

**ФГУ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ и ИММУНОЛОГИИ
МЗ РФ**

ПРОТОКОЛ ОПЛ 2008

**Лечение промиелоцитарного лейкоза у детей и подростков
комбинацией химиотерапии и (all)транс-ретиноевой
кислоты с включением препаратов триоксида мышьяка**

**Руководитель протокола – д.м.н., проф. Самочатова Елена Владимировна
Ведущий исследователь - д.м.н. Масчан Алексей Александрович
Секретарь исследования - Байдильдина Дина Дамировна**

Москва

Принят 15/11/ 2008

Введение

Методика лечения острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) с использованием полностью ретиноевой кислоты и химиотерапии (антрациклины +/- цитозар) доказала высокую эффективность при умеренной токсичности, что делает бесспорными показания для её применения больным ОПЛ любого возраста (1).

Два главных открытия – клонирование химерного гена, включающего ген промиелоцитарной лейкемии и рецептора ретиноевой кислоты (PML/RAR α), образующие специфическую аберрацию t(15;17), и разработка дифференцировочной терапии полностью транс-ретиноевой кислотой (all-trans retinoic acid – ATRA), а позже триоксидом мышьяка (Arsenic Trioxide – АТО), привели к началу 90-х годов к созданию современной диагностической стратегии и сопряженной с этим терапии ОПЛ. После ряда клинических рандомизированных исследований, включая предложенный в 1993 году Европейский протокол APL-93, отработаны основные принципы использования АТРА в сочетании с курсами цитостатической терапии, показана важность этапа поддерживающей терапии, особенности осложнений и тактики сопроводительной терапии, доказана абсолютная необходимость подтверждения диагноза на цитогенетическом и молекулярном уровне и важность динамического контроля минимальной остаточной болезни (MRD) на основании мониторинга специфического транскрипта в клетках костного мозга при использовании стандартизированной полимеразной цепной реакции (ПЦР) (2).

Диагноз ОПЛ должен быть верифицирован на основании цитогенетического и/или молекулярно-генетического анализа с обнаружением специфической транслокации t(15;17) и/или наличия специфического транскрипта (PML/RAR α).

В Российской Федерации в качестве методики верификации диагноза ОПЛ более распространен молекулярно-биологический анализ, доступный не только специализированным клиникам, но и большинству региональных клиник благодаря возможности референтной диагностики в лабораториях Москвы, Екатеринбурга, С.Петербурга и Минска.

Стандартное цитогенетическое исследование менее доступно, так, из почти 140 пациентов, получавших терапию в рамках мультицентрового исследования, цитогенетическое исследование выполнено менее чем в половине случаев.

Проблему лечения ОПЛ нельзя считать окончательно решенной: нет согласия по стандартам дозовых режимов, как АТРА, так и используемых цитостатиков, тактики применения цитозина-арабинозида и лечения рецидивов, показаний и тактики проведения трансплантации гемопоэтических клеток. В большинстве протоколов применяют высокие суммарные дозы

антрациклинов ($495-650 \text{ мг/м}^2$), что чревато высоким риском отсроченной кардиотоксичности. Доза ATRA оставалась неизменной с 1991г, когда были предложены первые варианты протоколов лечения ОПЛ, и составляет $45 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$. При данном режиме дозирования у 10-15% взрослых пациентов развиваются серьезные осложнения– синдром ретиновой кислоты (СРК). Вероятность развития рецидивов заболевания составляет до 15%.

В России в 1993 году в НИИ детской гематологии (Москва) на основании Европейских APL91 и 93 был предложен протокол лечения ОПЛ у детей и подростков (1-18 лет, иногда и старше) - ОПЛ 93[3]. В 1998г. протокол был скорректирован добавлением ATRA в поддерживающей терапии (протокол ОПЛ 93-98). [4]. У большинства больных диагноз был подтвержден на основании цитогенетического или молекулярно-генетического исследования, с 2000 года для многих российских клиник проводится молекулярный мониторинг транскрипта в клетках костного мозга на биочипе, разработанном в НИИ молекулярной биологии им. В.А. Энгельгарта. Протокол подробно описан в публикациях [3,4].

За период с 1993 по 2002 г.г. в анализ результатов протокола ОПЛ 93-98 было включено 62 человека, характеристика больных и результаты терапии представлены в табл.1 и 2.

По состоянию на 01.09.08 (за 14 лет с момента начала лечения по протоколу с медианой наблюдения 11 лет) ремиссия продолжается у 51 (82%) больного, бессобытийная и общая выживаемость (EFS и OS) составили $84 \pm 5,0\%$ при частоте развития рецидивов 6,9%.

С целью уменьшения токсичности терапии при сохранении высокой эффективности для лечения детей и подростков был предложен протокол ОПЛ 2003, где использованы основные элементы предшествующего протокола – общее построение, число и состав курсов химиотерапии. Принципиальным было снижение суммарной дозы даунорубицина до 405 мг/м^2 за счет уменьшения разовой дозы в курсах консолидации и интенсификации до 45 мг/м^2 и 30 мг/м^2 на введение соответственно при неизменной разовой дозе 60 мг/м^2 в индукции. Во всех курсах была также редуцирована суточная доза ATRA (препарат весаноид, ф.Хоффманн-ла Рош, Швейцария) с 45 мг/м^2 до 25 мг/м^2 [3, 4]. Основопологающим условием исследования была оценка минимальной резидуальной болезни (MRD) с помощью молекулярного мониторинга транскрипта PML/RAR α в костном мозге методом ПЦР в интенсивной фазе и в ходе поддерживающей терапии с последующим анализом значения этих показателей для эффективности терапии (достижение ремиссии и вероятность развития рецидивов [5].

Протокол используется с февраля 2003г., на 1.01. 08 терапию по протоколу ОПЛ 2003 получили 61 больной ОПЛ в возрасте от 1,3 до 17 лет (медиана 11 лет). При анализе результатов протокола больные были ретроспективно отнесены в группы низкого и высокого

риска вероятности развития рецидивов. На основании инициальной гемограммы 48 (79%) больных отнесены к группе низкого риска, 13 – высокого риска развития рецидива. Молекулярный мониторинг транскрипта проведен в 38 (67,2%) случаях; у 7 больных (18% от обследованных) перед началом поддерживающего лечения был выявлен транскрипт PML/RAR α , 5 из них инициально были в группе низкого риска, 2 – высокого; эти больные составили группу очень высокого риска рецидива. Характеристика пациентов и результаты терапии представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Характеристика больных ОПЛ, получавших терапию по протоколам ОПЛ 93-98 и ОПЛ 2003

Характеристика	ОПЛ 93-98	ОПЛ 2003
Продолжительность наблюдения, годы	мед. 8л. (4,5-14)	мед. 2,6 лет (0,9-4,5 г)
Число больных		
зарегистрировано	66	70
Исключены из анализа:	4	9
Смерть до лечения	2	7
Несоответствие протоколу	2	2
Включены в исследование	62	61
Возраст (медиана, разброс), годы	10 лет (1 -17)	11 лет (1,3 – 18)
Пол, м/д	32/30	35/26
Лейкоциты $\leq 10\,000/\text{мкл}$	39	48
$>10\,000 - 50\,000/\text{мкл}$	18	9
$> 50\,000/\text{мкл}$	5	4

Тяжелого СРК не было ни в одном случае, однако эквивалентные состояния с развитием отдельных симптомов (лихорадка, задержка жидкости, десатурация, появление инфильтратов в легких рентгенологически, полисерозит), которые были купированы дексаметазоном и не требовали более интенсивной терапии, зафиксированы у 6 больных. У многих больных основной жалобой были головные боли, однако развития симптомокомплекса pseudotumor cerebri не зафиксировано.

