що викликані побічними діями лікарських засобів

Лікарський засіб	ПЯ, що потребують особливої уваги (частота усіх ступенів)	Способи усунення
Мідостаурин	Подовження інтервалу QT (10%)	Переривання/зменшення дози, заміна лікарських засобів, що подовжують інтервал QT, якщо можливо, в іншому випадку додатковий контроль ЕКГ
Гільтеритиніб	Підвищення рівня трансаміназ (81%) Подовження інтервалу QT (9%) PRES (1%)	Переривання/зменшення дози (якщо ступінь ≥ 3) Переривання/зменшення дози, заміна лікарських засобів, що подовжують інтервал QT, якщо можливо. Припинення лікування
Гемтузумабу озогаміцин	Підвищення рівня трансаміназ (24,5%) ^a Підвищення білірубину (13%) ^a VOX/SOS (2,9-4,6%)	Переривання/зменшення дози
Венетоклакс	Нейтропенія Тромбоцитопенія	Оцінка ранньої відповіді, наприклад, на 14-21 день 1-го циклу, якщо кількість бластів кісткового мозку $< 5\%$, припинення застосування венетоклаксу на період до 14 днів, дочекатися відновлення кількості лейкоцитів до \geq ПРг. Якщо нейтропенія не відновлюється протягом 7 днів після припинення застосування венетоклаксу, додавання G-CSF може прискорити відновлення. Наступні цикли: азациитидин 75 мг/м ² п/ш/в/в дні 1-7 (або день 1-5 + дні 8-9) або децитабін 20 мг/м ² в/в дні 1-5 плюс венетоклакс 400 мг орд, або LDC 20 мг/м ² п/ш дні 1-10 плюс венетоклакс 600 мг орд кожні 4 тижні до прогресування. Уповільнене відновлення кількості лімфоцитів або рецидив нейтропенії/тромбоцитопенії 4 ступеня, пов'язаної з лікуванням, тривалістю ≥ 7 днів потребує скорочення тривалості застосування венетоклаксу (з 28 до 21 або 14 днів, або навіть менше) та/або зменшення дози азациитидину, децитабіну або LDC при важкій гіпоплазії КМ.
	Синдром лізису пухлини	Рекомендується поступове нарощування дози в першому циклі; гідратація, профілактичне застосування лікарських

		засобів, що знижують рівень сечової кислоти, ретельний моніторинг електролітів та зниження лейкоцитів до $<25 \times 10^9/\text{л}$ ($<25\,000/\text{мкл}$).
	Взаємодія з інгібіторами СУРЗА	<ul style="list-style-type: none"> • Помірні інгібітори СУРЗА (наприклад, ципрофлоксацин): зменшити дозу венетоклаксу щонайменше на 50%; фаза нарощування дози: 50 мг у день 1, 100 мг у день 2, 200 мг п/о орд з дня 3. • Потужні інгібітори СУРЗА (наприклад, посаконазол): фаза нарощування: 10 мг у день 1, 20 мг у день 2, 50 мг у день 3, 100 мг (або менше^с)²⁰⁶ орд п/о з дня 4.

ПЯ - побічне явище; LDC - низька доза цитарабіну; PRES - синдром задньої оборотної енцефалопатії; орд - один раз на добу; SmPC - коротка характеристика лікарського засобу; SOS - синусоїдальний обструктивний синдром; BOX - венооклюзійна хвороба.

^a Монотерапія

Симптоматична терапія особливих клінічних станів

- 1) **Гіперлейкоцитоз** (кількість лейкоцитів $>100 \times 10^9/\text{л}$) асоціюється з підвищеною смертністю під час індукції, головним чином через геморагічні явища, синдром лізису пухлини та ризик розвитку синдрому клінічного лейкостазу. Найчастіше застосовується **гідроксисечовина** (до 50-60 мг/кг на добу) для зниження числа лейкоцитів нижче $25 \times 10^9/\text{л}$, особливо перед початком терапії на основі НМА або венетоклаксу.
 - 2) **Синдром клінічного лейкостазу** є невідкладним станом, що вимагає негайного зниження числа лейкоцитів за допомогою гідроксисечовини або планової індукційної терапії, а також обмеження переливання еритроцитів. Доведений позитивний вплив застосування дексаметазону, який може протидіяти ефектам лейкостазу.
 - 3) Лейкоферез можна проводити паралельно з хіміотерапією у пацієнтів з **синдромом лейкостазу**. Проте, сучасні дані не підтверджують ефективність застосування лейкоферезу у безсимптомних пацієнтів з гіперлейкоцитозом.
 - 4) **Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ), синдром лізису пухлини (СЛП) та синдром диференціювання**. ДВЗ може бути виявлено за допомогою бальної системи і спостерігається у 8,5-25% пацієнтів з не-ГМЛ, ще у ~15% також розвивається ДВЗ синдром незабаром після початку хіміотерапії. Особлива увага до СЛП необхідна у пацієнтів з гіперлейкоцитозом або при лікуванні на основі венетоклаксу. Необхідний ретельний моніторинг ознак синдрому диференціювання, таких як незрозуміла лихоманка, набряк легень, збільшення маси тіла, легеневі інфільтрати, гіпоксія та задишка, особливо у пацієнтів, які отримують лікування інгібіторами IDH.
-