

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ диагностики и лечения пациентов с хроническим миелолейкозом

### ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов с заболеванием «хронический миелоидный лейкоз» (далее-ХМЛ) предназначен для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения, имеющих в своем составе гематологические отделения.

2. Возрастная категория: взрослое население.

3. Наименование нозологической формы заболевания (шифр по МКБ-10): хронический миелоидный лейкоз – С92.1;

4. Определение: ХМЛ – злокачественная опухоль из ранних кроветворных предшественников, клональный маркер которой обнаруживается в клетках 3 миелоидных линий, а также в Т- и В-лимфоцитах.

5. Эпидемиология ХМЛ.

Заболеваемость ХМЛ составляет 1-1,5 случая на 100 000 населения в год, оставаясь стабильной на протяжении последних 50 лет. Медиана возраста составляет 50 лет, у детей классический ХМЛ составляет 1-2% от всех лейкозов (у взрослых – около 20%). Заболеваемость несколько выше у мужчин (50-60%), чем у женщин. Единственным известным этиологическим фактором является ионизирующая радиация.

### ГЛАВА 2 СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

6. Для ХМЛ характерно трехфазное течение – хроническая фаза, фаза акселерации и бластный криз; у 50% пациентов хроническая фаза трансформируется непосредственно в бластный криз.

6.1. Более чем у 85% пациентов заболевание выявляется в хронической фазе. Продолжительность хронической фазы варьирует от 3 до 6 лет (медиана 4,2 года). Трансформация хронической фазы в первые 2 года после установления диагноза маловероятна (в последующем ее вероятность составляет 20-25% в год).

6.2. Фаза акселерации характеризуется нарастанием гематологиче-

ских и клинических проявлений заболевания (лейкоцитоза, омоложения лейкоцитарной формулы, органомегалии, симптомов интоксикации), рефрактерности к проводимой терапии.

6.2.1. Критерии ВОЗ для фазы акселерации:

10-19% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге;

≥20% базофильных гранулоцитов в периферической крови;

персистирующая тромбоцитопения ( $<100 \times 10^9/\text{л}$ ), не связанная с терапией;

персистирующий тромбоцитоз ( $>1000 \times 10^9/\text{л}$ ), резистентный к терапии;

спленомегалия и лейкоцитоз, резистентные к терапии;

цитогенетические признаки клональной эволюции.

6.3. Бластный криз имеет клинико-лабораторную картину острого лейкоза с превышением уровня бластов и промиелоцитов в крови или костном мозге более 20 %.

6.3.1. Критерии ВОЗ для бластного криза:

≥20% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге;

экстрамедулярная бластная пролиферация;

выявляемая гистологически бластная инфильтрация костного мозга.

## ГЛАВА 3 ОБСЛЕДОВАНИЕ И КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА

7. Первичный скрининг пациентов с подозрением на ХМЛ по общему и биохимическому анализам крови и клиническому статусу проводят в амбулаторных и стационарных организациях здравоохранения районного, областного и республиканского уровня (по месту первичного обращения пациента).

Верификацию диагноза по общему и биохимическому анализам крови, результатам цитогенетического (Ph хромосома) и молекулярного (BCR – ABL ген) анализов, определение стадии заболевания проводят в амбулаторных и стационарных организациях здравоохранения областного и республиканского уровня, имеющих гематологические кабинеты и отделения.

7.1. Первичными признаками ХМЛ являются нейтрофильный лейкоцитоз с омоложением лейкоцитарной формулы («левый сдвиг» до миелоцитов и единичных бластных клеток) в общем анализе крови в отсутствие причин лейкомоидной реакции миелоидного типа (воспалительного или опухолевого процесса), повышение уровня лактатдегидрогеназы и солей

мочевой кислоты в сыворотке крови. Наличие у пациента указанных признаков требует выполнения на этапе первичного скрининга обследования для исключения воспалительных процессов, а также онкопоиска, с последующей консультацией гематолога.

7.2. В хронической фазе ХМЛ в общем анализе крови нейтрофильный лейкоцитоз (обычно более  $25 \times 10^9$ , часто  $100-300 \times 10^9/\text{л}$  и более), омоложение лейкоцитарной формулы, базофилия, эозинофилия; обычно анемия, уровень тромбоцитов нормальный или повышенный.

7.3. Снижение уровня щелочной фосфатазы нейтрофилов (при отсутствии инфекционных заболеваний).

7.4. Повышение уровня лактатдегидрогеназы и солей мочевой кислоты в сыворотке крови.

7.5. В миелограмме миелоидная гиперплазия костного мозга (бластоз менее 10% в хронической фазе, более 10% в фазе акселерации, более 20% бластов + промиелоцитов в бластном кризе); гистологически – фиброз костного мозга.