Таблица 2. Результаты лечения детей и подростков по протоколам ОПЛ 93/98 и ОПЛ 2003

Показатель	Протокол ОПЛ 93/98	Протокол ОПЛ 2003	Всего
------------	--------------------	-------------------	-------

Кол-во больных	66	70	136
Непрограммная терапия	2	4	6
Ошибка диагноза	-	1	1
Смерть до протокола	2	4	6
Включены в исследование	62	61	123
Синдром АТРА	6	-	6
Смерть в индукции	4	2	6
Ремиссия получена; абс/%	58/92,3%	59/95,2%	117
Смерть в ремиссии	2	2	4
Рецидив гематол./экстра-медуллярный	4/ 8,3%	6/2 10,6%	10/2
Потеря из-под наблюдения	1	1	2
ППР, абс/ %	51/84±5	50/ 79±,6%	101
Живы	51 / 74,6%	56 / 93±3%	109

Протокол выполнен полностью у всех пациентов, переживших индукционную фазу, с соблюдением определенных протоколом сроков.

У 6 больных через 3 – 35 месяцев ремиссии констатирован рецидив заболевания, в 4-х случаях - костномозговой, в двух смешанный - экстрамедуллярный в виде подкожных инфильтратов + костномозговой. Частота развития рецидива составила 10,2%. У всех больных достигнута 2-я молекулярная ремиссия при терапии триоксидом мышьяка (препарат Asadin, TTY Biopharm, Тайвань) + АТРА +/- гемтузумаба озогамидин (Mylotarg, Wyeth, США) (4 больных). По достижении молекулярной ремиссии все больные получили аутотрансплантацию гемопоэтических клеток и находятся в состоянии молекулярной ремиссии на момент последнего наблюдения.

Анализ инициальных данных и результатов протокола ОПЛ 2003 показал следующее:

1. У больных с лейкоцитозом более 50 000/мкл остается высокий риск ранней смерти, прежде всего, от геморрагических осложнений. Инициальный лейкоцитоз ассоциирован, как правило, с тромбоцитопенией и специфической коагулопатией. В некоторых случаях ранняя смерть является результатом позднего обращения за медицинской помощью и ошибками инициальной диагностики, а также неадекватной (по времени назначения, качеству и количеству препаратов) трансфузионной терапии.
2. Цитогенетическое/молекулярное подтверждение диагноза и мониторинг не всегда проводятся адекватно.

3. Снижение дозы АТРА (25 мг/м²/сут) и даунорубицина (405 мг/м² суммарно) в протоколе ОПЛ 2003 не ухудшило показателей достижения ремиссии, безсобытийной и общей выживаемости. Не показано различий в прогнозе больных низкого и высокого риска.
4. **Персистенция транскрипта после курса интенсификации (перед поддерживающей терапией) является показателем высокого риска развития рецидива.** В 4 из 6 случаев рецидивирования констатировано сохранение позитивного результата молекулярного исследования транскрипта (табл.3)
5. **Цитогенетическая/молекулярно-генетическая верификация диагноза молекулярный мониторинг транскрипта PML/RAR α при лечении ОПЛ является обязательным элементом успешной терапии, позволяет получить достоверную информацию о качестве ремиссии и осуществлять контроль MRD. Исследование транскрипта инициально и перед поддерживающей терапией должно проводиться всем больным ОПЛ. Наличие транскрипта в более ранние сроки (после индукции и консолидации) не имеет прогностического значения. Молекулярно-генетическое исследование в эти сроки не проводится.**
6. **Ремиссия при использовании данной тактики терапии редко достигается раньше 35 дня, поэтому попытки контроля состояния гематологической (а тем более молекулярной) ремиссии при отсутствии признаков восстановления гемопоэза в более ранние сроки не только бессмысленны, но могут привести врача к неверному заключению о резистентном течении болезни и решению изменить лечение. Подобные действия могут ухудшить прогноз больного. При использовании для лечения ОПЛ с наличием t(15;17) протокола с АТРА, достаточной дозой антрациклина и цитозара случаев резистентности не бывает.**
7. На 01.09.08 за 4,5 года наблюдения (медиана 2,6 лет) первая ремиссия продолжается у 51 пациента, бессобытийная выживаемость (EFS) составила 79 \pm 6%, общая выживаемость (OS) 93 \pm 3%; частота рецидивов - 10,3%. Из 43 больных группы низкого риска рецидивировал 1 больной (2,5%), EFS составляет 89%; из 11 человек группы высокого риска - также 1 больной (11 %), EFS составила 82%. В группе из 7 больных очень высокого риска было 4 рецидива (57%). Для больных группы низкого риска характерны поздние сроки развития рецидивов, на 23-25 мес. наблюдения (при завершении терапии)

Таблица 3. Инициальный уровень лейкоцитов и результаты ПЦР-мониторинга транскрипта PML-RAR α у больных с рецидивами ОПЛ

Б-й, возраст	лейкоциты крови инициально $\times 10^3/\text{мкл}$	Транскрипт после курса лечения*			Риск рецидива	Рецидив
		1	2	3		
1. Н-в, м, 14.	1,4	+	+	+	Очень высокий	Костный мозг
2. В-а, д, 13	3,9	+	+	+	Очень высокий	Костный мозг
3. Д-о, м, 14	15,7	+	+	+	Очень высокий	Костный мозг + кожа
4. Р-т, м, 1	57,0	+	-	-	Высокий	Костный мозг
5. Д-о, м, 7	2,6	+	+	-	Низкий	Костный мозг
6. А-в, м, 12	40,0	+	+	+	Очень высокий	Костный мозг + кожа

* курсы лечения 1, 2, 3 – курсы индукции и консолидации ремиссии, интенсификация.

