

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

**ГОСТРИЙ МІЄЛОЇДНИЙ ЛЕЙКОЗ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
Список скорочень	5
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ	7
Вступ.....	8
Класифікація ГМЛ.....	8
Діагностичні процедури.....	12
Критерії відповіді та вимірювання результатів.....	15
Терапія ГМЛ.....	17
Алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин	23
Клінічні дослідження	25
Лікування в особливих ситуаціях та симптоматична терапія.....	27
Література.....	59

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи
Крячок Ірина Анатоліївна	завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку, заступник голови робочої групи з клінічних питань
Каднікова Тетяна Вікторівна	завідувач відділення онкогематології з сектором ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку
Карнабеда Оксана Андріївна Кметюк Ярослав Володимирович	доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця 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
Матюшенко Інна Юріївна Олійніченко Олена Геннадіївна	член правління громадської спілки «Коаліція онкопацієнтів України» (за згодою) 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
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
----------------------------	---

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



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»

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік

Список скорочень

АА	апластична анемія
АД	аутосомно-домінантне
АР	аутосомно-рецесивне
БПЦ	багатопараметрична проточна цитофлуориметрія
бв/в	безперервне внутрішньовенне введення
БПВ	безподійна виживаність
БРВ	безрецидивна виживаність
в/в	внутрішньовенне введення
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
ГЛЛ	гострий лімфобластний лейкоз;
ГПЛ	гострий промієлоцитарний лейкоз
ДВЗ	дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові синдрому лізису пухлини (
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЗВ	загальна виживаність
КЗІ	кондиціонування зі зниженою інтенсивністю
КМ	кістковий мозок
КЧР _{ВЗХ}	кумулятивна частота рецидиву ВЗХ
ЛАІФ	лейкоз-асоційовані імунофенотипи
ЛСК	лейкозні стовбурові клітини
МАК	мієлоаблативне кондиціонування
МДС	мієлодиспластичний синдром
Мол-ВЗХ	молекулярна ВЗХ
МПН	мієлопроліферативне новоутворення
ПК	периферична кров
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
кПЛР	кількісна полімеразна ланцюгова реакція
цПЛР	цифрова краплинна ПЛР
ПО	перорально; орд - один раз на добу; п/ш - підшкірно.
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
орд	один раз на добу
РНК	рибонуклеїнова кислота
РҚД	рандомізоване клінічне дослідження
РТПГ	реакція трансплантат проти господаря
СБР	смертність без рецидиву
СЛП	синдром лізису пухлини
СМОЛ	стан без морфологічних ознак лейкозу
СНП	секвенування наступного покоління
СПЛ	смертність, пов'язана з лікуванням

т-ГМЛ	ГМЛ, що розвивається після лікування інгібіторами топоізомерази II
ТГСК	трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
ЧР	часткова ремісія
ХММЛ	хронічний мієломоноцитарний лейкоз
ЮММЛ	ювенільний мієломоноцитарний лейкоз
ANC	абсолютне число нейтрофілів
FDA	Управління контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів
CBF	фактор зв'язування з ядром
CMV	цитомегаловірус
CPX-351	ліпосомальний лікарський засіб що включає цитарабін/даунорубіцин
CC-486	пероральний азацитидин
EBV	вірус Епштейна-Барра
ECOG	Східна кооперативна онкологічна група
DfN	«відмінний від норми» аберантний імунофенотип
IDAC	проміжна доза цитарабіну
LDC	цитарабін
LP	ймовірно патогенний
P	Патогенний
GO	гемтузумабу озогаміцин
HMA	гіпометилуючий засіб
HSV	вірус простого герпесу
WBC	кількість лейкоцитів
MPO	мієлопероксидаза
MUGA	радіоізотопна вентрикулографія
VAF	частота варіантних алелів
VZV	вірус вітряної віспи

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами). Дана КН є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією КН *Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN*, що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги хворим на Гострий мієлоїдний лейкоз і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. КН була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням міжнародного інструменту - Опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.

Адаптація КН передбачала внесення до незмінного тексту оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені у КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана КН – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відміняють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN

Вступ

З часу публікації рекомендацій 2017 року¹ наші знання щодо ГМЛ значно поповнилися. Останні досягнення суттєво впливають на клінічну практику. Ці досягнення включають розуміння клінічного значення геномних аномалій для діагностики та прогнозу, клінічне значення спадкової схильності до ГМЛ, технологічні досягнення у кількісній оцінці вимірної залишкової хвороби (ВЗХ) та їх корисність для оцінки терапевтичної відповіді та ризику захворювання, розробку ряду нових терапевтичних засобів, а також розвиток аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), що призвело до появи нової класифікації захворювання,² діагностичних та прогностичних алгоритмів, а також оновлених терапевтичних практик. Цей звіт висвітлює ці досягнення та оновлює їх наслідки для стандартів лікування та клінічних досліджень лікування ГМЛ (Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN; Blood, 22 September 2022 | Volume 140, Number 12)

Методи

До складу міжнародної групи увійшли члени з визнаним клінічним та дослідницьким досвідом у лікуванні ГМЛ. Як повідомлялося раніше, було здійснено огляд літератури та відповідних анотацій, категоризацію доказів та вироблення консенсусних рекомендацій.^{1,3} Щодо діагностики та лікування гострого промієлоцитарного лейкозу, можливо звернутися до відповідних рекомендацій.⁴

Класифікація ГМЛ

Молекулярна картина

Соматичні мутації призводять до розвитку ГМЛ. Хоча епігенетичний стан лейкозних клітин, мікросередовище кісткового мозку, здоров'я нормальних гемопоетичних клітин та інші особливості є важливими для біології лейкозу, соматичні мутації можна легко оцінити за допомогою сучасних методів. Лейкоз розвивається внаслідок послідовного набуття соматичних мутацій у гемопоетичних стовбурових клітинах і клітинах-попередниках, що мають здатність до самооновлення і репродукції неопластичного клону.^{5,6} Початкові мутації можуть призвести до розширення клону клітин, який виявляється в периферичній крові, що називається клональним гемопоезом, так званім передлейкемічним станом, поширеність якого зростає з віком.⁷ Хоча деякі мутації, такі як мутації в генах *DNMT3A*, *TET2* і *ASXL1*, частіше зустрічаються під час клонального гемопоезу і є відносно ранніми явищами в лейкемогенезі, інші, як правило, набуваються пізніше в ході розвитку лейкозу, включаючи мутації в генах *FLT3*, *NRAS* і *RUNX1*. Комбінації мутацій, які насамкінець призводять до лейкемогенезу, залежать від біологічного кооперативного ефекту та взаємовиключності між мутованими генами.

Загальна класифікація

Міжнародна консенсусна класифікація ГМЛ,^{2,8} яка є оновленням попереднього переглянутого 4-го видання класифікації ГМЛ ВООЗ,⁹ внесла зміни до порогових значень кількості бластів та нові генетичні одиниці для визначення ГМЛ, ще більше розширивши спектр класифікаційних ознак, визначених за цитогенетичними та мутаційними профілями. Через їх переважний вплив на фенотип і результат захворювання, генетичним аберациям 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 на Рисунку 1.

Зміни порогових рівнів бластів, що визначають ГМЛ

Усі генетичні аномалії, що повторюються (Таблиця 1), які визначають специфічні підтипи ГМЛ - за винятком ГМЛ з $t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1$ - у даний час вважається достатнім для встановлення діагнозу ГМЛ наявність $\geq 10\%$ бластів у кістковому мозку або крові. Клінічна поведінка мієлоїдних новоутворень з цими перебудовами відображає специфічну генетичну аномалію, навіть для випадків, що мають $< 20\%$ бластів.¹⁰⁻¹⁸ Цей поріг у 10% бластів узгоджується з аномаліями, які раніше визначали ГМЛ, такими як $PML::RARA$, $CBFB::MYH11$ та $RUNX1::RUNX1T1$.¹⁹ Для уникнення потенційного перетину з хронічним мієлоїдним лейкозом у фазі акселерації, діагноз ГМЛ з $BCR::ABL1$ все ще вимагає $\geq 20\%$ бластів.

Хоча усі інші підтипи ГМЛ вимагають наявності $\geq 20\%$ бластів для встановлення діагнозу, була введена нова категорія (МДС)/ГМЛ, пов'язаного з визначеними геномними аномаліями, що включає випадки з 10-19% бластів у кістковому мозку або крові, щоб визнати той факт, що ці випадки знаходяться на межі між ГМЛ і МДС з точки зору їх біології та прогнозу (Таблиця 1).²⁰⁻²⁵ Пацієнти з діагнозом МДС/ГМЛ повинні мати право на участь у клінічних дослідженнях та підходах до лікування як МДС, так і ГМЛ.

Попередній анамнез ГМЛ

Важливою зміною у класифікації є вилучення колишніх категорій ГМЛ зі змінами, пов'язаними з мієлодисплазією (ГМЛ-ЗПМ), та мієлоїдними новоутвореннями, пов'язаними з терапією. Останні дані вказують на те, що скоріше генетичні характеристики, ніж клінічний анамнез (*de novo*, вторинний після перенесеного МДС або МДС/МПН, або пов'язаний з терапією), мають найбільше значення для класифікації підгруп ГМЛ, відмінних за біологічними характеристиками.^{6,26} Диспластична морфологія, яка в даний час використовується як критерій ГМЛ-ЗПМ, не має незалежного прогностичного значення.²⁷⁻²⁹ Таким чином, хоча наявність в анамнезі МДС або МДС/МПН і попередня терапія все ще залишаються важливими ознаками, на які слід звертати увагу для встановлення діагнозу, наразі вони застосовуються як діагностичні класифікатори для визначення категорії ГМЛ

(Таблиця 1, Рисунок 1).

ГМЛ з генетичними аномаліями, що повторюються

Ця категорія була розширена за рахунок включення додаткових варіантних транслокацій за участю $RARA$, $KMT2A$ і $MESOM$, а також інших рідкісних транслокацій, що повторюються, які тепер визнані як ГМЛ-визначальні одиниці (Таблиця 1).^{14,30,31} Останні дослідження показують, що in-frame мутації, які впливають на основний регіон лейцинової блискавки (bZIP) $CEBPA$, дають сприятливий результат, незалежно від того, чи є вони біалельними або моноалельними мутаціями.³²⁻³⁵ Варіанти bZIP всередині рамки зустрічаються у 90% та 35% випадків біалельних та моноалельних мутацій $CEBPA$ відповідно. Аналіз експресії генів підтверджує чітку біологію, пов'язану з мутацією bZIP $CEBPA$ при ГМЛ. Відповідно, цей підтип ГМЛ був переглянутий, і тепер для його класифікації потрібна лише in-frame bZIP $CEBPA$ мутація, замість попередньої вимоги щодо наявності біалельних аномалій $CEBPA$.

ГМЛ з мутацією TP53, ГМЛ з мутаціями генів, пов'язаними з мієлодисплазією, та ГМЛ з цитогенетичними аномаліями, пов'язаними з мієлодисплазією

Накопичені дані свідчать про те, що як з клінічної, так і з молекулярної точки зору, ГМЛ з мутацією *TP53* і МДС представляє собою окремі захворювання. Переважна більшість випадків з мутацією *TP53* мають складні каріотиби, і приблизно в половині випадків мутації *TP53* відбуваються за відсутності інших мутацій генів, пов'язаних з ГМЛ. Клінічно ці мієлоїдні новоутворення асоціюються з дуже несприятливим прогнозом.^{6,36-}

⁴¹ Наявність патогенної мутації *TP53* (у варіантній фракції алелі не менше 10%, з втратою або без втрати алелі *TP53* дикого типу) визначає нову одиницю ГМЛ з мутацією *TP53*. Випадки без мутації *TP53*, але з мутаціями в *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1* та/або *ZRSR2* класифікуються як ГМЛ з мутаціями генів, пов'язаними з мієлодисплазією, незалежно від наявності в анамнезі МДС. Ці мутації тісно пов'язані з ГМЛ після перенесеного раніше МДС або МДС/МПН і дають несприятливий прогноз, навіть якщо вони виникають при *de novo* ГМЛ.^{6,26,42-45} ГМЛ з мутаціями генів, пов'язаними з мієлодисплазією, охоплює попередню тимчасову категорію ГМЛ з мутацією *RUNX1*.

Нова категорія «ГМЛ з цитогенетичними аномаліями, пов'язаними з мієлодисплазією» тепер включає випадки, які раніше класифікувалися як ГМЛ-ЗПМ, через наявність цитогенетичних результатів, пов'язаних з мієлодисплазією, але без мутацій гена *TP53* або мутацій генів, пов'язаних з мієлодисплазією.⁴⁶

Слід зазначити, що класифікація є ієрархічною (Рисунок 1), тобто «ГМЛ з мутацією *TP53*» має перевагу над «ГМЛ з мутаціями генів, пов'язаними з мієлодисплазією», а остання - над «ГМЛ з цитогенетичними аномаліями, пов'язаними з мієлодисплазією».

Решта випадків ГМЛ класифікуються як «ГМЛ без додаткових уточнень» (ГМЛ-БДУ) (незалежно від наявності або відсутності мультилінійної дисплазії). Чотири категорії, описані вище, визначаються як ГМЛ/МДС, якщо рівень бластів у кістковому мозку або крові становить 10-19%, і як ГМЛ з $\geq 20\%$ бластів (Таблиця 1; Рисунок 1). Випадки, які мають, як специфічну генетичну аномалію, що повторюється, яка визначає ГМЛ, так і мутацію *TP53* та/або пов'язані з мієлодисплазією генні мутації або цитогенетичні порушення, слід класифікувати відповідно до визначеної генетичної аномалії, що повторюється. Хоча складні каріотиби і певні профілі ко-мутацій дають несприятливий прогноз для деяких генетичних підтипів ГМЛ, вони враховані у схемі прогностичної стратифікації і не впливають на їх первинну діагностичну класифікацію.

