

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»
Первый заместитель Министра
_____ Пиневиц
«06» _____ 2019 г.
Регистрационный № 097-0619



**МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫСОКОДОЗНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ВЗРОСЛЫМ ПАЦИЕНТАМ С ОСТРЫМ
ЛЕЙКОЗОМ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и
медицинских биотехнологий»,

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии
и гематологии»

АВТОРЫ: д.м.н., профессор А.И. Свирновский; к.м.н., И.А. Искров;
к.б.н. В.В. Пасюков; А.С. Трубкина; Н.А. Федуро, О.В. Рыженкова, И.Б.
Тарас, А.В. Бакун

Минск, 2019

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д. Л. Пиневиц
06.09.2019
Регистрационный № 097-0619

**МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕРАПИИ
ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ
НА ВЫСОКОДОЗНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ И ТРАНСПЛАНТАЦИЮ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. А. И. Свирновский, канд. мед. наук, И. А. Искров, канд. биол. наук В. В. Пасюков, А. С. Трубкина, Н. А. Федуро, О. В. Рыженкова, И. Б. Тарас, А. В. Бакун

Минск 2019

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод прогнозирования ответа взрослых пациентов с острым лейкозом (ОЛ) на высокодозную химиотерапию (ВХТ) и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение пациентов с острым лейкозом до 60 лет с использованием высоких доз химиопрепаратов. Метод предназначен для врачей-гематологов, врачей-лаборантов, а также для врачей-специалистов и исследователей в области клеточной терапии.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Стандартное лабораторное оборудование для проточной цитофлуориметрии и постановки МТТ-теста.

Лекарственные средства, зарегистрированные в Республике Беларусь и используемые в терапии лейкозов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Острый лейкоз (ОМЛ МО-М7 по FAB-классификации; ОЛЛ (Т- и В-варианты) по EGIL-классификации).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Алгоритм прогнозирования ответа взрослых пациентов с ОЛ на ВХТ и ТГСК

Всем пациентам до начала индукционной терапии определяется лекарственная чувствительность лейкозных клеток костного мозга методом МТТ-теста.

В основе метода прогнозирования ответа взрослых пациентов с ОЛ на ВХТ и ТГСК лежит определение диапазона лекарственной чувствительности лейкозных клеток пациентов на разных стадиях заболевания, а также при варьировании дозы лекарственного средства.

Для выбора варианта терапии определяется риск (вероятности) развития рецидива на основании цитогенетического и молекулярно-генетического исследований, результатов МТТ-теста:

стандартный (низкий) риск рецидива (благоприятный генетический профиль);

промежуточный риск рецидива (промежуточный генетический профиль);

высокий риск рецидива (неблагоприятный генетический профиль).

Алгоритм метода, изложенного для данной инструкции, иллюстрируется схемой программы терапии (приложения 1 и 2), представленной в общем дизайне протокола, где «7+3», FLAG-Ida, HiDAC — названия курсов цитостатической терапии.

Назначение 2-х курсов ПХТ по схеме FLAG-Ida пациентам с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом высокого риска по результатам МТТ-теста в качестве индукционной терапии.

Консолидирующая терапия с учетом исходных факторов риска и результатов МТТ-тестов.

Проведение консолидирующих курсов ВХТ по схеме HiDAC пациентам стандартной группы риска.

Повторное определение лекарственной чувствительности моноклеаров пациентам с промежуточным риском развития рецидива после консолидирующих курсов ВХТ по протоколам HiDAC перед алло-ТГСК (родственной или неродственной).

Курс ПХТ по схеме HiDAC пациентам с высоким риском развития рецидива в качестве первого консолидирующего курса ПХТ. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с выбором режима при сохранении клинико-гематологической ремиссии.

Пациенты с рецидивами после ТГСК имеют очень плохой прогноз и выживаемость (не превышает нескольких процентов). Прогноз для пациентов с рецидивами после ТГСК зависит от времени возникновения рецидива и других факторов. Исследование чувствительности донорских нормальных ГСК и определение качества их функциональной активности необходимы в виду высокой гетерогенности клеточной чувствительности к лекарственным средствам и являются информативными в определенной степени для прогнозирования поведения ГСК в организме реципиента. Выбор лекарственных средств, к которым лейкозные клетки пациентов будут более чувствительны, чем донорские ГСК, важны для определения перечня рекомендуемых для терапии конкретного пациента лекарственных средств.

1. Критериями прогнозирования ответа на высокодозную химиотерапию и трансплантацию ГСК у пациентов с ОЛ являются химиочувствительность лейкозных клеток к разным дозам лекарственных средств, диагностированная в МТТ-тесте или с помощью метода проточной цитометрии, а также химиочувствительность ГСК донорских клеток, которую определяют с помощью метода проточной цитометрии перед трансплантацией ГСК.

2. Сравнивают профили лекарственной чувствительности клеток-мишеней у пациентов с ОЛ и ГСК доноров и конкретного пациента-реципиента с ОЛ.

3. При наличии в профиле химиотерапии, которую получает пациент с острым лейкозом, более 50 % лекарственных средств, в тесте *ex vivo*, индуцирующих умеренную лекарственную чувствительность с возможностью ее усиления эскалированными дозами лекарственных средств, можно наблюдать более благоприятный ответ на терапию.

4. При обнаружении низкой чувствительности к цитостатикам либо высокой чувствительности клеток при последующей не увеличивающейся чувствительности к эскалированным дозам лекарственных средств, у пациентов развивались различного рода инфекционные осложнения и сопутствующие заболевания и, как следствие, прогнозируется неблагоприятный ответ на терапию *in vivo*.

5. При выявлении более низкой выживаемости моноклеаров конкретного пациента-реципиента с ОЛ под действием лекарственных средств, по сравнению с ГСК донора, прогнозируется более благоприятный исход (наступление ремиссии или стабилизации процесса), тогда как более высокая чувствительность ГСК к повреждениям является прогностически неблагоприятной. Увеличение дозы лекарственного средства ведет в большей мере к снижению жизнеспособности лейкозных клеток пациента с ОЛ, чем ГСК донора.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Недостаточное количество клеточного материала для анализа. Стандартные осложнения цитостатической химиотерапии в соответствии со спектром применяемых лекарственных средств, в т. ч. полиорганный синдром вследствие предшествующей химиотерапии, что может не совпадать с относительно благоприятным прогнозом заболевания.

Схема определения факторов прогноза взрослых пациентов с ОЛ на высокодозную терапию и трансплантацию ГСК