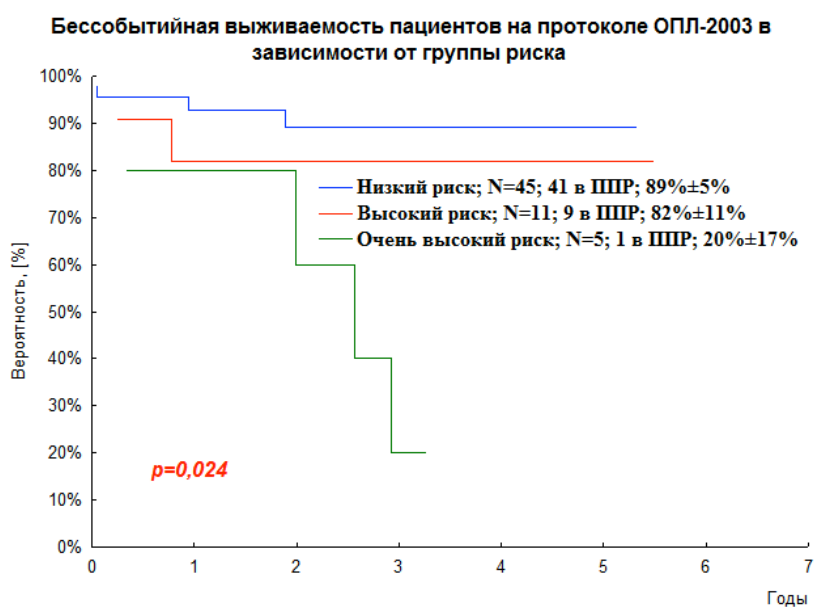


Рис.1

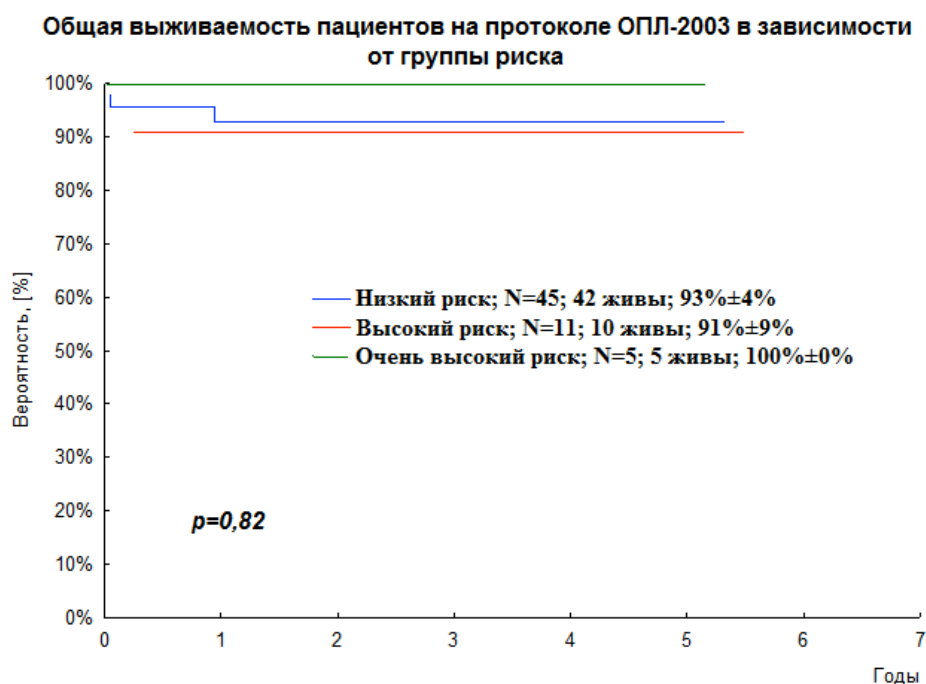


Рис.2

Показатели эффективности терапии детей и подростков в 2-х обсуждаемых протоколах не имеют достоверных отличий: БСВ и ОВ составили в протоколах ОПЛ 93-98 и ОПЛ 2003 $84\pm 5\%$ против $79\pm 6\%$ ($p = 0,68\%$) и $84\pm 5\%$ против $93\pm 3\%$ ($p = 0,21$). При оценке этих показателей в зависимости от факторов риска становится очевидным значение молекулярного мониторинга: при анализе результатов протокола ОПЛ 2003 выявлены достоверно значимые различия больных очень высокого риска против всех остальных пациентов (как низкой, так и высокой групп риска) по показателю безрецидивной выживаемости (рис.3).

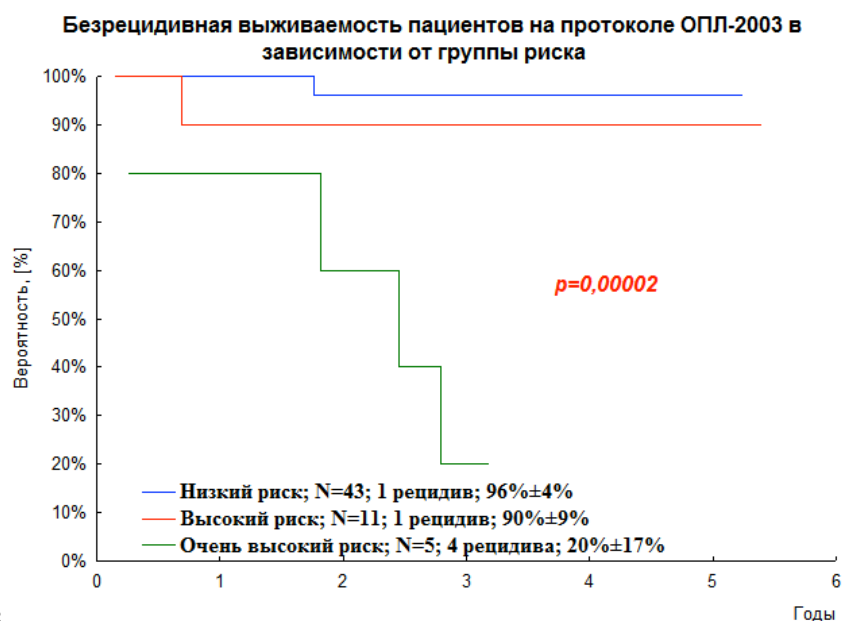


Рис.3

При использовании данного метода лечения больным ОПЛ низкого и высокого риска можно прогнозировать долгосрочную выживаемость более 80%.

Перспектива дальнейшего улучшения результатов терапии связано с минимизацией развития осложнений, как ранних (в процессе индукции), так и поздних (отсроченная кардиотоксичность), и со снижением риска развития рецидивов у больных с персистенцией транскрипта к моменту завершения интенсивной фазы лечения, что является задачами протокола ОПЛ 2008.

Список цитируемой литературы

1. Ades L, Fenaux P. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia (APL) – An Update of the French-Belgian-Swiss Group Experience, *Annals of Hematology*, 87, S1, February 2008, 21-23
2. Fenaux P., Chevret S., Guerci A., et al Long-term follow-up confirm the benefit of all-transretinoic acid in APL. European APL group. *Leukemia*. 2000;14;1371-77].
3. Самочатова Е.В., Масчан А.А., Алейникова О.В., Тарасевич И.С. и др. Опыт лечения промиелоцитарного лейкоза у детей по протоколу с использованием трансретиноевой кислоты: результаты клиник России и Беларуси. *Гематология и трансфузиология*. 2000; 45, №1: 6-10
4. Е.В.Самочатова¹, А.А.Масчан¹, О.В.Алейникова², с соавт. Долгосрочные результаты комбинированного лечения острого промиелоцитарного лейкоза у детей и подростков с использованием геннонаправленной терапии: *Терапевтический архив*, 2007, т. №6
5. Cassinat B, Zassadovski F, Balitrand N, et al Quantitation of minimal residual disease in acute promyelocytic leukemia patients with t(15;17) translocation using real-time RT-PCR. *Leukemia*, 14, 324-328, 2000.
6. Sougnet SL, Maslak P, Wang ZG, et al: Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N.Engl J Med* 339, 1341-1348, 1998
7. Estey E, Garcia-Manoto G, Ferrajoli A, et al: Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 107: 3469-3473, 2006
8. Mathews V, George B, Lakshmi K, et al: Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: Durable remissions with minimal toxicity. *Blood* 107: 2627-2632, 2006

Основные новые элементы диагностики и терапии в протоколе ОПЛ 2008

1. Стратификация больных на группы низкого, высокого и очень высокого риска в зависимости от инициального лейкоцитоза (1 или 2) и результата определения транскрипта PML/RARA перед началом поддерживающей терапии: нет транскрипта – больной остается в группе риска, определенной инициально – 1.1 или 2.2; при позитивном результате анализа – переходит в группу 3 (окончательно обозначен в учетной форме как 3.1 – если пациент исходно был в группе низкого риска, 3.2 - высокого);
2. Регламентация сроков выполнения и интерпретации результатов молекулярно-генетического исследования транскрипта PML/RARα в клетках костного мозга в процессе интенсивной терапии (включая курсы индукции и консолидации ремиссии, интенсификации).
3. Включение в программу терапии детей, больных ОПЛ, препаратов триоксида мышьяка и гемтузумаб озогамидин – определение показаний и тактики лечения.
4. Определение показаний и тактики проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)
5. Рекомендации по предупреждению, диагностике и лечению рецидивов ОПЛ.
6. Определение программы мониторинга транскрипта у пациентов в ремиссии по завершении терапии по протоколу ОПЛ 2008.

Общий дизайн программы лечения и регламентированные сроки консолидации и интенсификации соответствуют протоколу ОПЛ 2003 (приложение 1).

Протокол ОПЛ 2008

Критерии включения в исследование

В исследование включаются:

- все больные с впервые диагностированным ОПЛ в возрасте до 18 лет (в отдельных случаях – более старшего возраста), состояние которых позволяет прогнозировать выживание более 48 часов с момента поступления в стационар;

- диагноз ОПЛ должен быть подтвержден цитологически (на основании референтного пересмотра в лаборатории РДКБ - в сомнительных случаях).
- диагноз ОПЛ должен быть подтвержден на основании цитогенетических и/или молекулярно-генетических исследований; исключений из этой установки быть не должно!
- Больные, которые до верификации варианта ОМЛ получали терапию индукции ремиссии в соответствии с протоколом для ОМЛ с включением all-транс ретиноевой кислоты (весаноид), могут быть включены в протокол
- при наличии подписанного информированного согласия.

Не включаются в исследование

- больные ОПЛ при отсутствии транслокации t(15;17) и транскрипта PML-RAR α
- больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, не позволяющими проводить терапию в полном объеме;
- больные с прогнозируемой выживаемостью менее 2 суток (несовместимые с жизнью осложнения)
- больные при индивидуальной непереносимости препаратов ATRA или триоксида мышьяка.

Пациенты с установленным цитологическим диагнозом острого промиелоцитарного лейкоза, не включенные в исследование, могут по решению лечащего врача получать терапию согласно представленной программе. Такие пациенты регистрируются в базе данных в группе «под наблюдением». Включение больного, не соответствующего вышеуказанным критериям, в анализ должно обсуждаться и решаться коллегиально с привлечением участников протокольной группы.