7.6. Цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования крови и костного мозга выявляют Ph-хромосому и химерный ген BCR-ABL.

## ГЛАВА 4 ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

8. Обследование и лечение пациентов с ХМЛ проводят преимущественно в амбулаторных условиях.

Показания к госпитализации пациентов с ХМЛ возникают в связи с осложнениями, обусловленными прогрессированием заболевания или лечением (выраженная интоксикация, инфаркт селезенки, проявления лейкостаза на фоне гиперлейкоцитоза, тяжелая анемия, тромбоцитопения с кровоточивостью, глубокая гранулоцитопения, инфекционные осложнения, органная токсичность III-IV степени), а также в связи с необходимостью выполнения сложных лечебных мероприятий (аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в соответствии с клиническим протоколом, полихимиотерапии в фазе бластного криза).

Подбор и оценку эффективности терапии иматинибом, нилотинибом, гидроксикарбамидом, интерфероном альфа, смену терапии при ее непереносимости или неэффективности, отбор и первичное обследование пациентов для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, контроль динамики заболевания проводят в амбулаторных и стационарных организациях здравоохранения областного и республиканского уровней, имеющих гематологические кабинеты и отделения.

Поддерживающую терапию иматинибом, нилотинибом, гидроксикарбамидом, бусульфаном, интерфероном альфа с контролем общего анализа крови в амбулаторных и стационарных организациях здравоохранения районного, областного и республиканского уровня, имеющих гематологические кабинеты и отделения.

Аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток с подбором пар донор–реципиент, предварительным обследованием и посттрансплантационным мониторингом пациентов с количественным определением BCR–ABL гена проводят в Республиканском центре трансплантологии и клеточных биотехнологий.

#### 9. Лечение в хронической фазе заболевания.

9.1. Иматиниб 400 мг в сутки внутрь. При снижении уровня нейтрофильных гранулоцитов периферической крови менее  $1 \times 10^9/\text{л}$  прием лекарственного средства прерывают и возобновляют при восстановлении уровня нейтрофильных гранулоцитов в редуцированной дозе (не менее 300 мг в сутки); перерыв в лечении и редукция дозы лекарственного средства необходима также при снижении уровня тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ . Для коррекции глубокой нейтропении и тяжелой анемии могут применяться лекарственные средства гемопоэтических факторов роста (Г-КСФ, эритропоэтин). При развитии органной токсичности III–IV степени тяжести возникает необходимость в снижении дозы иматиниба (не менее 300 мг в сутки).

#### 10. Критерии эффективности терапии.

##### 10.1. Гематологический ответ:

полная гематологическая ремиссия (далее-ПГР): лейкоциты в общем анализе крови не более  $10 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты – не более  $450 \times 10^9/\text{л}$ , отсутствие в лейкоцитарной формуле незрелых гранулоцитов и менее 5% базофильных гранулоцитов; селезенка не пальпируется.

##### 10.2. Цитогенетический ответ:

полная цитогенетическая ремиссия – отсутствие Ph-позитивных клеток в крови и костном мозге;

частичная цитогенетическая ремиссия (далее-ЧЦР) – наличие 1-35% Ph-позитивных клеток;

большой цитогенетический ответ (далее-БЦО) – достижение полной или частичной цитогенетической ремиссии;

малый цитогенетический ответ (далее-МЦО) – наличие 36-65% Ph-позитивных клеток;

минимальный цитогенетический ответ - наличие 66-95% Ph-позитивных клеток.

##### 10.3. Молекулярный ответ (оценивают по периферической крови):

полный (далее-ПМолО) – химерный ген BCR-ABL не определяется;

большой (далее-БМолО) -  $\leq 0,1\%$  клеток содержат химерный ген BCR-ABL.

#### 11. Контроль эффективности терапии.

Целью терапии является достижение ПГР, полной цитогенетической ремиссии, БМолО и ПМолО.

Контроль эффективности терапии проводят через 3, 6, 12 и 18 месяцев после её начала.

##### 11.1. 3 месяца:

при достижении ПГР продолжают терапию иматинибом в прежних дозах;

при отсутствии ПГР применяют альтернативные варианты терапии (нилотиниб, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, лекарственные средства интерферона альфа).