ГМЛ, пов'язаний з терапією

Наразі частота випадків ГМЛ з ознаками зв'язку з попередньою терапією іншого захворювання, що становить 10-15% від усіх вперше діагностованих ГМЛ, продовжує зростати, частково через збільшення кількості онкохворих, які вижили після перенесеного раку і належать до групи ризику.⁴⁷ Як зазначалося вище, «ГМЛ, пов'язаний з терапією» більше не вважається окремою одиницею захворювання, але термін «пов'язаний з терапією» тепер використовується, як діагностична ознака захворювань які в першу чергу визначаються їх генетичним профілем.

Вважалося, що ці новоутворення є прямим наслідком мутаційних явищ, індукованих цитотоксичною терапією та/або селекцією стійких до хіміотерапії клонів.⁴⁸⁻⁵⁰ Загалом, ці випадки ГМЛ пов'язані з побічними генетичними ураженнями, і понад 90% з них мають аномальний каріотип.^{51,52} Більш поширений підтип, який спостерігається у $\sim 75\%$ випадків, зазвичай проявляється через 5-7 років після першого впливу алкілюючих засобів або радіації, йому часто передують МДС, і він часто супроводжується аномаліями хромосом 5 та/або 7, складним каріотипом та мутаціями *TP53*.^{48,49,52,53} У деяких осіб після лікування інгібіторами топоізомерази II розвивається т-ГМЛ, при цьому розриви на ділянках Топо-II призводять до аномальної рекомбінації та збалансованих транслокацій

у *KMT2A* на *11q23*, *RUNX1* на *21q22* або *RARA* на *17q21*.² У цих випадках латентний період коротший, часто він становить лише від 1 до 3 років, а попередній МДС зустрічається рідко.

Інший патогенетичний шлях представлений випадками з попередньо існуючим мієлоїдним клоном, резистентним до хіміотерапії.⁵² Клональний гемопоез з невизначеним потенціалом може бути першим кроком до моделі множинного ураження.^{54,55} Були виявлені випадки, коли точна мутація *TP53*, виявлена під час діагностики, вже була присутня з низькою частотою в крові або кістковому мозку за багато років до розвитку т-ГМЛ.⁵¹ Ці дані дозволяють припустити модель, в якій гемопоетичні стовбурові клітини, що несуть мутації в *TP53* або *PPM1D*, піддаються позитивній селекції під впливом цитотоксичної терапії, що в результаті призводить до розвитку т-ГМЛ.^{56,57} Мутації у шляху RAS/MAPK, зміни в *RUNX1* або *TP53* і перебудови *KMT2A* також є частими соматичними факторами розвитку ГМЛ у дітей, пов'язаного з попередньою терапією, але, на відміну від дорослих, більшість випадків представляють незалежні клони, що виникають внаслідок цитотоксичної терапії, а не попередньо існуючі мінорні клони.⁵⁰

Шкідливі мутації, характерні для синдромів сімейної схильності до раку, у шляху гомологічної рекомбінаційної репарації ДНК, зокрема *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53* або *CHEK2*, спостерігаються у ~20% випадків.^{58,59} Виявлення таких попередніх станів полегшує скринінг та консультування пацієнтів перед початком лікування основного захворювання, відбір сімейних донорів для алогенної ТГСК, стратегії спостереження за раком/органом та каскадне тестування у сім'ях.⁶⁰

Схильність на рівні зародкової лінії

Усе частіше визнається, що люди мають спадкову схильність до злоякісних новоутворень кровотворної системи на рівні зародкової лінії (Таблиця 2).^{61,62} Виявлення такої спадкової схильності впливає на лікування пацієнта, особливо якщо розглядається можливість проведення алогенної ТГСК, а також на стратегію спостереження за станом здоров'я пацієнта та його родичів, які мають спільний причинний варіант. Клінічне тестування на ці синдроми є складним для більшості клініцистів з огляду на відносну недостатність досвіду щодо цих станів, необхідність отримання зародкової ДНК для тестування (Таблиця 3) та відсутність стандартизації у цій галузі щодо того, у яких пацієнтів і які гени повинні бути протестовані.⁶³

Ризик схильності на рівні зародкової лінії слід розглядати для усіх пацієнтів з діагнозом злоякісного новоутворення кровотворної системи незалежно від віку, оскільки деякі алелі схильності на рівні зародкової лінії, такі як в *DDX41*, можуть бути причиною злоякісних новоутворень кровотворної системи у старшому віці.^{64,65} Після виявлення, порушення схильності на рівні зародкової лінії слід застосовувати в якості діагностичних критеріїв для конкретної категорії захворювання на ГМЛ. Ключові особливості клінічної картини, які повинні спонукати до розгляду питання щодо тестування зародкової лінії, наведені у Таблиці 3. Клініцисти повинні ознайомитися з академічними та комерційними варіантами тестування, включаючи культивування і секвенування фібробластів шкіри, що дозволяє виключити соматичні мутації в гемопоетичних клітинах, а також з панеллю генів, які підлягають аналізу (Таблиця 2).⁶³ Варіанти зародкової лінії класифікуються, як патогенні, ймовірно патогенні, варіант невизначеного значення, ймовірно доброякісні або доброякісні; тільки патогенні та ймовірно патогенні варіанти вважаються причиною захворювання і клінічно спостерігаються у сім'ях. Однак, класифікація генних варіантів може змінюватися з часом, коли стає доступною додаткова інформація щодо функції

гена/алелі та/або класифікація даних у сім'ях, і варіанти з невизначеним значенням, зокрема, часто перекласифіковуються, як ймовірно патогенні або патогенні.

Певні порушення на рівні зародкової лінії асоціюються зі специфічними характеристиками, які важливо розпізнати клініцистам (Таблиця 2), ті, що пов'язані з кількісними та якісними дефектами тромбоцитів: *ANKRD26*, *ETV6* та *RUNX1*, та ті, що пов'язані з дисфункцією інших органів: *GATA2* з імунodefіцитом; синдром Швахмана-Даймонда з екзокринною недостатністю підшлункової залози та скелетною дисплазією; анемія Фанконі з дисморфізмом обличчя, плоскоклітинними карциномами та пухлинами печінки; а також вроджений дискератоз з легенеvim фіброзом, цирозом печінки та судинними аномаліями, серед інших. Деякі розлади пов'язані лише з мієлоїдними злоякісними пухлинами (наприклад, *СЕВРА*), тоді як інші підвищують ризик виникнення різноманітних злоякісних пухлин кровотворної системи та солідних пухлин. Спектр пухлин, пов'язаних з кожним розладом, може розширюватися з часом у міру виявлення більшої кількості осіб та сімей. З'являються алелі схильності зародкової лінії, які представляють ризик лімфоїдних злоякісних новоутворень, які часто перетинаються з генами ризику мієлоїдних злоякісних новоутворень.

Оскільки план лікування багатьох пацієнтів з ГМЛ включає алогенну ТГСК, а родичі є кращими донорами, тестування на алелі ризику на рівні зародкової лінії повинно проводитися якомога раніше під час клінічного лікування. Використання донорських гемопоетичних стовбурових клітин від носіїв шкідливих варіантів *RUNX1* та *СЕВРА* заборонено, але бракує даних щодо більшості генів схильності та того, чи є якісь варіанти дозволені для трансплантації.⁶⁶ Майбутні дослідження, які приведуть до створення вичерпного переліку усіх генів схильності, розширять наші можливості щодо найкращих методів лікування пацієнтів та їхніх родин, а також сприятимуть розробці стратегій підтримки здоров'я протягом усього життя.

Діагностичні процедури

Усі аналізи, необхідні для встановлення діагнозу, класифікації ризиків та інших процедур, які рекомендується проводити під час встановлення діагнозу, наведені у Таблиці 4.

Імунофенотипування

Для точної діагностики ГМЛ необхідне імунофенотипування методом багатопараметричної проточної цитофлуориметрії (БПЦ) шляхом визначення поверхневих клітинних та внутрішньоклітинних маркерів (Таблиця 5). Через гетерогенність ГМЛ жоден маркер не експресується в усіх випадках. Також важливо визначити лейкоз-асоційовані імунофенотипи (ЛІАФ) для подальшого моніторингу ВЗХ за допомогою БПЦ. У випадках, коли аспірат неможливо отримати, а циркулюючі бласти відсутні, мієлоїдний фенотип може бути підтверджений трепанобіопсією за допомогою імуногістохімічного дослідження.

Цитогенетичні та молекулярні дослідження

Традиційний цитогенетичний аналіз є обов'язковим для оцінки ГМЛ. Якщо традиційний цитогенетичний аналіз не дає результатів, флуоресцентна гібридизація *in-situ* є альтернативою для виявлення специфічних аномалій, таких як злиття генів *RUNX1::RUNX1T1*, *СВFB::MYH11*, *KMT2A (MLL)* та *MESOM (EVII)*, або хромосомних аномалій, пов'язаних з мієлодисплазією, наприклад, втрата матеріалу хромосом 5q, 7q або 17p (Таблиця 1).

Молекулярно-генетичне тестування повинно виявляти усі генетичні аномалії, які визначають захворювання та категорії ризику, або необхідні для таргетних методів

лікування (Таблиця 4). Ці тести можуть бути виконані за допомогою комерційно доступних засобів діагностики панелей генів або платформ, які одночасно тестують на мутації та перебудови. Якщо підозрюється ГМЛ зі схильністю на рівні зародкової лінії, слід використовувати спеціальну панель генів, що включає відомі алелі схильності. Однак, слід з обережністю інтерпретувати дані, отримані з пухлинних панелей, оскільки кровотворні тканини зазнають соматичної реверсії, що часто призводить до хибнонегативних результатів, а тестування на основі панелей часто нездатне виявити варіанти копій зародкової лінії, які є відносно поширеними алелями, що зумовлюють схильність до захворювання.

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) або цифрової краплинної ПЛР (цПЛР) для полегшення моніторингу ВЗХ після лікування.

Біобанкінг

Принаймні в клінічних дослідженнях, але бажано також і поза цим контекстом, слід отримувати зразки кісткового мозку і крові в момент встановлення діагнозу, у період ремісії та підчас рецидиву та зберігати у відповідних умовах (ДНК і РНК зберігаються за температури -80°C , а життєздатні клітини – за температури -196°C). Для проведення кореляційних лабораторних досліджень необхідно отримати широку інформовану згоду пацієнта. Крім того, слід зберігати зразок здорової тканини, щоб можна було відрізнити зародкову лінію від соматичних мутацій.

Класифікація генетичних ризиків на етапі діагностики ELN 2022 року

З 2017 року з'явилися нові дані, які зумовили необхідність коригування класифікації ризиків. На додаток до базової генетичної характеристики підкреслюється важливість відповіді на початкову терапію та оцінки ранньої ВЗХ в індивідуальному розподілі ризику.⁶⁷ У клінічній практиці пацієнт зі сприятливим ризиком ГМЛ може бути перекласифікований до групи проміжного ризику, або навпаки, на підставі наявності або відсутності ВЗХ відповідно. Наприклад, це особливо актуально для пацієнтів з ГМЛ з мутацією *NPM1*.⁶⁸⁻⁷⁰

Найважливіші зміни, внесені до попередньої класифікації ризиків, наведені у Таблиці 6.

- 1) Співвідношення алелей *FLT3-ITD* більше не враховується у класифікації ризиків; відповідно, усі ГМЛ з *FLT3-ITD* тепер відносяться до групи проміжного ризику, незалежно від співвідношення алелей або супутньої наявності мутації *NPM1*. Причина такої зміни пов'язана з методологічними проблемами стандартизації аналізу для визначення співвідношення алелей *FLT3-ITD*, модифікуючим впливом терапії на основі мідостаурину на *FLT3-ITD* без мутації *NPM1*,⁷¹ та зростаючою роллю ВЗХ у прийнятті рішень щодо лікування.
- 2) ГМЛ з мутаціями генів, пов'язаними з мієлодисплазією, тепер віднесено до групи несприятливого ризику. Ці мутації, які зазвичай асоціюються з ГМЛ після перенесеного гематологічного захворювання, також поширені при *de novo* ГМЛ і вказують на несприятливий ризик навіть за відсутності пов'язаних з мієлодисплазією цитогенетичних аномалій.^{6,26,42,44,45} Окрім раніше розглянутих генів *ASXL1* та/або *RUNX1*, ця категорія генних мутацій, пов'язаних з мієлодисплазією, тепер включає патологічні варіанти, принаймні, в одному з генів *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1* або *ZRSR2*.
- 3) Наявність цитогенетичних аномалій несприятливого ризику при ГМЛ з мутацією *NPM1* тепер визначає несприятливий ризик. Мета-аналіз показав, що ГМЛ з мутацією *NPM1* з несприятливими цитогенетичними аномаліями асоціюється з несприятливим результатом.⁷² Питання щодо того, чи інші генетичні аномалії (наприклад, мутації генів, пов'язані з мієлодисплазією) також

призводять до несприятливого результату ГМЛ з мутацією *NPM1*, знаходиться у стадії вивчення. 4) Як зазначалося вище, нещодавні дослідження показали, що мутації всередині рамки, що впливають на основний регіон лейцинової блискавки (*bZIP*) *CEBPA*, призводять до сприятливого результату, незалежно від того, чи є вони біалельними або моноалельними, і тому зараз віднесені до групи сприятливого ризику.^{32,34,35} 5) До групи несприятливого ризику включені цитогенетичні аномалії, що повторюються, котрі визначають захворювання, в тому числі *t(3q26.2;v)* за участю гена *MECOM*^{31,73} або *t(8;16)(p11;p13)*, пов'язані зі злиттям генів *KAT6A::CREBBP*.¹⁴ 6) Нарешті, гіпердиплоїдні каріотиби з множинними трисоміями (або полісоміями) більше не розглядаються, як складні каріотиби і як групи несприятливого ризику.⁷⁴

Хоча в численних повідомленнях вивчалися мутації у інших генах, наприклад, *IDH1/IDH2* або *DNMT3A*, наявні дані ще не дають підстав для їх віднесення до окремої прогностичної групи ELN. Крім того, нове терапевтичне застосування таргетних інгібіторів може вплинути на прогноз результату ГМЛ з мутацією *IDH1/IDH2*. Нарешті, слід підкреслити, що класифікація ELN ризику ГМЛ була розроблена на основі даних щодо пацієнтів, які отримують інтенсивне лікування, і може потребувати модифікацій для пацієнтів, які отримують менш інтенсивну терапію.