Информация о пациенте с ОПЛ должна поступить секретарю протокола немедленно при наличии предположения о возможности такого диагноза!

Обязательные исследования (см.анкету)

- сбор анамнеза и клинический осмотр с оценкой выраженности геморрагического синдрома, гепатоспленомегалии, неврологической симптоматики.
- гемограмма.
- миелограмма с морфологическим и цитохимическим исследованием препаратов костного мозга, обязательно на миелопероксидазу и/или судан черный В.
- При первичном исследовании костного мозга обязательно проводится:
 - забор материала для цитогенетического исследования
 - и/или забор материала для молекулярно-генетического определения транскрипта PML/RAR α ; желательно проведение обоих методов исследования. Если исследование не может быть сделано немедленно, необходимо оставить материал для пересылки в соответствующую лабораторию. В некоторых случаях стандартное цитогенетическое исследование может уточнить диагноз ОПЛ, не выявленный при ПЦР – диагностике.
- В случае отрицательного результата при ПЦР – анализе на транскрипт PML/RAR α : сообщить в протокольную группу и переслать материал для референтного исследования в другую лабораторию (по договоренности – выделенную ДНК или свежий материал после повторной пункции костного мозга).
- Иммунофенотипирование клеток костного мозга желательно, но не является обязательным критерием диагностики.
- Коагулограмма – фибриноген, АПТВ, протромбин.
- Биохимический анализ крови с обязательной оценкой показателей функции печени и почек, электролитов.
- Исследование ликвора – инициально не проводится вплоть до купирования геморрагического синдрома
- ЭКГ и ЭХО-КГ – обязательно. При наличии изменений – консультация кардиолога.
- Рентгенография органов грудной клетки.
- УЗИ органов брюшной полости
- КТ, МРТ головного мозга, грудной клетки и др. – по показаниям.
- Консультации специалистов (окулиста, невропатолога, отолоринголога) – по показаниям.

Стратификация на группы риска

Инициальная стратификация на группы риска проводится на основании показателей первичных анализов крови (гемограммы) до начала терапии.

Критерии определения инициальной группы риска для больных ОПЛ на основании инициальных анализов периферической крови

Группа низкого риска: лейкоциты $\leq 10 \times 10^6/\text{мм}^3$

Группа высокого риска: лейкоциты $> 10 \times 10^6/\text{мм}^3$

Показатели числа тромбоцитов и коагулограммы определяют риск тяжелых ранних осложнений и смерти от геморрагического синдрома. Окончательное определение группы риска проводится по результатам исследования транскрипта (состояние минимальной резидуальной болезни, MRD) перед началом поддерживающей терапии.

ЛЕЧЕНИЕ

Первичные мероприятия

Если в результате анализа миелограммы есть основания для диагноза ОПЛ, должен быть выполнен следующий комплекс неотложных мероприятий:

1. Начать профилактику коагулопатии введением свежзамороженной плазмы, криопреципитата и концентрата тромбоцитов, поддерживая содержание фибриногена >150 мг/мл и тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$. Особенно интенсивно должны получать такую терапию больные с активным кровотечением или лабораторными признаками коагулопатии, а также больные с высоким риском геморрагических осложнений – с инициальным лейкоцитозом и тромбоцитопенией $< 30 \times 10^9/\text{л}$. Позитивный эффект антифибринолитиков и гепарина остается спорным и их применение остается на усмотрение лечащего врача.
2. При появлении первых клинических и/или лабораторных указаний на возможность диагноза ОПЛ следует немедленно начать терапию АТРА, не дожидаясь подтверждения диагноза на цитогенетическом или молекулярно-генетическом уровне.
3. Если назначена АТРА должны быть приняты следующие меры:
 - клинический мониторинг признаков развития синдрома ретиновой кислоты (СРК): диспное, лихорадка без признаков инфекции, прибавка в весе, периферические отеки, инфильтраты в легких и выпот в полость плевры и/или перикарда;

- при подозрении на развитие СРК немедленно начать терапию дексаметазоном в дозе 20 мг/м²/сутки в/вено за 2-3 введения.
 - отмена ATRA проводится в исключительных случаях, после обсуждения с руководителями протокола
 - больным с инициальным лейкоцитозом $>5 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется начинать цитостатическую терапию одновременно с ATRA
4. Стандарты профилактики и терапии инфекционных осложнений, обеспечение венозного доступа, соответствуют стандарту сопроводительной терапии в индукции ОМЛ.

Дизайн протокола представлен на рис 1. Построение интенсивной части протокола соответствует протоколу ОПЛ 2003, включает курсы индукции, консолидации и интенсификации (или консолидации 1 и 2). Сроки и дозы введения препаратов не изменились.

Индукция ремиссии

После выполнения указанных выше исследований и подтверждения диагноза ОПЛ больные получают all-трансретиноевую кислоту (АТРА) – препарат весаноид (фирма Хоффманн –Ла Рош) из расчета 25 мг/ м²/сутки в капсулах по 10 мг в два приёма, лучше во время еды. Доза округляется в сторону увеличения. Препарат дается до достижения полной ремиссии, но не более 45 дней.

На 4-й день приема АТРА начинается курс химиотерапии в составе: цитозар в дозе 100 мг/м² в виде часовой инфузии каждые 12 часов с 1 по 7 дни, всего 14 доз (см.рис.1) и даунорубин в дозе 60 мг/м² /сутки в/в в виде 30-минутной инфузии в течение 3-х первых дней – всего 3 дозы.

Химиотерапия начинается незамедлительно в день регистрации следующих явлений:

- ✓ при инициальном лейкоцитозе более 5000/мкл
- ✓ или при подъеме количества лейкоцитов $> 5000/\text{мкл}$ в первые 3 дня приема АТРА
- ✓ При нарастании числа лейкоцитов более чем в 2 раза по сравнению с предыдущими показателями (обсудить с руководителями протокола) в первые 3 дня приема АТРА
- ✓ При появлении признаков развития СРК

Лабораторное сопровождение:

- гемограмма – ежедневно (1 - 30 дни), контроль числа лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина – для определения тактики заместительной терапии.
- подсчет лейкоцитарной формулы не является обязательным до 4-й недели терапии (кроме редких диагностических проблем);
- б/х анализ крови (альбумин, общий билирубин и фракции, мочевины, креатинин, К, Na, Mg) – ежедневно в течение 1-й и 2-й недели, затем по показаниям не реже 2 раз/неделю.
- коагулограмма – первая неделя ежедневно, после нормализации – по индивидуальным показаниям
- миелограмма с оценкой морфологического состава клеток костного мозга для оценки статуса гематологической ремиссии должна быть выполнена по выходе из аплазии после курса индукции не раньше 35 дня, но не позднее 45-го дня.

Молекулярно-генетическое исследование костного мозга не проводится, транскрипт PML/RAR на этом сроке лечения остается позитивным у большинства больных, что не имеет значения для прогноза ОПЛ и не требует коррекции лечения.

Консолидация

Критерии начала консолидации: Hb >90 г/л, тромбоциты > 100 000/мкл, гранулоциты >1500/мкл (без стимуляции Г-КСФ в течение предшествующих 3 дней).

Больным, достигшим ремиссии в результате индукционной терапии, по восстановлении показателей гемограммы (согласно критериям) проводится курс химиотерапии по схеме «7+3»:

- Цитозар 100 мг/м² в/в в виде часовой инфузии каждые 12 часов 1-7-дни, всего 14 доз
- Даунорубин 45 мг/м² в/в в виде 30-минутной инфузии 1 раз в сутки с 1 по 3 дни, всего 3 дозы

Лабораторный контроль

- гемограмма – по показаниям, но не реже 2-х раз в неделю до полного восстановления показателей.
- биохимический анализ крови (альбумин, общий билирубин и фракции, мочевины, креатинин, К, Na) – по показаниям, но не реже 2-х раз в неделю.
- миелограмма по восстановлении показателей гемограммы (выход из аплазии) после курса ХТ с морфологической оценкой для констатации статуса гематологической ремиссии; молекулярно-генетический анализ не имеет практического значения, не меняет тактику

дальнейшей терапии и не предусмотрен настоящим протоколом (может проводится по решению клиники с исследовательской целью для оценки прогностического значения).