##### 11.2. 6 месяцев - включает цитогенетическое исследование костного мозга:

при достижении полной цитогенетической ремиссии продолжают терапию иматинибом в прежних дозах;

при достижении ЧЦР или МЦО продолжают терапию в прежних дозах или повышают дозу иматиниба до 600-800 мг/сутки (при сохранении переносимости);

при отсутствии цитогенетической ремиссии или цитогенетическом рецидиве повышают дозу иматиниба до 600-800 мг/сутки либо переходят на nilotinib, либо выполняют аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

##### 11.3. 12 месяцев - включает цитогенетическое исследование костного мозга:

при достижении полной цитогенетической ремиссии продолжают терапию иматинибом в прежних дозах;

при достижении ЧЦР продолжают терапию в прежних дозах или повышают дозу иматиниба до 600-800 мг/сутки (при сохранении переносимости);

при достижении МЦО, отсутствии цитогенетического ответа или цитогенетическом рецидиве повышают дозу иматиниба до 600-800 мг/сутки либо переходят на nilotinib, либо выполняют аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

##### 11.4. 18 месяцев - включает цитогенетическое исследование костного мозга, если не достигнута полная цитогенетическая ремиссия через 12 месяцев от начала лечения:

при достижении полной цитогенетической ремиссии продолжают терапию иматинибом в прежних дозах;

при достижении ЧЦР, МЦО, отсутствии цитогенетического ответа

или цитогенетическом рецидиве повышают дозу иматиниба до 600-800 мг/сутки либо переходят на нилотиниб, либо выполняют аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток;

12. Обследование пациентов в полной цитогенетической ремиссии: количественная оценка экспрессии химерного гена BCR-ABL каждые 3 месяца (с цитогенетическим исследованием костного мозга каждые 12-18 месяцев для обнаружения клональной эволюции);

при обнаружении повышения экспрессии химерного гена BCR-ABL повторяют исследование через 1 месяц;

при значительном повышении экспрессии химерного гена BCR-ABL, свидетельствующем о резистентности к иматинибу, переходят на нилотиниб.

13. Другие лекарственные средства и методы лечения в хронической фазе.

Нилотиниб 400 мг 2 раза в сутки внутрь. Применяют при непереносимости иматиниба либо отсутствии или утрате эффекта терапии.

Гидроксикарбамид применяют в начальной дозе 20-40 мг/кг/сутки внутрь, затем по достижении эффекта в поддерживающей дозе 10-30 мг/кг/сутки внутрь для контроля лейкоцитоза и тромбоцитоза, нормализации общего анализа крови, уменьшения размеров селезенки у пожилых пациентов и при непереносимости иматиниба.

Бусульфан применяют в начальной дозе 60 мкг/кг ( $1,8 \text{ мг/м}^2$ ) в сутки (до 4 мг в сутки), затем в поддерживающей дозе до 0,5-2 мг в сутки внутрь для контроля лейкоцитоза и тромбоцитоза, нормализации общего анализа крови, уменьшения размеров селезенки у пожилых пациентов и при непереносимости иматиниба.

Интерферон альфа применяют в дозе 3 000 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю для контроля уровня лейкоцитоза и тромбоцитоза, нормализации общего анализа крови, уменьшения размеров селезенки у пожилых пациентов и при непереносимости иматиниба.

Аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток применяют в хронической фазе заболевания (оптимально в течение не более 1 года после установления диагноза) у пациентов в возрасте моложе 50 лет при наличии HLA-совместимого родственного донора, а также у пациентов моложе 40 лет при отсутствии родственного и наличии HLA-совместимого неродственного донора. Аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток применяют у первичных пациентов, а также при непереносимости иматиниба, отсутствии либо утрате лечебного эффекта лекарственного средства. Аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток выполняют в соответствии с «Клиническим

протоколом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых с онкологическими и гематологическими заболеваниями»\*.

14. Лечение в фазе акселерации и бластном кризе.

14.1. При установлении диагноза в фазе акселерации или бластном кризе ранее нелеченным пациентам назначают иматиниб в дозе 800 мг в сутки внутрь.

14.2. При развитии фазы акселерации или бластного криза на фоне лечения иматинибом назначают нилотиниб в дозе 400 мг два раза в сутки внутрь.

14.3. При возникновении рецидива после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток назначают иматиниб в дозе 800 мг в сутки либо нилотиниб в дозе 400 мг два раза в сутки внутрь.

14.4. Пациентам с бластным кризом при непереносимости иматиниба или нилотиниба, отсутствии либо утрате их лечебного эффекта назначают полихимиотерапию острых лейкозов в соответствии с вариантом бластного криза (миелобластный или лимфобластный).

14.5. При наличии спленомегалии, резистентной к проведенному медикаментозному лечению рекомендуется проведение курса лучевой терапии на область селезенки.

\* Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5  
января 2010 г. «Об утверждении некоторых клинических про-  
токолов трансплантации органов и тканей человека»