Моніторинг вимірної залишкової хвороби

Оцінка ВЗХ для ГМЛ використовується з метою 1) надання кількісної методології для встановлення більш глибокого стану ремісії; 2) уточнення оцінки ризику рецидиву після ремісії; 3) виявлення рецидиву, що наближається, для забезпечення раннього втручання; 4) як сурогатна кінцева точка для прискорення досліджень та реєстрації лікарських засобів.⁷⁵

У даний час двома найбільш широко оцінюваними методологіями є ВЗХ на підставі результатів багатопараметричної проточної цитофлуориметрії (БПЦ-ВЗХ) та молекулярна ВЗХ (Мол-ВЗХ), що оцінюється за допомогою КПЛР.⁷⁶ Нові дослідницькі технології включають секвенування наступного покоління (СНП) та цПЛР (Таблиця 7).⁷⁷ Поточне оновлення рекомендацій ELN щодо ВЗХ включає нові технічні рекомендації щодо стандартизованого аналізу БПЦ-ВЗХ та Мол-ВЗХ, порогові значення ВЗХ, визначення відповіді ВЗХ та пропозиції щодо клінічних наслідків.⁶⁷

Коментар робочої групи: на момент розробки даної КН, технології, що включають секвенування наступного покоління (СНП) та - цифрову краплинну полімеразну ланцюгову реакцію (цПЛР) в Україні не проводяться.

Багатопараметрична проточна цитофлуориметрія

Інтеграція діагностичних ЛАІФ, які відрізняють клітини ГМЛ від нормальних гемопоетичних клітин у конкретного пацієнта, і більш загально визначеного «відмінного від норми» аберантного імунофенотипу (DfN), дозволяє відстежувати як діагностичні, так і нові клони, і повинна включати основні маркери ВЗХ (Таблиця 5).⁶⁷ Оцінка БПЦ-ВЗХ повинна проводитися за допомогою кваліфікованого аналізу на основі рекомендацій щодо виявлення рідкісних явищ.⁷⁸ Оцінка залишкових лейкозних стовбурових клітин (ЛСК) за допомогою БПЦ-ВЗХ все ще досліджується, але рекомендується для оцінки у клінічних дослідженнях. Прогностична цінність ЛСК- ВЗХ пов'язана з більш високою чутливістю і більш низьким рівнем хибнонегативних результатів.^{79,80} ЛСК можуть бути визначені за імунофенотипом як клітини CD34⁺/CD38^{low} у поєднанні з аберантним маркером, який відсутній на нормальних ГСК, наприклад, CD45RA (PTPRC), CLL-1 (CLEC12A) або CD123 (IL3RA).⁸¹

Молекулярна ВЗХ

Методика, що використовується, включаючи кПЛР і цПЛР, повинна досягати межі виявлення не менше 10^{-3} . Може використовуватися, як периферична кров, так і кістковий мозок, хоча чутливість у крові, як правило, на порядок нижча порівняно з кістковим мозком. Пов'язані з лейкозом аномалії, придатні для моніторингу методом кПЛР, включають мутації *NPM1*; злиття генів *CBFB::MYH11*, *RUNX1::RUNX1T1*, *KMT2A::MLLT3*, *DEK::NUP214* і *BCR::ABL1*; і експресію *WT1*.⁶⁷ Валідація є найбільш надійною для ГМЛ з мутацією *NPM1*, а також ГМЛ позитивним за *CBFB::MYH11* та *RUNX1::RUNX1T1*.⁸²

У разі використання СНП перевага надається підходам на основі таргетних панелей з корекцією помилок.⁸³ Необхідно з обережністю розпізнавати і виключати мутації зародкової лінії. Мутації, що відповідають передраковому клональному гемопоезу (наприклад, *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*), не повинні розглядатися як ВЗХ.⁸⁴ Необхідні подальші дослідження для ідентифікації та розмежування мутацій, які дійсно вказують на залишковий ГМЛ, від аномалій, пов'язаних з клональним гемопоезом.^{85,86} Важливо відзначити, що стратегії, що базуються на СНП, наразі не мають стандартизації, як окремого методу оцінки ВЗХ.

Впровадження тестування ВЗХ/прийняття рішень при ГМЛ

Прогностична цінність виявлення ВЗХ при повній ремісії (ПР) або ПР з неповним гематологічним відновленням (ПРН) була продемонстрована як у пацієнтів, які отримували інтенсивні, так і, останнім часом, менш інтенсивні режими лікування.⁸⁷⁻⁸⁹ Різні дослідження та систематичний метааналіз 81 публікації показали прогностичну цінність ВЗХ щодо оцінки рецидиву та загальної виживаності (ЗВ).^{68,87,90-93} Хоча оцінки ВЗХ надають критично важливу прогностичну інформацію, вони є недосконалими, оскільки рецидив все ще виникає у меншості ВЗХ-негативних пацієнтів. Таким чином, негативний результат тесту на ВЗХ може не вказувати на повну ерадикацію захворювання, а відноситься до захворювання нижче порогового значення тесту на ВЗХ у досліджуваному зразку. І навпаки, не в усіх пацієнтів з позитивним результатом тесту на ВЗХ буде рецидив. Слід зазначити, що Мол-ВЗХ може виявлятися на низьких рівнях (ПР_{ВЗХ-LL}) без прогностичної значущості, і, отже, називається негативним в оперативному плані, якщо значення ВЗХ нижче порогового значення, пов'язаного з прогнозом.⁶⁷ Наприклад, при СВФ-ГМЛ та ГМЛ з мутацією *NPM1* транскрипти можуть демонструвати стійку експресію на низькому рівні після лікування, але це не свідчить про прогноз рецидиву.^{68,70,94-96} Наявність ВЗХ перед трансплантацією є незалежним несприятливим прогностичним фактором результату після трансплантації.⁹⁷⁻¹⁰⁰ Однак, на даний час немає доказів, які б свідчили щодо користі додаткових курсів інтенсивної хіміотерапії перед трансплантацією у пацієнтів з ПР1, які мають позитивний результат на ВЗХ. За умови належного фізичного стану, такі пацієнти повинні розглядатися як кандидати для проведення мієлоаблативного кондиціонування (МАК) або раннього поступового зниження дози післятрансплантаційної імуносупресії.⁹⁸ Визначення категорій відповіді ВЗХ та молекулярного рецидиву наведено в Таблиці 8. На Рисунку 2 показані рекомендовані часові точки для оцінки ВЗХ та прийняття клінічного рішення для ГМЛ з мутацією *NPM1*, СВФ-ГМЛ та ГМЛ, оціненого методом БПЦ.

Критерії відповіді та вимірювання результатів

Критерії відповіді ГМЛ та показники результатів наведені у Таблицях 8 та 9.

Критерії відповіді

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

ПР з частковим гематологічним відновленням (ПР_г). Термін ПР_г був введений для пацієнтів з морфологічним кліренсом бластних клітин кісткового мозку 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]), оскільки вони представляють клінічну користь для пацієнта; повинні виконуватися інші критерії ПР. До цього часу ПР_г використовувалася лише в контексті досліджень, що оцінюють менш інтенсивні методи лікування. Рекомендується, щоб майбутні дослідження підтвердили роль ПР_г як сурогатного показника виживаності після інтенсивної та менш інтенсивної терапії.

Критерії відповіді з оцінкою ВЗХ. Рекомендації ELN 2017 року включили термін ПР без ВЗХ (ПР_{ВЗХ}-), щоб визнати зростаючу роль технологій ВЗХ у стратифікації прогнозу у пацієнтів з ПР.¹ Поточні критерії відповіді розширюють класифікацію ВЗХ, включаючи пацієнтів, які досягають ПР_г або ПРН без ВЗХ (ПР_{гВЗХ}- або ПРН_{ВЗХ}-).

Часове вікно для оцінки відповіді. Для визнання потенціалу постійного поліпшення показників формули крові після міелосупресивної терапії, визначення відповіді для пацієнтів з кліренсом бластних клітин кісткового мозку (<5%) може бути скориговано для відображення найкращої гематологічної відповіді, досягнутої до початку наступного циклу лікування. В аналізах аспірату, які включають СМОЛ, ПР_г або ПРН, слід зазначити потенційну можливість зміни остаточного визначення відповіді за результатами аналізу крові після трансплантації кісткового мозку.

Відсутність відповіді. Пацієнти, які можуть бути оцінені на предмет відповіді, але не відповідають критеріям ПР, ПР_г або ПРН, СМОЛ або ЧР, будуть віднесені до категорії «відсутність відповіді».

Неможливо оцінити відповідь. Для точної звітності щодо відповіді необхідно включати усіх зареєстрованих/рандомізованих пацієнтів за принципом наміру лікувати. Таким чином, пацієнти, у яких неможливо оцінити відповідь, повинні бути включені до знаменника аналізу оцінки відповіді. До цієї категорії можуть бути віднесені пацієнти, у яких ще не проводилася оцінка відповіді, пацієнти з ранньою смертю, які достроково вибули з дослідження, або пацієнти з технічно неоптимальним зразком кісткового мозку, що унеможливило проведення оцінки. Пацієнти, які раніше класифікувалися як такі, що померли з аплазією або з невизначених причин, тепер визначені як такі, у яких неможливо оцінити відповідь.

Неефективність терапії

Рецидив захворювання визначається як $\geq 5\%$ лейкозних бластів у кістковому мозку, повторна поява лейкозних бластів у периферичній крові (ПК) щонайменше у 2 зразках ПК з інтервалом не менше одного тижня, або розвиток нового екстрамедулярного захворювання.

Рефрактерне захворювання. Якщо зазначена відповідь не була досягнута до визначеного контрольного терміну (тобто недосягнення відповіді після 2 циклів інтенсивної хіміотерапії або заздалегідь визначеного контрольного терміну, наприклад, через 180 днів після початку менш інтенсивної терапії), пацієнт буде визначений як такий, що має рефрактерне захворювання.

ПР, ПР_г або ПРН з рецидивом ВЗХ. Для пацієнтів, які спочатку досягли ПР, ПР_г або ПРН без ВЗХ, термін ПР, ПР_г або ПРН з рецидивом ВЗХ може застосовуватися, якщо є докази рецидиву ВЗХ, як визначено критеріями ELN (Таблиця 8).⁶⁷

Вимірювання результатів

Рекомендується систематично повідомляти щодо випадків ранньої смерті (наприклад, через 30 та 60 днів), щоб можна було оцінити смертність, пов'язану з лікуванням (СПЛ), при цьому нові методи лікування мають відношення до терапії, що розглядається.

Хоча первинною кінцевою точкою реєстраційних досліджень лікування ГМЛ історично була ЗВ, збільшення доступності варіантів лікування після дослідження, які можуть ускладнювати інтерпретацію ЗВ, може сприяти прийняттю альтернативних кінцевих точок, таких як БПВ (або БРВ для досліджень після ремісії) в якості порівняльних показників результату в реєстраційних дослідженнях (див. також Розділ «Клінічні дослідження»). У ретроспективному аналізі на рівні пацієнта 8 рандомізованих досліджень з оцінки інтенсивної хіміотерапії, проведених FDA США, БПВ мала найкращу кореляцію із ЗВ, коли відповідь обмежувалася чіткою ПР ($R^2 = 0,87$ [95% ДІ 0,47-0,98]); БПВ з розширеним визначенням відповіді, що включало ПРн і ПР з неповним відновленням тромбоцитів (ПРт), також корелювала, хоча і менш сильно, із ЗВ ($R^2 = 0,59$ [95% ДІ 0,13-0,93]).¹⁰¹ Обмеженнями аналізу були відносно невеликі розміри вибірок, неоднорідність досліджень та відсутність багатofакторного аналізу.

Для лікарських засобів, які додають міелосупресію (наприклад, венетоклак, СРХ-351, гемтузумабу озогоміцин), використання тільки чіткої ПР у визначенні БПВ все частіше ставиться під сумнів. Ми рекомендуємо розширити визначення БПВ, включивши до нього ПРг або ПРн у відповіді. Пацієнти, які не досягли відповіді до попередньо визначеного терміну (рефрактерне захворювання), повинні мати подію, зареєстровану у 1-й день реєстрації в нерандомізованих дослідженнях (або у 1-й день випадкового розподілу в рандомізованих дослідженнях). Пацієнти, які помирають до досягнення терміну відповіді та до/без оцінки відповіді, відносяться до неефективної терапії, і ця подія повинна бути зареєстрована в день 1 реєстрації/рандомізації. Пацієнтів, які вижили, але у яких неможливо оцінити відповідь, цензують в день 1 реєстрації/рандомізації. Для забезпечення узгодженості у звітності щодо дослідження слід попередньо визначити термін відповіді для недосягнення відповіді. Крім того, термін відповіді повинен відповідати отриманому лікуванню; наприклад, після завершення двох циклів інтенсивної терапії або через 180 днів після початку менш інтенсивних схем.