Интенсификация

При полном восстановлении гемопоэза (критерии те же, что для консолидации 1) и констатации гематологической ремиссии по данным миелограммы начинается 3-й курс химиотерапии:

- ATRA 25 мг/м²/сутки per os в капсулах по 10 мг в 2 приема – 14 дней.
- С 1 по 4 дни курса – цитозар 1000 мг/м² в/в в виде 2-часовой инфузии каждые 12 часов, всего 8 введений
- С 1 по 3 дни даунорубицин 30 мг/м² в/в в виде 30-минутной инфузии один раз в день, всего 3 введения.

Сопроводительная терапия проводится с учетом применения высоких доз цитазара (профилактика конъюнктивита – глазные капли с дексаметазоном (софрадекс), витамин В6 300 мг/м²/сут в/в перед каждым введением цитозара; при развитии «цитозарового легкого» - респираторного дистресс-синдрома взрослого типа: терапия метилпреднизолон (Солу-медрол, Пфайзер) в дозе 10-30 мг/кг/сутки в/в капельно за 1 час + ванкомицин 40 мг/кг/сутки в/в. Антиэметическая терапия – по общим правилам.

Суммарная доза даунорубицина составляет 405 мг/м²

При проведении курсов консолидации и особенно - интенсификации с целью снижения кардиотоксичности рекомендуется применение кардиопротектора – препарата дексразоксан (кардиоксана) в дозе 900 мг/м² (не более 1000 мг) перед каждым введением антрациклинового препарата.

В случае использования орунгала (итраконазол), вифенда (вориконазол) или ноксафила (позаконазол) для профилактики (лечения) грибковой инфекции обязательно указывать это в учетной карте (не исключено изменение фармакокинетики ATRA при совместном использовании).

Лабораторное сопровождение - как в курсе консолидации.

По стойком восстановлении гемограммы после курса интенсификации, перед началом поддерживающей терапии, проводится оценка состояния ремиссии, в том числе, молекулярной:

Миелограмма: морфологическое исследование и молекулярно-генетический анализ (крайне важно!) для определения MRD.

Исследование должно быть выполнено максимально быстро для определения тактики дальнейшего лечения.

Критерии оценки: полная гематологическая ремиссия – наличие нормоклеточного костного мозга при < 5% лейкемических промиелоцитов; восстановление нейтрофилов > 1500/мкл, тромбоцитов \geq 100 000/мкл и нормальной коагулограммы; цитогенетическая ремиссия – отсутствие t(15;17); молекулярная ремиссия – отсутствие транскрипта PML/RAR α .

Поддерживающая терапия

После завершения интенсивной фазы протокола, восстановления показателей крови и проведения пункции костного мозга начинается поддерживающая терапия (ПТ). Поддерживающая терапия начинается после завершения интенсивной фазы терапии. В случае выявления минимальной остаточной болезни в костном мозге пациент переводится в группу высокого риска. Общая продолжительность протокола составляет 24 месяца от начала индукции.

Поддерживающая терапия основана на комбинированном применении химиотерапии и ATRA

Химиотерапия: 6-Меркаптопурин (6-МП) в стартовой дозе 50 мг/м² внутрь ежедневно натошак в вечернее время, метотрексат - в дозе 20 мг/м² в таблетках 1 раз в неделю. Доза препаратов модифицируется на 25-50% в зависимости от лейкоцитов крови, уровень лейкоцитов должен поддерживаться на уровне 2500 - 3000/мкл:

Лейкоциты, тыс/мкл	Доза 6-меркаптопурина, % от начальной
< 2000	0
2000-2500	50
2500-3000	100
3000-4000	125
>4000	150-175

АТРА назначается в дозе 25 мг/м² в день по 15 дней (начиная с третьего месяца поддерживающей терапии) каждые 3 месяца в течение первого года. Всего на этапе поддерживающей терапии проводится 3 двухнедельных курса АТРА. В процессе выполнения поддерживающей терапии больные получают бисептол р.о. три дня в неделю в дозе 5 мг/кг/сутки по триметоприму

В случае выявления транскрипта PMR/RAR α в клетках костного мозга перед началом поддерживающей терапии больной должен быть отнесен в группу очень высокого риска (3.1 или 3.2). В случае перевода пациента в группу высокого риска необходимо сообщить о больном в протокольную группу.

Определение резидуального транскрипта желательно подтвердить в референтной лаборатории с использованием стандартной методики ПЦР.

При отсутствии молекулярной ремиссии после курса интенсификации больного, независимо от изначально определенной группы риска, относят к группе очень высокого риска, он должен продолжить терапию.

Терапия больных очень высокого риска

Тактику терапии при получении позитивного результата исследования транскрипта в костном мозге (перед началом поддерживающей терапии) обсудить коллегиально с членами протокольной группы.

Показано продолжить терапию с целью достижения молекулярной ремиссии. В данной ситуации лучшим выбором является проведение курса терапии препаратом триоксида мышьяка (*arsenicum trioxide*, АТО), который имеет отличный от АТРА механизм воздействия на лейкемические промиелоциты и обладает высокой эффективностью при умеренной токсичности [6, 7, 8].

Триоксид мышьяка в дозе 0,15 мг/кг вводится внутривенно капельно один раз в день в течение 2-4 часов в 200 -300 мл 5% глюкозы или 0,9% NaCl в течение 14 дней.

Провести 2 курса с интервалом между курсами 14 дней. Следует подчеркнуть, что препараты триоксида мышьяка не зарегистрированы для применения на территории РФ и их использование должно быть оформлено решением консилиума и этического комитета, в соответствии с действующим законодательством.

При достижении молекулярной ремиссии после проведения терапии 2-мя курсами триоксида мышьяка целесообразно провести забор аутологичных периферических стволовых клеток (приложение 2) и индивидуально решить вопрос в пользу продолжения

поддерживающей терапии со строгим контролем транскрипта (в костном мозге) каждые 3 месяца – с целью своевременного выявления молекулярного рецидива или аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

При отсутствии возможности использовать триоксид мышьяка решение о терапии принимается индивидуально, с участием протокольной группы. Возможны варианты терапии с применением ПХТ, гемтузумаба озогамидина (миелотарг), вальпроевой кислоты. При достижении молекулярной ремиссии – выполнить забор аутоПСК.

При недостижении молекулярной ремиссии после 2 курсов АТО или альтернативной терапии провести HLA-типирование больного и членов семьи. Информировать протокольный комитет. При наличии HLA-совместимого родственного донора решить вопрос о проведении аллотрансплантации кроветворных стволовых клеток, желательно с миелотаргом.

В отсутствие родственного совместимого донора возможна экспериментальная терапия – обсуждение с протокольной группой.

Сопроводительное лечение.

При проведении элементов интенсивной фазы протокола (индукция, консолидация, интенсификация) больные получают деконтаминацию противогрибковыми и антибактериальными препаратами – по выбору клиники.

В случае применения итраконазола (орунгала), вориконазола (вифенд), позаконазола (ноксифил) – сообщить секретарю протокола.

Трансфузионная терапия.

Трансфузии тромбоцитов показаны при наличии выраженной кровоточивости или при числе тромбоцитов в ан.крови ниже 30 000/мкл с или без признаков коагулопатии. При наличии коагулопатии (фибриноген ниже 1,5 мг/л, наличие ДВС - синдрома) тромбоциты должны поддерживаться на уровне > 50 000/мкл (индукционная фаза).

Для купирования коагулопатии используют свежезамороженную плазму в дозе 10-20 мл/кг/сутки, возможно - криопреципитат – на усмотрение лечащих врачей.

Антифибринолитики

При гипофибриногенемии, которая имеет место в индукционной фазе, рекомендуется аминокaproновая кислота 400 мг/кг/сутки внутрь в 3 – 4 приема или в/в в 4 введения.

Учитывая быстрое устранение фибринолиза при назначении АТРА, антифибринолитики должны быть отменены после купирования гипофибриногенемии.

Гепарин

Применение гепарина необязательно, учитывая низкий риск тромбозов у детей. В случае решения использовать в индукции, гепарин назначается в дозе 10 ЕД/кг/час постоянной инфузией, фраксипарин в дозе 0,5-1 мг/кг/сутки в день назначения АТРА и продолжается до нормализации числа лейкоцитов под действием АТРА или циторедукции при комбинации АТРА и химиотерапии.

Контроль побочных эффектов терапии АТРА.

При терапии ОПЛ с использованием АТРА возможно развитие тяжелого жизнеугрожающего осложнения - «синдрома ретиновой кислоты» /СРК/. СРК диагностируется при наличии не менее 4-х симптомов из следующего симптомокомплекса: лихорадка без выявленной причины, нарастание числа лейкоцитов, респираторный дистресс, рентгенологически - инфильтраты в легких, гипоксемия, отеки (гидроторакс и гидроперикард), прибавка массы тела, почечная недостаточность, артериальная гипотензия. Лечение: немедленно назначить дексаметазон в дозе 20 мг/м²/сутки в/в (на 4 введения). Оксигенотерапия и ИВЛ – по показаниям.

Как правило, развитие СРК начинается с высокой лихорадки (на первой неделе приема АТРА и на выходе из аплазии кроветворения после первого курса ПХТ), которая ошибочно может быть трактована как инфекционная. При неверной трактовке и неверном лечении СРК может протекать тяжело и закончиться фатально. Поэтому назначение дексаметазона в указанной дозе должно быть сделано немедленно при возникновении лихорадки после начала терапии АТРА под «прикрытием» адекватной современной антибактериальной и, при необходимости, противогрибковой, терапии. Среди побочных проявлений АТРА часто встречаются головные боли.

Профилактика сухости кожи и слизистых, возникающих при использовании ретиноидов: гидратирующие кремы, капли в нос и глаза.

Контроль побочных эффектов терапии триоксидом мышьяка (АТО)

АТО индуцирует апоптоз в опухолевых промиелоцитах независимо от экспрессии химерного белка. Терапия АТО хорошо переносится, как правило, не сопровождается классическими осложнениями цитостатической терапии, такими как аплазия кроветворения и алопеция. Основным осложнением является **дифференцировочный синдром**, аналогичный СРК – лихорадка, инфильтраты в легких, диспное, отеки, нарастание лейкоцитоза, прибавка в весе.

Терапия кортикостероидами, как правило, эффективна. При быстром нарастании лейкоцитоза показано назначение цитостатической терапии. **Кардиотоксичность проявляется в удлинении интервала QT на ЭКГ, развитии аритмий сердца. При появлении изменений на ЭКГ – прервать введения триоксида мышьяка до восстановления всех показателей.**

Содержание калия в сыворотке во время терапии триоксидом мышьяка должно быть не менее 4 ммоль/л, Са – 0.9 ммоль/л.

Не рекомендуется сочетать терапию триоксидом мышьяка с амфотерицином В, с осторожностью использовать диуретики.

ЦНС-терапия

Первая (диагностическая) люмбальная пункция проводится при купировании геморрагического синдрома (см. диагностические исследования).

Все больные без инициального ЦНС – поражения всего получают 3 эндолумбальных (э/л) введения цитозара в возрастной дозировке: перед вторым и третьим курсами ХТ (2) и 1 пункцию по выходе из аплазии после интенсификации. Краниальное облучение не проводится. При инициальном поражении ЦНС (цитоз > 5 /мкл при наличии бластов или эпидуральная хлорома) показаны э/л введения цитозар + метотрексат в возрастных дозировках, при плохой переносимости – в э/л введения добавить дексаметазон 2 мг. Пункции проводятся 1 раз в неделю до санации ликвора (не менее 3 пункций), далее - перед курсами ХТ, всего не менее 5 э/л введений. Дозы химиопрепаратов для эндолумбального введения:

Возраст, лет	<1	1-2	2-3	>3
Цитозар мг	20	26	34	40
Метотрексат мг	6	8	10	12

При инициальном нейролейкозе – доза цитозара для системной терапии в курсе интенсификации должна быть увеличена до 3 гр/м^2 в/в за 3 часа – всего 8 введений.

Контроль за состоянием ремиссии и оценка развития рецидива

Группа 1.1

- в связи с крайне низким риском рецидива в группе 1.1 проведение систематического мониторинга МРД после достижения молекулярной ремиссии не рекомендуется

Группа 2.2, 3.1, 3.2

- Мониторинг MRD проводится 1 раз в три месяца до окончания поддерживающей терапии
- После окончания поддерживающей терапии мониторинг MRD проводится в течение 2-х лет с интервалом 3-4 месяца.

При положительном результате молекулярно-генетического исследования (обнаружение транскрипта PML/RAR) - независимо от сроков болезни и проводимой терапии обязательно повторить исследование не позднее чем через 2 - 3 нед. При повторном обнаружении транскрипта и отсутствии развернутого клинко-гематологического рецидива констатируется молекулярный рецидив. При наличии более 5% атипичных промиелоцитов в костном мозге - гематологический рецидив. Начать терапию рецидива соответственно протоколу.

Диагностика и терапия рецидива ОПЛ

Приблизительно 10 – 15% больных ОПЛ, получивших адекватную современную терапию, развивают рецидив. Стандартом лечения рецидивов ОПЛ в настоящее время признан триоксид мышьяка (arsenicum trioxide, АТО). В высоких концентрациях он вызывает апоптоз *in vitro* через индукцию каспаз 2 и 3, а в низких – частичную дифференцировку лейкемических промиелоцитов через деградацию транскрипта PML/RAR α , а также ингибирует ангиогенез.

По данным китайских клиник, внедривших этот метод лечения в широкую практику, использование АТО приводит к достижению ремиссии в 85% случаев рецидивов ОПЛ, развившихся после терапии с АТРА. Эти данные были повторены в США в мультицентровом исследовании. В отличие от АТРА, препараты мышьяка дают хорошие результаты при монотерапии с достижением стойкой ремиссии после 2-х курсов у >70% больных. Имеется синергизм действия АТО и АТРА. Предложены рекомендации по лечению

рецидивов ОПЛ препаратами триоксида мышьяка, разработанные группой европейских экспертов.

При 2-х повторных позитивных исследованиях транскрипта в клетках костного мозга следует начинать терапию не дожидаясь развернутого гематологического рецидива.

ТГСК может быть использована как консолидация. Не вполне очевидно, является ли аллоТГСК предпочтительной по сравнению с аутотрансплантацией в случаях, если у больного зафиксировано отсутствие MRD к моменту трансплантации: в результате аллоТГСК наблюдается меньше рецидивов, но повышен риск летальности, обусловленной осложнениями самой процедуры (6% при ауто- vs 39% при аллоТГСК).

Рецидивы ОПЛ

По характеру субстрата:

молекулярный – повторное (не менее 2-х раз с интервалом в 2 - 4 нед.) выявление транскрипта PML/RARα в клетках костного мозга после молекулярной ремиссии;

гематологический - выявление > 20% лейкоэмических промиелоцитов у больных ОПЛ после констатации клинко- гематологической ремиссии

По времени развития (выявления):

очень ранний - на интенсивной терапии

ранний – во время проведения поддерживающей терапии

поздний – после завершения поддерживающей терапии

По локализации:

Костно-мозговой

Экстрамедуллярный (с указанием локализации)

Смешанный

Поскольку рецидив ОПЛ при современной терапии – явление нечастое, каждый из вариантов встречается редко и отработка тактики эффективной терапии возможна только в условиях многоцентровых исследований. За 6 лет применения протокола ОПЛ2003 в 22 клиниках из 58 больных ОПЛ, достигших ремиссии, рецидивы описаны у 6 больных (11%) – все с вовлечением костного мозга, в 2-случаях в сочетании с экстрамедуллярными поражениями (смешанные) (к/м + кожа и п/к клетчатка).

На основании литературных данных и собственного опыта предлагается следующая тактика терапии рецидивов ОПЛ:

1. Базовым препаратом в терапии рецидивов ОПЛ является триоксид мышьяка.