Включення результатів ВЗХ в якості показника неефективності терапії вимагає включення нових термінів, що включають рецидив молекулярної ВЗХ, у визначення часу до події для БПВ_{ВЗХ}, БРВ_{ВЗХ} та кумулятивної частоти рецидиву (КЧР_{ВЗХ}) (Таблиця 9). Для кожного дослідження в плані статистичного аналізу повинні бути вказані чіткі визначення щодо того, як визначається рецидив ВЗХ.

Терапія ГМЛ

Метою лікування є контроль і, за можливості, ерадикація захворювання. Цей результат досягається в ідеалі шляхом індукції ПР за допомогою початкової терапії з подальшою консолідацією та/або підтримуючою терапією для поглиблення ремісії та максимізації тривалості відповіді. Роль ТГСК та терапії після ТГСК обговорюється у розділі, присвяченому алогенній ТГСК. Результати генетичних аналізів повинні бути доступні якомога швидше, бажано протягом 3-5 днів, для визначення терапевтично ефективних мішеней (Таблиця 4). Для оптимізації клінічного результату рекомендується невелика затримка з початком лікування для стабілізації стану пацієнтів та визначення найкращого варіанту лікування.¹⁰² За наявності гіперлейкоцитозу рекомендується негайна циторедукція (див. Розділ «Лікування в особливих ситуаціях»). Якщо пацієнт не може переносити активний інтенсивний або неінтенсивний варіант лікування, метою

терапії є оптимізація якості життя 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.

Виживаність пацієнтів з ГМЛ, пов'язаного з попередньою терапією, в цілому залишається низькою, що в основному пов'язано з високою частотою несприятливих (цитогенетичних особливостей,^{103,104} а також з наслідками попередньої терапії та іноді персистуючим первинним захворюванням. Загалом, пацієнтів слід лікувати відповідно до однакових загальних терапевтичних принципів залежно від того, чи є вони кандидатами на інтенсивну або неінтенсивну терапію та аlogenну ТГСК.^{104,105} CPX-351 пропонує новий варіант лікування таких пацієнтів (див. нижче).

Коментар робочої групи: Станом на 01.08.2023 р. комбінований лікарський засіб CPX-351, що містить- цитарабін та даунорубіцин у фіксованому молярному співвідношенні 5:1 в Україні не зареєстровано.

Пацієнти, які вважаються придатними для інтенсивної терапії

Індукційна терапія

Основою інтенсивної хіміотерапії залишаються антрацикліни та цитарабін. Альтернативними варіантами є схеми FLAG-IDA та схеми цитарабіну на основі мітоксантрону (Таблиця 10). Стандартом стало включення інгібітора кінази мідостаурину до терапії першої лінії пацієнтів з ГМЛ з мутацією *FLT3*. Мідостаурин покращував 4-річну ЗВ на 7,1%, з 44,3 до 51,4%, під час застосування, як доповнення до індукції даунорубіцином-цитарабіном та консолідації високими дозами цитарабіну у пацієнтів віком 18-59 років.¹⁰⁶ Хоча досліджуване лікування включало однокомпонентну підтримуючу терапію впродовж 12 місячних циклів, цінність додавання підтримуючої терапії залишається невизначеною.¹⁰⁷ У проспективному нерандомізованому дослідженні мідостаурин також показав сприятливий ефект у пацієнтів віком до 70 років порівняно з історичною контрольною групою.¹⁰⁸

Новіші та потенційно більш потужні інгібітори *FLT3* у даний час проходять рандомізовану оцінку, як терапевтичні альтернативи мідостаурину.^{109,110} У плацебо-контрольоване дослідження фази 3 включено 539 пацієнтів для отримання квізартинібу або плацебо в комбінації з інтенсивною індукційною та консолідувальною хіміотерапією з подальшою однокомпонентною підтримуючою терапією квізартинібом впродовж до 36 циклів у пацієнтів віком від 18 до 75 років з *FLT3-ITD*-позитивним ГМЛ. Допускалося проведення терапії після ТГСК. Хоча результати рецензованих досліджень ще не доступні, у попередньому рефераті засідання повідомлялося щодо подовженої виживаності після застосування квізартинібу порівняно з плацебо. Нейтропенія ≥ 3 ступеня, що виникала під час лікування, була більш частою в групі квізартинібу; рання смерть (≤ 30 днів) становила 5,7% та 3,1% в групі квізартинібу порівняно з групою плацебо відповідно.¹¹¹

Коментар робочої групи: Станом на 01.10.2023 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою квізартиніб в Україні не зареєстровано.

Гемтузумабу озогаміцин (*GO*) - це гуманізований IgG4, антитіло до антигену CD33, хімічно зв'язане з цитотоксичним компонентом на основі каліхеаміцину. Після первинного схвалення FDA з подальшим відкликанням на підставі сумнівної клінічної користі, наступне рандомізоване дослідження продемонструвало перевагу БПВ серед

пацієнтів віком 50-70 років з *de novo* ГМЛ, причому користь обмежувалася захворюванням зі сприятливим або проміжним цитогенетичним ризиком.^{112,113} Хоча чотири інших відкритих рандомізованих дослідження окремо не змогли продемонструвати покращення виживаності при додаванні GO до терапії ГМЛ першої лінії, метааналіз усіх 5 досліджень показав перевагу, особливо у пацієнтів з СВФ-ГМЛ.¹¹⁴ У іншому рандомізованому дослідженні було показано зниження ймовірності рецидиву та більший молекулярний кліренс мутантного *NPM1* у пацієнтів з ГМЛ з мутацією *NPM1*, але без різниці у БПВ.^{70,115} GO в дозі 3 мг/м² (максимальна доза 5 мг) в 1-й, 4-й та 7-й дні індукції та в 1-й день консолідації був схвалений для пацієнтів з раніше нелікованим *de novo* ГМЛ, позитивним за CD33-антигеном, у комбінації з даунорубіцином та цитарабіном, але одноразова доза GO, введена в 1-й день індукції, також може бути ефективною.^{114,116,117}

CPX-351 є ліпосомальним лікарським засобом з двома діючими речовинами, який включає цитарабін/даунорубіцин у фіксованому молярному співвідношенні 5:1.¹¹⁸ У відкритому рандомізованому дослідженні фази 3 за участю вперше діагностованих пацієнтів віком 60-75 років з підтипами захворювання, що включають «пов'язаний з терапією ГМЛ, МДС або ХММЛ в анамнезі, або *de novo* ГМЛ з цитогенетичними аномаліями, пов'язаними з мієлодисплазією», лікарський засіб *CPX-351* покращував частоту клінічних відповідей та виживаність порівняно з індукцією цитарабіном-даунорубіцином з подальшою консолідацією за схемою «5+2».¹¹⁹ П'ятирічна ЗВ в групі *CPX-351* покращилася з 10% до 18%, порівняно з пацієнтами, які отримували схему «7+3».¹²⁰ *CPX-351* подовжував медіану часу до відновлення нейтрофілів і тромбоцитів приблизно на 7 днів і збільшував ризик кровотечі. Рання 30-денна смертність, однак, не збільшувалася під час застосування *CPX-351* (5,9%) порівняно зі схемою «7+3» (10,6%), і відзначалася менша кількість мукозитів. Рандомізовані дані відсутні для пацієнтів віком до 60 років та з ГМЛ після попереднього МПН.

Консолідаційна терапія

Після досягнення ПР (або ПРг/ПРн) в ідеалі консолідаційна терапія проводиться із застосуванням схем, які включають проміжні дози цитарабіну.¹²¹ Послідовне введення в 1-3-й дні, а не через день (1-й, 3-й та 5-й дні), може прискорити відновлення формули крові.^{122,123} Хоча високі дози цитарабіну (3000 мг/м²) все ще застосовуються в деяких центрах, його вища токсичність та нездатність покращити виживаність є аргументами проти його подальшого використання.¹²⁴⁻¹²⁶

На додаток до вихідних факторів ризику, для пацієнтів без несприятливого ризику у першій ремісії рекомендується проводити оцінку ВЗХ при ПР (або ПРг/ПРн) для обґрунтування вибору консолідаційної терапії. Для пацієнтів з розрахунковим ризиком рецидиву, що перевищує 35%-40%, консолідація з аlogenною ТГСК залишається кращим варіантом лікування після ремісії.¹²⁷ До них відносяться пацієнти з ГМЛ з несприятливим ризиком або захворюванням без несприятливого ризику з персистою ВЗХ. Аутологічна ТГСК, хоча і не має широкого застосування, є альтернативним варіантом після ремісії для пацієнтів із захворюванням зі сприятливим або проміжним ризиком з адекватною відповіддю ВЗХ, або для яких аlogenна ТГСК недоступна.¹²⁸ У підгрупі пацієнтів, які отримують індукцію інгібітором FLT3, GO або *CPX-351*, ці лікарські засоби можуть бути включені до консолідаційної терапії (Таблиця 10).

Підтримуюча терапія

Загальноприйнятого визначення поняття «підтримуюча терапія» не існує. У більшості попередніх досліджень підтримуюча терапія призначалася впродовж певного періоду часу пацієнтам, які досягли ремісії після інтенсивної хіміотерапії. FDA визначає підтримуючу терапію ГМЛ як тривалий, але обмежений у часі курс лікування, як

правило, менш токсичний, що призначається після досягнення ПР з метою зниження ризику рецидиву. Таким чином, дослідження, покликане продемонструвати ефективність підтримуючої терапії, повинно включати визначену індукційну та консолідаційну терапію з подальшою рандомізацією на заздалегідь визначену тривалість лікування.¹²⁹

Основною метою підтримуючої терапії є проведення мінімально токсичної терапії, здатної знизити ризик рецидиву лейкозу. У рандомізованому дослідженні серед вперше діагностованих пацієнтів літнього віку в першій ремісії після двох циклів інтенсивної індукції підтримуюча терапія азацитидином, що вводилася підшкірно до 12 циклів, покращила безрецидивну виживаність порівняно з відсутністю підтримуючої терапії.¹³⁰ Пероральна версія азацитидину, СС-486, що застосовувалася протягом 14 днів у 28-денних циклах як безперервна терапія після ремісії, згодом у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні показала зниження ризику рецидиву та збільшення медіани ЗВ (з 14,8 до 24,7 місяців) серед пацієнтів віком ≥ 55 років, які не вважалися кандидатами на алогенну ТГСК.¹³¹ Пероральний азацитидин подовжував ЗВ незалежно від статусу ВЗХ за оцінкою БПЦ (47% пацієнтів були ВЗХ-позитивними і 53% ВЗХ-негативними на момент включення до дослідження).¹³² Пероральний азацитидин схвалений для продовження лікування пацієнтів з ГМЛ після першої ПР/ПРн після інтенсивної індукційної хіміотерапії, які не можуть завершити інтенсивну радикальну терапію, включаючи алогенну ТГСК. Однак, існують обмеження дизайну дослідження, які не дозволяють узагальнювати отримані дані.¹³³ По-перше, відсутні дані щодо ролі перорального застосування азацитидину в популяціях молодших пацієнтів або у пацієнтів з СВФ-ГМЛ; крім того, лише деякі пацієнти мали ГМЛ з цитогенетичним несприятливим ризиком (14%). По-друге, оскільки в дослідженні не було визначено попередньої індукційної та консолідаційної терапії, спостерігалася значна варіабельність терапії до відбору на підтримуючу терапію, тобто 45% пацієнтів отримали один цикл консолідації, 31% - два цикли, а 20% - не отримали жодної консолідації.

Коментар робочої групи: Станом на 01.10.2023 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою азацитидин у лікарській формі для перорального застосування в Україні не зареєстровано.

Пацієнти, які отримували мідостаурин під час індукції та консолідації, можуть продовжувати застосування цих лікарських засобів для підтримуючої терапії, відповідно до повідомленого досвіду з фази 3.¹⁰⁶

Пацієнти, які не вважаються кандидатами для проведення інтенсивної терапії

Не існує загальноприйнятих або валідованих критеріїв, які б визначали, що пацієнт не придатний для проведення інтенсивної хіміотерапії. У контексті клінічних досліджень використовувалися критерії, за якими пацієнт не був придатним для проведення інтенсивної хіміотерапії (наприклад, як визначено в Таблиці 11), які також можуть бути орієнтиром у рутинній практиці.