2. В зависимости от характера рецидива триоксид мышьяка может быть использован в комбинации с ATRA, гемтузумаба озогамицином, классическими цитостатиками
3. При достижении молекулярной ремиссии выполняется забор аутологичных стволовых клеток после мобилизации химиотерапией (высокие дозы цитарабина)+ гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.
4. Все пациентам рекомендовано выполнение трансплантации гемопоэтических клеток

Принимая во внимание небольшое количество пациентов с рецидивами ОПЛ рекомендуется направление этих пациентов в федеральные клиники либо индивидуальное согласование плана терапии с протокольной группой.

Определения при оценке эффективности протокола

Резистентность определяется как наличие > 5% лейкемических промиелоцитов на 45 день от начала терапии, наличие экстрамедуллярных лейкемических поражений (кожа, ЦНС, др.) по окончании интенсивной фазы протокола.

Бессобытийная выживаемость (event free survival - EFS) определяется как время от момента постановки диагноза до события; событиями считаются: недостижение ремиссии, рецидив или смерть от любой причины.

Выживаемость без болезни (Disease free survival - DFS) – событиями считаются только рецидивы или смерть в состоянии ремиссии.

Общая выживаемость (Overall Survival) – время от постановки диагноза до смерти по любой причине.

Набор пациентов в исследование протокола 2003 прекращен с 1.04.2008

Протокол можно использовать по желанию специализированных онкогематологических отделений для лечения ОПЛ. Регистрация всех случаев ОПЛ продолжается независимо от используемого протокола лечения.

Для включения в исследование по протоколу ОПЛ 2008 необходимо выполнить следующие условия: сообщать о случае ОПЛ секретарю протокола при постановке морфологического диагноза, предоставлять необходимую документацию (учетную карту, результаты лечения и течения болезни – в динамике в режиме мониторинга);

- при необходимости референтного пересмотра препаратов костного мозга предоставить первичные диагностические препараты костного мозга, на основании которых поставлен диагноз ОПЛ, (6-8 некрашенных нефиксированных мазков костного мозга) в цитологическую лабораторию РДКБ, Дубровина Мария Эдуардовна (тел. 936 92 49)
- проводить цитогенетический и/или молекулярно-генетический анализ клеток костного мозга инициально до начала лечения (диагностика).
- проводить обязательный молекулярно-генетический анализ транскрипта в клетках костного мозга по завершении курса интенсификации/перед началом поддерживающей терапии;
- выполнение мониторинга состояния пациента и динамического контроля статуса молекулярной ремиссии

Информация о констатации молекулярного /цитологического рецидива должна быть передана в протокольную группу немедленно для определения возможности проведения терапии. Телефон 495 936 94 23, Байдильдина Дина Дамировна; e-mail samochatova@niidg.ru, факс 945 935 55 10, Самочатовой Елене Владимировне.

Индукция ремиссии

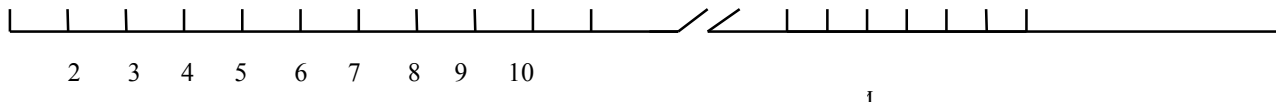
□□ □□ □□ □□ □□ □□ □□

AraC **100 мг/м²** за 30' - 60'' в/в кап -**14** доз

▽ ▽ ▽

Даунорубин **60 мг/м²** за **30'** в/в кап - **3 дозы**

АТРА 25 мг/м² /сутки внутрь до достижения ремиссии



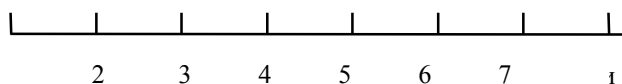
Консолидация I

□□ □□ □□ □□ □□ □□ □□

AraC **100 мг/м²** за **30' – 60''** в/в капельно -**14** доз

▽ ▽ ▽

Даунорубин **45 мг/м²** за 30 мин. в/в кап 3 дозы



Консолидация II (Интенсификация)

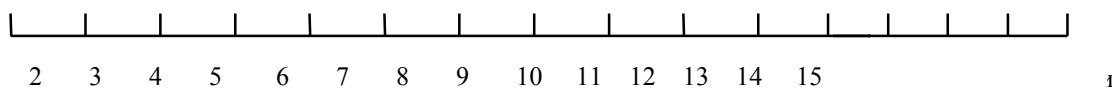
□□ □□ □□ □□

AraC 1000 мг/м² за 2 часа в/в капельно каждые 12 часов

▽ ▽ ▽

Даунорубин 30 мг/м² за 30' в/в кап – **3 дозы дозы**

АТРА 25 мг/м²/сутки внутрь



Поддерживающая терапия

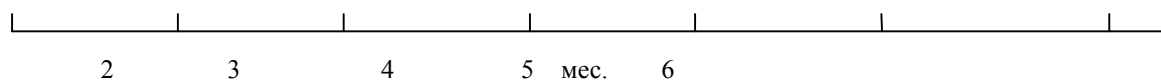
АТРА

АТРА

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

Метотрексат 20 мг/м²

6-меркаптопурин 50 мг/м²/сутки



Приложение 2

ПРОТОКОЛ КОНСИЛИУМА

Консилиум в составе: рассмотрел вопрос о дальнейшей терапии для пациента отделения общей гематологии фамилия, имя, дата рождения, адрес _____ находящегося на лечении с дата _____ года с диагнозом: Острый миелобластный лейкоз, М3-вариант (промиелоцитарный), t(15;17) _____

Принимая во внимание развитие рецидива после курса стандартной химиотерапии + ATRA и высокого риска неблагоприятного исхода заболевания, оптимальным методом достижения молекулярной ремиссии является терапия препаратом триоксид мышьяка (Asadin). Применение триоксида мышьяка позволит исключить из терапии препараты антрациклинового ряда и избежать, таким образом, развития тяжелых кардиотоксических и миелотоксических побочных эффектов. Эффективность и приемлемая токсичность терапии триоксидом мышьяка убедительно продемонстрирована в ряде завершенных клинических исследований. Консилиум постановил разрешить к индивидуальному применению препарат Асадин (триоксид мышьяка) согласно приведенному ниже плану терапии, на основании приказа главного врача РДКБ №190, от 11

августа 2005 года «Об обеспечении больных лекарственными средствами для индивидуального применения по жизненным показаниям в РДКБ Росздрава».

Суточная доза препарата составляет 0,15 мг/кг/сутки внутривенной инфузией. Планируемая длительность курса – дней.

Решение консилиума действительно с момента подписания главным врачом РДКБ и подписания информированного согласия пациентом или его законным опекуном на проведение терапии незарегистрированного препарата.

Участники консилиума:

Заместитель главного врача
по медицинской части

приложение 3

Информированное согласие

на проведение терапии препаратом Асадин (триоксид мышьяка)

Я, _____ проинформирован(а) о существе _____ заболевания _____ у моего ребенка _____, _____ года рождения, и, подписывая данный документ, даю согласие на проведение терапии препаратом Асадин (Триоксид мышьяка).

Я информирована о том, что данный препарат не зарегистрирован в России и о том, что в настоящее время проходят клинические исследования препарата в Европе и США, в том числе исследование III фазы при рецидивах острого промиелоцитарного лейкоза.

Я информирована лечащим врачом о том, что в процессе лечения могут развиваться побочные эффекты, наиболее частыми из которых являются: развитие нарушений работы сердца, электролитные нарушения, развитие дифференцировочного синдрома (лейкоцитоз, лихорадка, отеки, задержка жидкости, увеличение веса, дыхательная недостаточность), сыпь на коже/зуд, кашель, снижение аппетита, тошнота/рвота, жидкий стул, головные боли, утомляемость, нейтропения (снижение уровня нейтрофилов), тромбоцитопения (снижение уровня тромбоцитов).

Я обязуюсь сообщать лечащему врачу обо всех побочных эффектах и изменениях в состоянии ребенка, развившихся во время лечения.

Я информирована о том, что я имею право отказаться от лечения препаратом в любое время и обязуюсь уведомить лечащего врача о моем решении в течение суток.

Я информирована о том, что отказ от лечения препаратом не повлечет за собой никаких последствий относительно дальнейшего плана лечения моего ребенка.

Я информирована о планируемой дозе препарата, схеме лечения и ожидаемых результатах терапии.

Моя подпись под данным «согласием» означает, что я текст данного согласия прочитал(а), в нем мне все понятно, на все вопросы я получил(а) удовлетворившие меня ответы, с предложенным планом лечения согласен(на).

Число- / месяц- /год- . Подпись _____

Подпись лечащего врача _____ / _____ /

Подпись заведующего отделением _____ / _____ /

Приложение 4

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

на проведение полихимиотерапии по протоколу ОПЛ 2008

Я, _____ проинформирован(а) лечащим врачом о существе заболевания – острого промиелоцитарного лейкоза у моего ребенка, _____, _____ года рождения, и, подписывая данный документ, даю согласие на проведение терапии по протоколу ОПЛ 2008. Данный протокол имеет целью доказать преимущество комбинированного применения химиотерапии + АТРА и триоксида мышьяка при остром промиелоцитарном лейкозе. Мое согласие распространяется и на проведение всего комплекса необходимых лечебных мероприятий, включая костномозговые и люмбальные пункции. Я согласен/(а) на проведение анестезиологического пособия болезненных медицинских манипуляций в тех случаях, когда это будет определено лечащим врачом и заведующим отделением, и прошу врачей больницы и отделения о проведении такого анестезиологического пособия. О возможных осложнениях анестезии предупреждена и поняла данные мне разъяснения.

Я понимаю, что во время проведения химиотерапевтического лечения, равно как и в промежутках между таковыми, могут возникнуть непредвиденные обстоятельства и осложнения. В таком случае схемы лечения могут быть изменены врачами по их усмотрению. Я понимаю, что проведение химиотерапии сопряжено с риском инфицирования, сердечных, легочных, почечных и других нарушений и даже неблагоприятного исхода.

Я понимаю, что для адекватного проведения всего комплекса лечебных мероприятий, ребенок нуждается в длительном стоянии центрального или периферического венозного катетера, и показания к такой постановке определяются врачами. Я понимаю необходимость длительного стояния катетера и возможные осложнения

процедуры катетеризации. Я понимаю, что сам факт наличия таких катетеров является фактором риска возможного инфицирования.

Я знаю, что не всегда химиотерапия приводит к полному излечению и возможно развитие рефрактерного заболевания, которое окажется недостаточно чувствительным к химиотерапии, в части таких случаев будет необходимо проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Я знаю, что в ряде случаев могут потребоваться повторные курсы лечения и даю согласие на их проведение.

Я знаю, что обязан(а) поставить врача в известность обо всех проблемах со здоровьем, аллергических проявлениях или индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов, которые, зачастую, являются непредсказуемыми, а также о злоупотреблении алкоголем или наркотическими препаратами моим ребенком.

Я знаю, что во время лечения ребенку должны будут проводиться заместительные переливания препаратов крови – эритромаcсы, тромбоцитарной взвеси, альбумина и иммуноглобулина и даю на это согласие. Я предупреждена о возможных рисках трансфузионной терапии (реакции, инфицирование) и поняла необходимость её проведения, показания к которой определяются лечащим врачом.

Моя подпись под данным «согласием» означает, что я текст данного согласия прочитал(а), в нем мне все понятно, на все вопросы я получил(а) удовлетворившие меня ответы, с предложенным планом лечения согласен(на).

Число- /месяц- /год-

Подпись _____

Подпись лечащего врача _____ / _____ /,

Подпись заведующего отделением _____ / _____ /.

Приложение 5

Учетная форма

для больных ОПЛ, получающих лечение по протоколу ОПЛ-2008

Медицинский
центр

№ И.Б.

Пациент №

Фамилия

имя

Пол

Адрес

Дата рождения

Дата поступления

Диагноз, группа риска

Инициальная гр.риска

1–низкий, 2 высокий

Конечательная гр.риска

1, 2, или 3

Дата начала терапии

Дата диагноза, (первичной миелограммы)

Фамилия

Имя

Диагноз

Приложение 5

Инициальные клинико-гематологические данные.

1. Гемограмма, дата

Гемоглобин, г/л

Эритроциты, $\times 10^{12}/л$

Лейкоциты, $\times 10^9/л$

Тромбоциты, $\times 10^9/л$

Атипичные промиелоциты, %

Гранулоциты, %; $\times 10^9/л$

Моноциты, %; $\times 10^9/л$

Лимфоциты, %

2. Коагулограмма, дата

Фибриноген, г/л

Протромбиновый индекс, %

АПТВ, секунды

3. Биохимия крови, дата

Креатинин, мкмоль/л

Мочевина, ммоль/л

Мочевая кислота, ммоль/л

Альбумин, г/л

Билирубин, мкмоль/л

Связанный билирубин мкмоль/л

ЛДГ, Ед/л

АЛАТ, Ед/л

АСАТ, Ед/л

Калий, ммоль/л

Натрий, ммоль/л

Глюкоза ммоль/л

--

--

--

Фамилия

Имя

Диагноз

Инициальные клинико-гематологические данные

Первичная миелограмма, дата

--	--	--

Атипичные промиелоциты, %

Микрогранулярный вариант да /нет

Инициальная ликворограмма, дата

Цитоз _____

Цитопрепарат _____

Эритроциты _____

Фамилия	Имя	Диагноз
---------	-----	---------

1. Стандартное цитогенетическое исследование, дата

--	--	--

Количество проанализированных метафаз

--

Кариотип

--

2. Диагностическое молекулярно-генетическое исследование, дата

--	--	--

Результат

--

метод

--

3. транскрипт перед поддерживающей терапией, дата

результат: обнаружен или нет

а, нет ; титр

--

Молекулярный мониторинг на поддержке: дата, результат

--

4. 1-й год без терапии

--

5. 2-й год без терапии

6. перед снятием с наблюдения.

7. _____

ФИО

Инициальные клинические данные.

1. Инициальные симптомы:

- Геморрагический синдром:

Кожный ☐ да ☐ нет

Со слизистых ☐ да ☐ нет

Внутреннее кровотечение ☐ да ☐ нет (уточнить)

Другое: _____

- Лихорадка, °C
- Септические очаги ☐ да ☐ нет (уточнить)
- .
- гепатомегалия, см
- Спленомегалия, см
- Увеличение лимфоузлов ☐ да, нет

Локализация л/у: _____

- Слабость ☐ да ☐ нет
- Рвота (раз/сутки) ☐ да ☐ нет
- Хлоромный рост ☐ да ☐ нет (уточнить)
- Неврологическая симптоматика ☐ да ☐ нет

Предшествующая терапия

Да, нет, уточнить _____

Аналитическая форма.

Фамилия	Имя	Диагноз
---------	-----	---------

Дата появления первых симптомов

Дата установления диагноза

Дата начала АТРА

Дата начала ХТ индукции

Дата начала консолидации

Дата начала интенсификации

Дата начала поддерживающей терапии

Дата окончания поддерживающей терапии

Краниальное облучение ☐ да ☐ нет

Достижение гематологической ремиссии ☐ да ☐ нет

Дата достижения гематол. ремиссии

Дата достижения молекулярной ремиссии

Синдром АТРА да, нет

Даты начало

разрешение

Дата события (рецидив, потеря)

Смерть да, нет

Дата смерти

Время смерти:

☐ смерть до начала терапии

☐ смерть в индукции

☐ смерть в ремиссии

☐ рефрактерность

Причина смерти: ☐ геморраг.синдром

☐ инфекция

☐ синдром АТРА

☐ рецидив

☐ другое

Рецидив.

Рецидив гематологический

☐ да

☐ нет

Дата рецидива

--	--	--

Рецидив молекулярный

☐ да

☐ нет

Дата рецидива

--	--	--

Рецидив экстрамедуллярный,

локализация

рецидива:

Терапия рецидива:

Применение триоксида мышьяка да, нет

даты

Локальное облучение: да, нет, вид _____

Трансплантация ГСК: _____

Побочные действия триоксида мышьяка

Действие	Доза	Начало	Окончание	Лечение
Головная боль				
Тошнота/рвота				
Сухость кожи				
Лихорадка				
лейкоцитоз				
Отеки				
Задержка жидкости				
Гипоксемия				
РДС				
Серозит				
Кожные инфильтраты				
Удлинение QT				