Досягнуто значного прогресу в лікуванні пацієнтів, які вважаються непридатними для проведення інтенсивної хіміотерапії (Таблиця 11). Порівняно з монотерапією азацитидином, додавання інгібітора BCL2 венетоклаксу покращувало клінічну відповідь (ПР/ПРн 66,4% проти 28,3%) та медіану ЗВ (14,7 проти 9,6 місяців), встановивши новий стандарт лікування літніх або непридатних пацієнтів з ГМЛ.¹³⁴ Для обмеження тривалої мієлосупресії та ризику синдрому лізису пухлини, пов'язаного з цією схемою,

рекомендації щодо лікування наведені в Таблиці 12.¹³⁵ Хоча це не оцінювалося у рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), дослідження фази 1b/2 припускають, що клінічні результати застосування децитабіну плюс венетоклакс подібні до комбінації азацитидин плюс венетоклакс.¹³⁶ У пацієнтів, для яких терапія першої лінії на основі венетоклаксу є неефективною, прогноз вважається дуже несприятливим.¹³⁷ Для пацієнтів, які не можуть отримувати гіпометилуючий засіб (НМА), низькі дози цитарабіну (LDC) у комбінації з венетоклаксом є альтернативним варіантом лікування.¹³⁸ Хоча відкрите РКД показало покращення виживаності при застосуванні інгібітора шляху хеджжог гласдегібу у комбінації з LDC, порівняно з монотерапією LDC, відносно низька частота відповіді (ПР/ПРн 24%) на цю схему не сприяє її використанню в якості альтернативного неінтенсивного варіанту.¹³⁹

Коментар робочої групи: Станом на 01.10.2023 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою гласдегіб в Україні не зареєстровано.

Для вперше діагностованих пацієнтів з мутацією *IDH1* результати РКД вказують на те, що інгібітор *IDH1* івосиденіб плюс азацитидин покращує БПВ (ВР 0,33 [95% ДІ 0,16-0,69]), клінічну відповідь (ПР/ПРн 52,8 проти 17,6%) та медіану ЗВ (24,0 проти 7,9 місяців) порівняно з азацитидином плюс плацебо.¹⁴⁰ Для виявлення пацієнтів, які підходять для лікування івосиденібом, під час первинної діагностики рекомендується проводити швидкий скринінг на мутації *IDH1* у пацієнтів старшого віку з ГМЛ

Коментар робочої групи: Станом на 01.10.2023 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою івосиденіб в Україні не зареєстровано.

Пацієнтам з ГМЛ з мутацією *IDH1/2*, які вважаються занадто слабкими, щоб переносити лікування на основі НМА, може бути запропонована найкраща підтримуюча терапія або монотерапія таргетними інгібіторами *IDH1/IDH2*.¹⁴¹

У пацієнтів, які отримують комбіновану терапію на основі НМА (з венетоклаксом, івосиденібом, іншими досліджуваними лікарськими засобами), відповідь слід оцінювати на початку першого циклу (наприклад, на 14-21-й день) через високу частоту ранньої відповіді, що спостерігається під час застосування комбінацій НМА, та необхідність відстрочки або модифікації застосування на тлі стійких цитопеній у вільному від лейкозу кістковому мозку (Таблиця 12). Повторна оцінка, зазвичай, проводиться після 3-х циклів, а потім повторюється кожні 3-ри цикли для пацієнтів у стадії ремісії або на розсуд лікаря за межами клінічного дослідження. За відсутності непереносимості лікування неінтенсивні підходи до лікування, зазвичай, продовжують до прогресування захворювання, але на даний час відсутні дані, які б підтверджували перевагу підходу з відкритою тривалістю над терапією впродовж обмеженого періоду.

Рецидивуюче та рефрактерне захворювання

Загальні схеми терапії порятунку для пацієнтів з рефрактерним або рецидивуючим перебігом захворювання наведені у Таблиці 10. У випадку клінічного прогресування важливо підкреслити потенціал для клональної еволюції та появи активних мішеней, не виявлених під час діагностики. В даний час до них відносять появу мутацій *IDH1/IDH2* або нових чи розширених *FLT3-ITD* або клонів домену тирозинкінази *FLT3*.¹⁴²⁻¹⁴⁶ Тому молекулярне повторне обстеження у разі рецидиву є важливим для виявлення пацієнтів, які можуть бути придатними для таргетної терапії порятунку. В інтересах терапевтичного прогресу рекомендується включати таких пацієнтів до клінічного

дослідження, коли це можливо. 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. Пацієнти навряд чи отримають користь від подальших циклів звичайної хіміотерапії, тому їх слід направити на розгляд алогенної ТГСК або участь у клінічних дослідженнях.¹⁴⁷

Фактори, пов'язані зі зниженням виживаності у разі рецидиву ГМЛ, включають більш коротку БРВ (< 6-12 місяців), несприятливий каріотип ризику при встановленні діагнозу, старший вік (>45-55 років) або попередню ТГСК в анамнезі.^{148,149} Загалом, після досягнення циторедукції рекомендується проведення алогенної ТГСК. Якщо проведення ТГСК не є реалістичним варіантом (наприклад, у пацієнта літнього віку), може бути доцільним контроль захворювання з використанням неінтенсивного варіанту, такого як НМА з венетоклаксом або без нього. Для пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним захворюванням з мутацією *FLT3* був схвалений інгібітор кінази гільтеритиніб на підставі рандомізованого дослідження, яке показало покращення частоти відповіді (ПР 21,1% проти 10,5%) та медіани ЗВ (9,3 проти 5,6 місяців) у групі гільтеритинібу порівняно з терапією порятунку, яку обирає лікар.^{109,150}

Хоча більше пацієнтів, які отримували гільтеритиніб, були переведені на ТГСК (25,5% проти 15,3%), і цим пацієнтам було дозволено відновити прийом гільтеритинібу через 30-90 днів після ТГСК, клінічна користь від застосування гільтеритинібу після ТГСК залишається невизначеною. Крім того, лише 5,7% пацієнтів отримували раніше мідостаурин, як терапію першої лінії у цьому дослідженні, що ускладнює узагальнення результатів лікування після цього та інших інгібіторів *FLT3*. У рандомізованому дослідженні з оцінки інгібітора *FLT3* квізартинібу у пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним *FLT3*-ITD-позитивним ГМЛ квізартиніб також показав покращення ЗВ порівняно зі звичайними схемами лікування.¹¹⁰ Однак, після оцінки даних дослідження ні FDA, ні Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) не надали схвалення.

У пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним ГМЛ з мутацією *IDH1/IDH2* можливе застосування івосиденібу або енасиденібу, оскільки ці інгібітори IDH індукують частоту ПР в межах 20% і загальну відповідь, включаючи гематологічне покращення, приблизно у 40%.¹⁵¹⁻¹⁵³

Коментар робочої групи: Станом на 01.10.2023 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою енасиденіб в Україні не зареєстровано.

Середній час, необхідний для досягнення ПР, становить ~3-4 місяці, при цьому 80% кумулятивних відповідей досягаються після завершення 6 циклів терапії.^{151,152} Серед пацієнтів, які відповідали на терапію, молекулярний кліренс під час застосування івосиденібу спостерігався у 21% і був пов'язаний з більшою тривалістю ремісії та подовженням виживаності.¹⁵¹ Хоча у пацієнтів, які відповідали на терапію енасиденібом, також може бути досягнутий молекулярний кліренс, таргетна терапія IDH2 у відкритому рандомізованому дослідженні не показала поліпшення ЗВ порівняно з традиційними варіантами лікування серед пацієнтів віком ≥ 60 років, у яких 2 або 3 попередні лінії терапії були неефективними.¹⁵⁴ Щодо лікування побічних явищ, пов'язаних із застосуванням нових лікарських засобів, див. розділ «Симптоматична терапія» нижче та Таблицю 12.

Алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин

ГМЛ є найбільш частим показанням до алогенної ТГСК.^{155,156} Досягнення, що дозволяють використовувати частково сумісних неродинних донорів, пуповинну кров та гапло-ідентичних членів сім'ї, означають, що можливо знайти алогенного донора для більшості пацієнтів, які цього потребують. Немієлоаблативні (НМА) схеми та режими кондиціонування зі зниженою інтенсивністю (КЗІ) роблять можливим проведення алогенної ТГСК пацієнтам віком до 80 років у спеціалізованих центрах.^{157,158} Завдяки нещодавно затвердженим методам профілактики та лікування як інфекцій, так і реакцій трансплантат проти господаря (РТПГ), результати після трансплантації продовжують покращуватися, а рецидив захворювання залишається основною причиною неефективності терапії.¹⁵⁹ Незважаючи на свою центральну роль в лікуванні ГМЛ у дорослих, лише невелика частини пацієнтів, яким показана трансплантація, проходять процедуру.¹⁵⁶ Причинами недостатнього використання є біологічні фактори, особистий вибір особи та лікаря, а також відсутність доступу.¹⁶⁰

Показання до проведення алогенної ТГСК

Рішення щодо проведення алогенної ТГСК під час першої ремісії залежить від співвідношення користь/ризик (тобто смертність без рецидиву [СБР] та інвалідизація/зменшення ризику рецидиву), що базується на цитогенетичних та молекулярно-генетичних особливостях захворювання під час діагностики та відповіді на початкову терапію, а також на факторах пацієнта, донора та трансплантата. Алогенна ТГСК повинна розглядатися, коли ймовірність рецидиву без проведення процедури прогнозується на рівні >35-40%.¹²⁷ Пацієнтам із захворюванням зі сприятливим ризиком алогенна ТГСК при ПР1, як правило, не рекомендується, за винятком пацієнтів з недостатнім кліренсом ВЗХ.^{69,161-163} На противагу цьому, алогенна ТГСК рекомендується пацієнтам з ГМЛ із несприятливим ризиком і більшості пацієнтів з проміжним ризиком, хоча досить багато центрів покладаються на наявність ВЗХ для прийняття рішення на основі прогнозованого ризику рецидиву. Серед пацієнтів віком 60 років і старше, в основному на підставі ретроспективних порівнянь, алогенна ТГСК у першій ремісії рекомендується пацієнтам із захворюванням з проміжним ризиком або несприятливим ризиком, які бажають і можуть пройти терапію, що індукує ремісію.^{164,165} У пацієнтів старше 60 років важливим є ретельний відбір пацієнтів, особливо щодо наявності супутніх захворювань та підтримки в домашніх умовах. Алогенна ТГСК є єдиною радикальною терапією для пацієнтів з первинно-рефрактерним захворюванням і пропонує найкращі шанси на одужання у тих, хто має рецидив після початкової хіміотерапії.¹⁶⁶ Необхідно враховувати інші фактори, включаючи супутні захворювання, донора та індивідуальні цілі пацієнта.

Супутні захворювання та показники ризику

Кілька моделей, пов'язаних з трансплантацією, враховують вплив супутніх захворювань та ризик захворювання.¹⁶⁷ Індекс супутніх захворювань НСТ (НСТ-СІ) (який був модифікований для включення віку) підсумовує супутні захворювання пацієнта в один показник, який прогнозує ймовірність СБР після трансплантації незалежно від захворювання, що лікується.^{168,169} Індекс ризику захворювання, заснований на стадії захворювання та цитогенетиці, прогнозує ймовірність рецидиву захворювання після трансплантації незалежно від супутніх захворювань пацієнта.¹⁷⁰ Модифікована шкала ризику Європейського товариства трансплантації крові та кісткового мозку (ЕВМТ) поєднує фактори ризику як для пацієнта, так і для захворювання, таким чином прогножуючи ЗВ, а не СБР або ризик рецидиву.¹⁷¹

Інтенсивність режиму підготовки

Режими підготовки до трансплантації охоплюють діапазон від немієлоаблативних режимів, які призводять лише до легкого, тимчасового пригнічення показників крові без трансплантації, до режимів КЗІ різної інтенсивності та високодозового, істинно мієлоаблативного кондиціонування (МАК). Проспективні рандомізовані дослідження дають суперечливі результати, але в цілому СБР збільшується, а частота рецидивів зменшується, коли застосовуються режими з більш високими дозами. Найкращі докази на користь застосування режимів МАК у пацієнтів віком 18-65 років отримані в рандомізованому дослідженні фази 3 ВМТ СТН 0901, яке показало покращення виживаності під час застосування МАК у порівнянні з КЗІ за рахунок помітного зменшення рецидивів захворювання.^{172,173} У ретроспективному аналізі перевага МАК була найбільшою у пацієнтів з геномними доказами залишкової хвороби до трансплантації, визначеними за допомогою СНП на момент трансплантації.^{98,100}

Відбір донорів/профілактика РТПГ

Аналіз реєстрів показує 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.^{174,175} Однак, у багатьох пацієнтів відсутні придатні рідні брат або сестра, або добровільний неродинний донор. Нещодавня демонстрація того, що післятрансплантаційна профілактика РТПГ циклофосфамідом добре переноситься і призводить до обнадійливих результатів при використанні несумісних неродинних і гапло-ідентичних донорів, суттєво розширює пул донорів.¹⁷⁶⁻¹⁷⁹ 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.^{179,180} Сучасні дані свідчать на користь використання сумісного донора-родича або добре сумісного неродинного донора в якості кращого варіанту донора для дорослих пацієнтів з ГМЛ.¹⁷⁷ Виявлення схильності на рівні зародкової лінії у пацієнта з ГМЛ та членів його сім'ї впливає на вибір донора, тому слід уникати використання родичів з несприятливими варіантами схильності на рівні зародкової лінії (див. розділ «Схильність на рівні зародкової лінії»). Наразі проводяться рандомізовані дослідження, у яких порівнюються результати після трансплантації від сумісного неродинного донора та від гапло-ідентичного донора.

Перед- та післятрансплантаційні стратегії профілактики післятрансплантаційного рецидиву

Рецидив захворювання є основною причиною неефективної терапії у дорослих, яким проведено алотрансплантацію з приводу ГМЛ.¹⁸¹ Для пацієнтів, які перебувають у стадії ПР1 після двох циклів інтенсивної терапії, відсутні докази того, що додаткова хіміотерапія перед трансплантацією знижує ризик рецидиву незалежно від статусу ВЗХ до трансплантації. Зростає інтерес до застосування фармакологічної або клітинної терапії після трансплантації для запобігання рецидиву захворювання. У пацієнтів з алотрансплантацією з приводу ГМЛ з мутацією *FLT3* рандомізовані дослідження показують, що підтримуюча терапія інгібітором FLT3 сорафенібом, хоча іноді складна у виконанні, знижує ризик рецидиву, що свідчить про те, що застосування інгібітора FLT3 є обґрунтованим варіантом лікування.^{182,183} У даний час проводиться РКД, що вивчає переваги післятрансплантаційної підтримуючої терапії інгібітором FLT3 другого покоління гільтеритинібом у цій популяції пацієнтів. Існує менше доказів на користь застосування інших лікарських засобів для післятрансплантаційної підтримуючої терапії ГМЛ. Рандомізоване дослідження підтримуючої терапії із застосуванням підшкірного

азацитидину не показало переваг і не рекомендується на підставі наявних доказів,¹⁸⁴ пероральний азацитидин (СС-486) в даний час знаходиться на стадії вивчення.

Рецидив після трансплантації

У 90 % пацієнтів, у яких спостерігається рецидив після алогенної ТГСК з приводу ГМЛ, це трапляється впродовж 2 років. Результат 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.^{185,186} Для пацієнтів з рецидивом після алогенної ТГСК з приводу ГМЛ з мутацією *FLT3* найкращим варіантом лікування є застосування гілтеринібу, якщо є докази появи мутантного клона *FLT3*. У опорному дослідженні гілтериніб покращував виживаність у пацієнтів з ранніми рецидивами і був щонайменше еквівалентним порівняно з інтенсивною хімотерапією при рецидивах, що виникали через шість місяців.^{109,150} Азацитидин 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 інтенсивна хімотерапія.¹⁸⁷ Пацієнти, які досягають 2-ї ПР, іноді все ще можуть бути вилікувані або інфузією донорських лімфоцитів, або другою алотрансплантацією.¹⁸⁸

Клінічні дослідження

Рекомендується залучати пацієнтів з ГМЛ до участі у клінічних дослідженнях за наявності відповідної можливості. Доступність швидкого скринінгу біомаркерів в режимі реального часу стала основою вимогою для забезпечення своєчасного залучення пацієнтів до клінічних досліджень, спрямованих на визначення субпопуляцій з ГМЛ. Рутинний біобанкінг зразків пацієнтів повинен бути стандартною практикою для того, щоб максимізувати ефективність клінічних досліджень.

Дизайн досліджень

Проведення клінічних досліджень з розробки лікарських засобів для лікування ГМЛ стає дедалі складнішим завданням. З'являється все більше нових лікарських засобів для лікування ГМЛ, які потребують оцінки безпеки та ефективності, як у форматі монотерапії, так і у форматі комбінованого лікування, причому багато з них потребують проспективного розподілу на біологічно визначені генотипи. Оскільки ГМЛ уже є відносно рідкісним захворюванням, своєчасне завершення клінічних досліджень фази 3 достатньої сили в рамках невеликих підгруп захворювання, стає все більш складним завданням, що підкреслює зростаючу потребу в міжконтинентальних дослідженнях.

Рання фаза клінічної розробки

Необхідні інновації в дизайні клінічних досліджень. Дослідження фази 1 нових лікарських засобів для лікування ГМЛ: в умовах рецидиву/рефрактерності залишається складним завданням, оскільки високий рівень медикаментозної резистентності, швидке прогресування захворювання та ускладнення, пов'язані з важкими цитопеніями, є основними перешкодами на шляху до успіху. У таких умовах фармакодинамічна первинна кінцева точка, що підтверджує запропонований механізм дії лікарського засобу, може представляти відповідну мету на етапі пошуку оптимальної дози одного засобу з подальшим швидким переходом до комбінованих досліджень для демонстрації клінічної ефективності. У фазі 2, більш ефективному скринінгу нових лікарських засобів та комбінацій на предмет клінічної активності сприятимуть дослідження у декількох групах зі стратифікацією за біомаркерами, що дозволяють паралельно вивчати декілька лікарських засобів одночасно.¹⁸⁹

Дослідження фази 3

Рандомізовані дослідження є основою схвалення лікарських засобів, особливо у первинно діагностованих пацієнтів. Прискорений набір пацієнтів до таких досліджень має центральне значення для покращення результатів лікування пацієнтів з ГМЛ, але, як це не парадоксально, цей процес залишається дуже повільним. Наприклад, схвалення регуляторними органами мідостаурину у 2017 році для лікування ГМЛ з мутацією *FLT3* та використанням ЗВ в якості первинної кінцевої точки дослідження зайняло майже десять років. Зростаюча кількість нових методів лікування ГМЛ у поєднанні з геномною стратифікацією створює значні проблеми для своєчасного набору пацієнтів для участі в інформативних дослідженнях. Оскільки зараз доступні більш ефективні методи терапії порятунку, кінцева точка ЗВ ще більше ускладнюється наступними лініями терапії, спрямованими на лікування ГМЛ; переведення пацієнтів з контрольної групи на нові лікарські засоби все більше ускладнює інтерпретацію ЗВ у порівняльних дослідженнях (див. розділ «Вимірювання результатів»). Використання БПВ в якості первинної кінцевої точки дослідження не тільки усуне плутанину, пов'язану з терапією після закінчення дослідження, але і, як додаткова перевага, дозволить скоротити терміни завершення дослідження. У зв'язку з цим використання обмеженої «традиційної» ПР як однієї з ключових подій в БПВ стало предметом дискусії. Через часту міелосупресію з застосуванням нових комбінацій лікарських засобів і, крім того, необхідність продовження терапії до повного гематологічного відновлення, з терапевтичної точки зору стає все більш нереалістичним розглядати недосягнення ПРн/ПРг як події в оцінках БПВ, навіть незважаючи на те, що рівень виживаності після ПРн/ПРг може бути нижчим, ніж після ПР.¹⁰¹ Іншим способом прискорення ранньої оцінки ефективності лікарських засобів є базування результатів на стандартизованих вимірюваннях ВЗХ.⁶⁷ Для полегшення включення ВЗХ в якості кінцевої точки ефективності перспективними новими кінцевими точками досліджень є ПР (або ПРн/ПРг) з відповіддю ВЗХ та БПВ з рецидивом молекулярної ВЗХ як подією. Це дозволить проводити прямі порівняння між кількісною глибиною відповіді на досліджувані та референтні лікарські засоби в якості показників відносної терапевтичної цінності. FDA вже прийняло оцінку ПР_{ВЗХ} після інтенсивної хіміотерапії в якості первинної кінцевої точки реєстрації в рандомізованому дослідженні ГМЛ з мутацією *NPM1* (NCT05020665).

Прискоренню розробки лікарських засобів може також сприяти використання валідованої контрольної популяції, що дозволяє відмовитися від паралельної стандартної контрольної групи, щоб усі пацієнти, залучені до дослідження, отримували досліджувану терапію. Для реалізації такого підходу необхідна добре анотована і сучасна зовнішня референтна когорта, і в даний час вивчаються можливості створення реальних баз даних для цієї мети. Нарешті, надзвичайно важливим залишається подолання географічних бар'єрів та бар'єрів щодо міждослідницьких груп і продовження зусиль щодо стимулювання формування «глобальних» альянсів та мереж для прискорення завершення клінічних досліджень, що дають право на реєстрацію, у значно скорочені строки.

Нові методи лікування

Клінічні дослідження нових методів лікування та нових комбінацій мають вирішальне значення для подальшого покращення результатів лікування хворих на ГМЛ.¹⁹⁰ Стратегії розробки лікарських засобів до цього часу були зосереджені в основному на дослідженнях з пошуку дози одного засобу в умовах рецидиву, що призвело до успішного схвалення таргетної терапії, такої як інгібітори *FLT3*, *IDH1* та *IDH2*, і є моделлю для поточної оцінки інгібіторів меніну для пацієнтів з перебудовами *KMT2A* або мутаціями *NPM1*.^{109,151,152,191}

Інші лікарські засоби (тобто епігенетична таргетна терапія) та підходи до імунотерапії, включаючи біспецифічні антитіла, що залучають Т-клітини, інгібітори контрольних точок та Т-клітини з химерними антигенними рецепторами (CAR) або НК-клітини, ймовірно, будуть найбільш ефективними в умовах ВЗХ, у першій лінії або в ранніх комбінованих підходах порятунку.^{190,192,193} Незважаючи на обмежену активність одного лікарського засобу, інгібітор CD47 магролімаб продемонстрував попередню активність у комбінації з азацитидином у пацієнтів з вперше діагностованим МДС та ГМЛ, навіть за наявності мутації *TP53*.

Коментар робочої групи: Станом на 01.10.2023 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою магролімаб в Україні не зареєстровано.

Дослідження різних інгібіторів контрольної точки макрофагів CD47-SIRP-альфа у даний час знаходяться на різних стадіях ранньої клінічної оцінки.¹⁹⁴ У зв'язку зі зміною терапевтичного середовища, яке тепер включає НМА в поєднанні з низькомолекулярними інгібіторами, такими як венетоклак, або таргетною терапією, майбутня розробка комбінацій лікарських засобів першої лінії є більш складною. Оцінка так званої «трикомпонентної» терапії у даний час є все більш поширеним дизайном клінічних досліджень для пацієнтів, які «не придатні для хіміотерапії», що передбачає оцінку третього лікарського засобу (або схваленого, або досліджуваного) на додачу до «основи» з НМА і венетоклаксу. Нові комбіновані дослідження у пацієнтів, які можуть отримувати інтенсивну хіміотерапію, як правило, включають включення нової мішені або засобу в комбінації зі стандартною хіміотерапією, наприклад, поточні клінічні дослідження інгібітора *FLT3* гільтеритинібу зі стандартною схемою «7+3» проти «7+3» і мідостаурину, або інгібітора тирозинкінази селезінки (SYK) зі схемою «7+3» проти лише «7+3» для лікування ГМЛ з мутацією *NPM1*, в одному з вартих уваги клінічних досліджень, в якому в якості первинної кінцевої точки використовували визначення ВЗХ *NPM1* методом кПЛР.

Крім того, пероральні форми НМА наразі схвалені для підтримуючої терапії ГМЛ (пероральний азацитидин)¹³¹ та МДС з високим ризиком (пероральний децитабін/цедазуридин),¹⁹⁵ відповідно, і з огляду на більшу зручність для пацієнтів пероральних форм, цілком ймовірно, що ці лікарські засоби будуть все частіше використовуватися в майбутніх комбінованих дослідженнях на основі НМА.

Коментар робочої групи: Станом на 01.10.2023 р. комбінований лікарський засіб для перорального застосування, що містить децитабін та цедазуридин в Україні не зареєстровано.

Лікування в особливих ситуаціях та симптоматична терапія

Кількість лейкоцитів (WBC) $>100 \times 10^9/\text{л}$, зазвичай, визначається як гіперлейкоцитоз і асоціюється з підвищеною смертністю під час індукції, головним чином через геморагічні явища, синдром лізису пухлини та ризик розвитку синдрому клінічного лейкостазу.¹⁹⁶ Гідроксисечовина (до 50-60 мг/кг на добу) найчастіше застосовується для зниження числа лейкоцитів нижче $25 \times 10^9/\text{л}$, особливо перед початком терапії на основі НМА або венетоклаксу. Синдром клінічного лейкостазу є невідкладним станом, що вимагає негайного зниження числа лейкоцитів за допомогою гідроксисечовини або планової індукційної терапії, а також обмежувальної політики переливання еритроцитів. Ретроспективні дослідження свідчать про позитивний вплив дексаметазону, який може протидіяти ефектам лейкостазу.¹⁹⁷ Хоча лейкоферез можна проводити паралельно з

хіміотерапією у пацієнтів з синдромом лейкостазу,¹⁹⁸ сучасні дані не підтверджують застосування лейкоферезу у безсимптомних пацієнтів з гіперлейкоцитозом.^{199,200}

Іншими особливими ситуаціями, що потребують терапевтичного втручання, є наявність дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ), синдрому лізису пухлини (СЛП) та синдрому 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 незабаром після початку хіміотерапії.²⁰¹ Особлива увага до СЛП необхідна у пацієнтів з гіперлейкоцитозом або при лікуванні на основі венетоклаксу (Таблиця 12). 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.²⁰²

Симптоматична терапія

Профілактика інфекцій

Для профілактики та лікування інфекцій в першу чергу слід враховувати збудників інфекцій, які переважають у закладі та їх медикаментозну резистентність. Існують вагомі докази для рекомендації протигрибової профілактики посаконазолом під час терапії індукції ремісії,²⁰³ тоді як недостатньо даних рандомізованих досліджень щодо противірусної профілактики простого герпесу у пацієнтів з гострим лейкозом,²⁰⁴ і немає доказів позитивного ефекту профілактики пневмонії, спричиненої *pneumocystis jirovecii*. Щодо профілактики інфекційних захворювань при проведенні аlogenної ТГСК, ми посилаємося на відповідні рекомендації.²⁰⁵

Вакцинація для профілактики грипу²⁰⁶ та вірусних інфекцій COVID-19 рекомендована усім пацієнтам для зниження ризику розвитку важких інфекцій.

Застосування факторів росту, зазвичай, не рекомендується, за винятком окремих пацієнтів (наприклад, при важких інфекціях) або особливих умов лікування (наприклад, для скорочення часу гематологічного відновлення у циклах консолідації).^{1,122,123}

Переливання крові

Наявність декількох ефективних нових лікарських засобів може призвести до збільшення частки пацієнтів, які отримують лікування в амбулаторних умовах. Якщо в амбулаторних умовах неможливо проводити регулярні аналізи крові через певні проміжки часу, слід підвищити тригери тромбоцитів та гемоглобіну, щоб забезпечити адекватну підтримку до наступного амбулаторного візиту. Окрім кількості тромбоцитів, для оцінки ризику кровотечі слід враховувати кровотечу зі слизових оболонок, інфекцію, важкий мукозит та лихоманку, які повинні підвищувати поріг переливання тромбоцитів. У іншому випадку, загальноприйнято підтримувати рівень гемоглобіну вище 8 г/дл, а кількість тромбоцитів $<10 \times 10^9/\text{л}$ залишається тригером для профілактичних переливань тромбоцитів.

Таблиця 1. ГМЛ і супутні новоутворення та гострі лейкози неясного походження

ГМЛ і супутні новоутворення
ГМЛ з генетичними аномаліями, що повтворюються (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)/MLLT3::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(EV11)^d ГМЛ з іншими рідкісними рецидивуючими транслокаціями^c ГМЛ з мутацією NPM1(ГМЛ з мутацією bZIP CEBPA всередині рамки^f ГМЛ з t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1^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 класифікаториⁱ

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)

Класифікація запозичена з джерела 2; 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 $t(2;3)(p11\sim 23;q26.2)/MECOM::?$; 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 каріотиби 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 $del(17p)$; $del(20q)$; та/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.

Таблиця 2. Мієлоїдні новоутворення зі схильністю на рівні зародкової лінії (не обов'язково для виконання)

Назва синдрому	Ген	Успадкування	Вік початку захворювання	Схильність до інших видів раку	Клінічні особливості
Мієлоїдні новоутворення зі схильністю на рівні зародкової лінії без попереднього тромбоцитарного порушення або органної дисфункції					
Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>CEBPA</i> P/LP ^a	<i>CEBPA</i> ^a	АД	Широкий діапазон	Ще не описано	Часто зустрічаються мутації 2 алелі, як правило, на 3' кінці Без алогенної ТГСК пацієнти схильні до розвитку додаткових злоякісних новоутворень
Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>DDX41</i> P/LP	<i>DDX41</i>	АД	Дорослі > діти	Ймовірно	У чоловіків-носіїв мутації мієлоїдні злоякісні пухлини розвиваються частіше, ніж у жінок-носіїв мутації Вік виникнення мієлоїдних злоякісних новоутворень подібний до загальної популяції Гаряча точка мутагенезу <i>R525H</i> часто зустрічається при мієлоїдних
Синдром Лі-Фраумені	<i>TP53</i>	АД	Широкий віковий діапазон	Так	Схильність до деяких видів пухлин
Мієлоїдні новоутворення зі схильністю на рівні зародкової лінії та попередньо існуючими тромбоцитарними порушеннями^b					
Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>RUNX1</i> P/LP ^c	<i>RUNX1</i> ^c	АД	Широкий віковий діапазон	Ще не описано	Асоціюється з довічною тромбоцитопенією та якісними дефектами тромбоцитів Т-ГЛЛ і рідше В-клітинні злоякісні новоутворення
Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>ANKRD26</i> P/LP	<i>ANKRD26</i>	АД	Дорослі > діти	Ще не описано	Тромбоцитопенія, різні порушення функції тромбоцитів Синдромних ознак не виявлено
Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>ETV6</i> P/LP	<i>ETV6</i>	АД	Широкий віковий діапазон	ГЛЛ > мієлоїдні злоякісні новоутворення	Асоціюється з довічною тромбоцитопенією
Мієлоїдні новоутворення зі схильністю на рівні зародкової лінії та потенційною дисфункцією органів					

Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>GATA2</i> P/LP	<i>GATA2</i>	АД	Підлітки і молоді дорослі	Так	Асоціюється з імунodefіцитами, лімфатичними набряками та багато інших фенотипів
Важка вроджена Нейтропенія	<i>ELANE, G6PC3GFI1, HAX1, JAGN, TCRG1, VPS45A</i>	АД, АР	Підлітки і молоді дорослі	Ще не описано	Важкі опортуністичні інфекції без підтримки факторами росту
Синдром Швахмана-Даймонда	<i>SBDS (>90%), DNAJC21, EFL1, SRP54</i>	АР	Діти > дорослі	Ще не описано	Екзокринна дисфункція підшлункової залози, варіабельна цитопенія, скелетна дисплазія, гепатомегалія і трансамініт у ранньому дитячому віці, може протікати як несиндромна
Анемія Фанконі	<i>FANC A-W</i>	АР	Діти > дорослі	Так	Вроджені вади розвитку, дисморфізм обличчя, недостатність КМ, плоскоклітинний рак і пухлини печінки, чутливість до генотоксичних засобів
Порушення біології тіломерів / синдроми коротких тіломерів	<i>ACD, CTC1, DKC1, MDM4, RTEL1, TERC, TERT, TINF2, ACD, NHP2, NOP10, NPM1, PARN, WRAP53, RPA1, Apollo</i>	АД, АР та Х-зчеплені	Дорослі > діти	Так	Шкірно-слизова триада аномалій нігтів/волосся, шкірні висипання, лейкоплакія Недостатність КМ, легеневий фіброз, цироз печінки, судинні аномалії, плоскоклітинний рак Може проявлятися як несиндромна АА або МДС з моносомією 7
Синдром <i>CBL</i>	<i>CBL</i>	АД	Раннє дитинство	Ще не описано	ЮММЛ/порушення типу синдрому Нунан: дисморфізм обличчя, серцеві захворювання, аномалії опорно-рухового апарату, когнітивний дефіцит, судинна патологія; варіабельна вираженість синдрому
Синдром Нунан	<i>PTPN11, NRAS, KRAS</i>	АД	Раннє дитинство	ГЛЛ, ГМЛ, різні негематологічні онкологічні захворювання	Дисморфізм обличчя, кардіопатія, хілоторакс, гідрома, а в подальшому житті - низький зріст
Нейрофіброматоз I типу	<i>NF1</i>	АД	Діти > дорослі	Так	Плями за типом кава з молоком, нейрофіброми, порушення типу синдрому Нунан

Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>SAMD9</i> P/LP	<i>SAMD9</i>	АД	Діти > дорослі	Ще не описано	Синдром MIRAGE: МДС з інфекціями, ниркові аномалії, недостатність надниркових залоз, аномалії сечостатевого органів, ентеропатія Може проявлятися як МДС з несиндромною моносомією 7 або недостатність КМ
Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>SAMD9L</i> P/LP	<i>SAMD9L</i>	АД	Діти > дорослі	Ще не описано	Синдром атаксії-панцитопенії Може проявлятися як МДС з несиндромною моносомією 7 або недостатність КМ
Синдром Блума	<i>BLM</i>	АР	Дорослі > діти	Так	Пренатальна затримка росту, імунодефіцит легкого ступеня, надмірна фоточутливість з вовчакоподібними ураженнями шкіри обличчя, цукровий діабет 2 типу, гіпогонадізм
Гени схильності на рівні зародкової лінії, що викликають різні види раку, включаючи мієлоїдні					
Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>CHEK2</i> P/LP	<i>CHEK2</i>	АД	Дорослі > діти	Так	Схильність до клонального гемопоезу та деяких видів пухлин
Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>MPL</i> P/LP	<i>MPL</i>	АР, АД	Дорослі > діти	Також асоціюється з лімфоїдними злоякісними пухлинами	Тромбоцитопенія: АР (гомозиготна та складна гетерозиготна); тромбоцитоз: АД
Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>RECQL4</i> P/LP	<i>RECQL4</i>	АР	Дорослі > діти	Так	Атрофічні зміни шкіри та пігменту Алопеція, остеопенія, катаракта
Спадковий рак молочної залози та яєчників	<i>BRCA1</i>	АД	Дорослі > діти	Так	Схильність до деяких видів пухлин
Спадковий рак молочної залози та яєчників	<i>BRCA2</i>	АД	Дорослі > діти	Так	Схильність до деяких видів пухлин
Синдром Лінча	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	АД, АР	Дорослі > діти	Так	Пухлини демонструють мікросателітну нестабільність
Синдром Неймеген	<i>NBN</i>	АР	Дорослі > діти	Так	>90% гомозиготні за мутацією засновника делеції 5-основної пари Мікроцефалія при народженні та прогресуюча з віком, дисморфічні риси обличчя, легка затримка росту, розумова відсталість, комбінований клітинний та гуморальний імунодефіцит з рецидивуючими синьо-

Синдром Віскотта-Олдрича	<i>WAS</i>	X-зв'язане	Дорослі > діти	Так	Імунодефіцит з мікротромбоцитопенією та нейтропенією, екзема, рецидивуючі інфекції, аутоімунні захворювання
Нові розлади^d					
Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>CSFR3</i> P/LP	<i>CSFR3</i>	АД	Дорослі > діти	Ще не описано	Очікується публікація повного опису синдрому з додатковими випадками
Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>ERCC6L2</i> P/LP	<i>ERCC6L2</i>	АР (гомозиготний)	Дорослі > діти	Ще не описано	Очікується публікація повного опису синдрому з додатковими випадками
Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>JAK2</i> P/LP	<i>JAK2</i>	АД	Дорослі > діти	Ще не описано	Асоціюється з тромбоцитемією
Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>MBD4</i> P/LP	<i>MBD4</i>	АД	Дорослі > діти	Ймовірно	Мієлоїдні злоякісні новоутворення мають високий рівень мутацій Соматична мутація <i>DNMT3A</i> є
Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>MECOM/Е VII</i> P/LP	<i>MECOM/Е VII</i>	АД	Діти > дорослі	Ще не описано	Променево-зап'ястковий синостоз, клінодактилія, серцеві та ниркові вади, пресенільна туговухість Недостатність КМ, дефіцит В-
Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>NPM1</i> P/LP	<i>NPM1</i>	АД	Діти > дорослі	Ще не описано	Очікується публікація повного опису синдрому з додатковими випадками
Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>RBBP6</i> P/LP	<i>RBBP6</i>	АД	Дорослі > діти	Ще не описано	Очікується публікація повного опису синдрому з додатковими випадками
Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>SRP72</i> P/LP	<i>SRP72</i>	АД	Широкий віковий діапазон	Ще не описано	Очікується публікація повного опису синдрому з додатковими випадками
Схильність на рівні зародкової лінії через варіанти <i>TET2</i> P/LP	<i>TET2</i>	АД, АР	Діти > дорослі	Ще не описано	Очікується публікація повного опису синдрому з додатковими випадками

АА - апластична анемія; АД - аутосомно-домінантне; ГЛЛ - гострий лімфобластний лейкоз; АР - аутосомно-рецесивне; КМ - кістковий мозок; ТГСК - трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин; ЮММЛ - ювенільний мієломоноцитарний лейкоз; LP - ймовірно патогенний; МДС - мієлодиспластичний синдром; P - патогенний.

^a Приблизно 10% людей з ГМЛ з біалельними мутаціями *CEBPA* мають одну з цих алелей як алель зародкової лінії, як правило, 5'-кінцеву мутацію, хоча були описані рідкісні 3'-кінцеві мутації зародкової лінії. 5'-кінцеві мутації *CEBPA* в зародковій лінії мають пенетрантність близько 100%, на відміну від 3'-кінцевих мутацій зародкової лінії, які мають нижчу пенетрантність. Через високу пенетрантність розвитку лейкозу у осіб з 5'-кінцевими мутаціями зародкової лінії, деякі виступають за проведення превентивної аlogenної ТГСК. Вживаність при лейкозі виявляється довшою у пацієнтів з мутацією зародкової лінії порівняно з пацієнтами з двома набутими мутаціями. Наявність набутої мутації *CEBPA* слугує молекулярним маркером ГМЛ, і ці 3'-кінцеві набуті мутації відрізняються при ГМЛ, які повторно виникають у носіїв мутацій *CEBPA* в зародковій лінії, що дозволяє припустити, що це незалежні первинні ГМЛ, а не рецидиви. Таким чином, особи з мутаціями *CEBPA* в зародковій лінії, у яких розвивається ГМЛ і які лікуються тільки хіміотерапією,

знаходяться в групі ризику розвитку незалежного ГМЛ, оскільки їх мутація в зародковій лінії залишається. З цієї причини дехто виступає за проведення алогенної ТГСК таким пацієнтам в період першої ремісії.

^b Серед них всі демонструють фенотипічну варіабельність навіть в межах однієї родини. Люди з мутаціями зародкової лінії *ANKRD26*, як правило, мають найнижчу кількість тромбоцитів. Мутації зародкової лінії *RUNX1* викликають мієлоїдні злоякісні пухлини > Т-клітинний ГЛЛ > В-клітинні злоякісні пухлини; мутації зародкової лінії *ETV6* викликають В-клітинний ГЛЛ > мієлоїдні злоякісні пухлини; а мутації зародкової лінії *ANKRD26* до теперішнього часу були пов'язані тільки з мієлоїдними злоякісними пухлинами.

^c У 30% пацієнтів з мутаціями зародкової лінії *RUNX1* до розвитку лейкозу спостерігається клональний гемопоез, де переважають мутації *BCOR*. Під час розвитку лейкозів часто спостерігаються соматичні мутації в алелі *RUNX1* дикого типу, а також набуті мутації в генах *ASXL1*, *FLT3*, *GATA2*, *PHF6*, *SRSF2* і *WT1*.

^d Нові розлади названі так через обмежену кількість випадків з опублікованої літератури на цей час.

Таблиця 3. Клінічні ознаки, що спонукають розглянути можливість проведення клінічного тестування на алель(і) схильності на рівні зародкової лінії

<p>Клінічні ознаки</p> <p>Наявність в анамнезі ≥ 2 онкологічних захворювань, одне з яких є злякисним новоутворенням кровотворної системи (порядок не має значення)</p> <p>Злякисні новоутворення кровотворної системи в анамнезі плюс:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Інший родич в межах двох поколінь з іншим злякисним новоутворенням кровотворної системи, або • Інший родич у межах двох поколінь із солідною пухлиною, діагностованою у віці 50 років або молодше, або • Інший родич в межах двох поколінь з іншими аномаліями кровотворення <p>Наявність у профілі пухлини шкідливого варіанту гена, який може бути алеллю зародкової лінії, особливо якщо цей варіант присутній під час ремісії^a</p> <p>Вік встановлення діагнозу злякисного новоутворення кровотворної системи в більш ранньому віці, ніж в середньому (наприклад, МДС діагностовано у віці ≤ 40 років)</p>
<p>Статус зародкової лінії варіанту підтверджується</p> <p>Його присутністю у ДНК, отриманій з тканинного джерела, яка, ймовірно, часто не зазнає соматичних мутацій (наприклад, культивовані фібробласти шкіри або волосяні фолікули), і з частотою варіанту алелі, що відповідає зародковій лінії (зазвичай вважається, що вона становить 30-60%), або його наявність щонайменше у двох родичів при частоті варіанту алелі, що відповідає зародковій лінії</p>

МДС, мієлодиспластичний синдром

^a Певні алелі генів (наприклад, *CHEK2* I200T та усічені варіанти *DDX41*) з великою ймовірністю можуть бути зародковою лінією і повинні спонукати до розгляду питання щодо проведення тестування зародкової лінії при їх виявленні хоча б один раз.

Таблиця 4. Тести/процедури при встановленні діагнозу для пацієнта з ГМЛ

Коментар робочої групи: наведені молекулярно-генетичні дослідження визначаються в Україні з обмеженнями та можуть бути виконані в лабораторії НДЛ «ОХМАТДИТ» при виконанні ТКМ дорослим, у німецькій лабораторії в рамках програми допомоги пацієнтам України та у приватних лабораторіях країни. Дані дослідження мають високу інформативність та не можуть бути виключеними з протоколу.

Аналізи для встановлення діагнозу	
Загальний та розгорнутий аналіз крові ^a	
Аспірат кісткового мозку ^b	
Трепанобіопсія кісткового мозку ^c	
Імунофенотипування методом проточної цитофлуориметрії (див. Таблицю 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 	<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/BOO3)	
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 алогенної 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
Біобанкінг ^u

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 передзлорякісному 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 злорякісні захворювання, терапію попередніх злорякісних 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 вимірні 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 тромбoplastиновий час (аЧТЧ).

^p У жінок дітородного віку.

^q У пацієнтів, яким показана алогенна ТГСК, слід провести HLA-типування 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).

Таблиця 5. 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 Пв/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 епсилонного 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.

Таблиця 6. Класифікація ризику Європейської мережі лейкемії (ELN) 2022 року за генетичними факторами під час первинної діагностики^a

Коментар робочої групи: наведені генетичні, молекулярно-генетичні дослідження визначаються в Україні з обмеження та можуть бути виконані в лабораторії ОХМАТДИТ при виконанні ТКМ дорослим, у німецькій лабораторії MLL в рамках програми допомоги пацієнтам з України (м Мюнхен) та у приватних лабораторіях країни). Дані дослідження мають високу інформативність та не можуть бути виключеними з настанови.

Категорія ризику ^b	Генетична аномалія
Сприятливий	<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>^c 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>MLL2::KMT2A</i>^{b,f} Цитогенетичні та/або молекулярні аномалії, не класифіковані як сприятливі або несприятливі
Несприятливий	<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 генетичних аномалій, що повторюються; 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.

Таблиця 7. Методи виявлення ВЗХ при ГМЛ

	Метод	Ціль	Чутливість	Застосовується у % ГМЛ	Необхідний час	Обмеження/ Проблеми
Прийнятний	Багатопараметрична проточна цитофлуориметрія (БПЦ)	ЛАІФ або DfN	від 10^{-3} до 10^{-4}	85-90	2	Менш чутливий, більш суб'єктивний аналіз
Прийнятний	Кількісна ПЛР у реальному часі (РЧ-кПЛР)	Надійні дані: <i>NPM1</i> , <i>CBFB::M</i> <i>YH11</i> , <i>RUNX1::R</i> <i>UNX1T1</i> Менш валідована: <i>KMT2A::</i> <i>MLL3</i> , <i>DEK::NU</i> <i>P214</i> , <i>BCR::ABL</i> <i>1</i> , <i>WT1</i>	від 10^{-4} до 10^{-5}	40-50 ^a	3-5	Обмежене застосування
Експлораторний	Секвенування нового покоління (СНП) ^{b,c}	Потенційно будь-яка соматична мутація ^b	від 10^{-2} до 10^{-4}	~100	5-10	Менш чутливий, дорогий, технічно складний
Експлораторний	Цифрова ПЛР (цПЛР)	Специфічні цільові мутації	від 10^{-3} до 10^{-4}	~70	3-5	Для кожної мутації необхідний специфічний аналіз, обмежена чутливість

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 передзлорякісному 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.

Таблиця 8. 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 екстремедулярного 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 екстремедулярного 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 целолярність 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 включас 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 кПЛР або БПЦ. Відповідь без ВЗХ повинна бути підтверджена наступною оцінкою з інтервалом не менше 4 тижнів. Датою	Чутливість варіюється залежно від досліджуваного маркера та використаного методу; тому слід повідомляти щодо використаного тесту, джерела тканини та мінімальної чутливості аналізу для

	<p>відповіді без ВЗХ вважається перша дата, у яку ВЗХ була нижче визначеного порогу.</p> <p>Відповідь з виявленням ВЗХ на низькому рівні (PP_{ВЗХ-LL}) включається до цієї категорії ПР, ПРг або ПРн без ВЗХ. У даний час PP_{ВЗХ-LL} визначається тільки для ГМЛ з мутацією <i>NPM1</i> та CBF-ГМЛ.</p>	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)	<p>1. Конверсія з ВЗХ негативного на ВЗХ позитивний, незалежно від методу, або</p> <p>2. Збільшення кількості копій ВЗХ $\geq 1 \log_{10}$ між будь-якими двома позитивними зразками у пацієнтів з PP_{ВЗХ-LL}, ПРг_{ВЗХ-LL} або ПРн_{ВЗХ-LL} методом кПЛР</p> <p>Результат 1. або 2. повинен бути швидко підтверджений у другому посліпль зразку з одного і того ж джерела тканини.</p>	Необхідно повідомляти метод дослідження, чутливість аналізу та значення відсікання незалежно від методу; аналізи слід проводити в спеціалізованих лабораторіях (централізована діагностика).

ANC - абсолютне число нейтрофілів; CBF - 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 міелосупресивної 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 CBF-ГМЛ ПР з молекулярною ВЗХ, що виявляється на низькому рівні (PP_{ВЗХ-LL}) визначена як <2% визначається як негативна за ВЗХ, оскільки при вимірюванні на кінець консолідаційної терапії, асоціюється з дуже низькою частотою рецидивів.

Таблиця 9. Показники результатів клінічних досліджень ГМЛ

Категорія	Визначення
Рання смерть	Смерть з будь-якої причини протягом періоду часу, що має відношення до досліджуваної терапії (наприклад, 30 та 60 днів від початку терапії)
Загальна виживаність (ЗВ)	Визначається для усіх пацієнтів у дослідженні; вимірюється з 1-го дня рандомізації або 1-го дня реєстрації до нерандомізованих досліджень (або з дати встановлення діагнозу, наприклад, для кореляційних наукових досліджень) до дати смерті з будь-якої причини; пацієнти, щодо яких не відомо, що вони померли під час останнього спостереження, цензуються на дату, коли було відомо, що вони були живі.
Безподійна виживаність (БПВ)	Визначається для усіх пацієнтів у дослідженні; вимірюється з 1-го дня рандомізації або 1-го дня реєстрації до нерандомізованих досліджень до дати неефективності терапії, гематологічного рецидиву з ПР/ПРг/ПРн або смерті з будь-якої причини, залежно від того, що настане раніше; неефективність терапії визначається, як недосягнення ПР, ПРг або ПРн до заздалегідь визначеного контрольного терміну (наприклад, після двох циклів інтенсивної хіміотерапії або через 180 днів при неінтенсивній терапії); пацієнти, які можуть бути оцінені на предмет відповіді, але не досягли ПР, ПРг або ПРн до визначеного терміну, а також пацієнти, які померли до визначеного терміну без оцінки відповіді, вважаються подією в день 1 рандомізації; живі пацієнти, які не можуть бути оцінені на предмет відповіді, повинні бути цензуровані в день 1 рандомізації; пацієнти, які досягли ПР, ПРг або ПРн до визначеного терміну, але не рецидивують і не помирають, повинні бути цензуровані на день, коли у них була проведена остання оцінка відповіді на терапію.
Безрецидивна виживаність (ВРВ)^a	Визначається тільки для пацієнтів, які досягли ПР, ПРг або ПРн; вимірюється з дати досягнення ремісії до дати гематологічного рецидиву або смерті з будь-якої причини; пацієнти, щодо яких не відомо, що вони мали рецидив або померли під час останнього спостереження, цензуються на дату, коли було відомо, що вони були живі.
Кумулятивна частота рецидивів (КЧР)	Визначається для усіх пацієнтів, які досягли ПР, ПРг, ПРн; вимірюється з дати рецидивів досягнення ремісії до дати гематологічного рецидиву; пацієнти, у яких не відомо про рецидив, цензуються на дату останньої оцінки відповіді; пацієнти, які померли без рецидиву, зараховуються як конкуруюча причина неефективності.
Кумулятивна частота смерті (КЧС)	Визначається для усіх пацієнтів, які досягли ПР, ПРг, ПРн; вимірюється з дати смерті досягнення ремісії до смерті без попереднього рецидиву; рецидив розглядається як конкуруючий ризик.
Якщо включає оцінку рецидиву ВЗХ	
БПВ_{ВЗХ}^b	Вимірюється з 1-го дня рандомізації або з 1-го дня реєстрації до нерандомізованого дослідження до дати недосягнення ПР, ПРг або ПРн до визначеного терміну (наприклад, після двох циклів інтенсивної хіміотерапії або 180 днів при неінтенсивній терапії),

	гематологічного рецидиву, рецидиву ВЗХ (для пацієнтів, які досягли ПР, ПРг або ПРн без ВЗХ) або смерті з будь-якої причини.
БРВ_{ВЗХ}^b	Вимірюється від дати досягнення ремісії (ПР, ПРг або ПРн) до дати гематологічного рецидиву, рецидиву ВЗХ або смерті з будь-якої причини.
КЧР_{ВЗХ}^b	Вимірюється від дати досягнення ремісії (ПР, ПРг або ПРн) до дати гематологічного рецидиву або рецидиву молекулярної ВЗХ; пацієнти, які померли без рецидиву, враховуються як конкуруюча причина неефективності.
КЧР_{ВЗХ}^b	Вимірюється від дати досягнення ремісії (ПР, ПРг або ПРн) до смерті без попереднього рецидиву; рецидив морфологічної або молекулярної ВЗХ розглядається як конкуруючий ризик.

ВЗХ, вимірна залишкова хвороба

^a Терміни безрецидивна виживаність та виживаність без ознак захворювання використовуються з однаковим визначенням.

^b Молекулярний рецидив ВЗХ повинен враховувати дані тільки для транскриптів злиття мутованих *NPM1*, *RUNX1::RUNX1T1* або *CBFB::MYH11*, оцінених за допомогою кількісної ПЛР у реальному часі.

Таблиця 10. 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 д1-3; або ідарубіцин 12 мг/м ² в/в д1-3; та цитарабін 100-200 мг/м ² /добу в/в д1-7; плюс мідостаурин 50 мг к12г ПО д8-21 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 3г к12г д1-3; плюс мідостаурин 50 мг к12г ПО д8-21 (в усіх циклах) ^b	Мідостаурин 50 мг к12г ПО д1-28, к4 тижні, протягом 12циклів ^c
Без мутації <i>FLT3</i> ^d	Даунорубіцин 60 мг/м ² в/в д1-3, ідарубіцин 12 мг/м ² в/в д1-3, або мітоксантрон 12 мг/м ² в/в д1-3; та цитарабін 100-200 мг/м ² /добу в/в д1-7 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 к12г д1-3	Азациитидин пероральний 300 мг на добу ПО д1-14, к4 тижні, до прогресування захворювання ^e
Інші варіанти ^e Гемтузумабу озогаміцин (GO) для лікування CD33-позитивного ГМЛ, сприятливий (або проміжний) цитогенетичний ризик	Даунорубіцин 60 мг/м ² в/в д1-3 та цитарабін 100-200 мг/м ² /добу в/в д1-7; плюс GO 3 мг/м ² (максимальна доза 5 мг) в/в, д1, 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 д1-2 та	2-4 цикли IDAC 1000-1500 мг/м ² в/в (500-1000 ≥ 60 років) протягом 3г к12г д1-3. GO 3 мг/м ² може додаватися у д1 (до 2 циклів). Слід розглядати можливість відміни GO, якщо планується алогенна ТГСК, з метою зниження ризику венооклюзійної хвороби	

<p>CPX-351 для лікування ГМЛ зі змінами, пов'язаними з мієлодисплазією, або ГМЛ, пов'язаного з терапією^f</p>	<p>цитарабіном 1000 мг/м² в/в (500-1000 мг/м², якщо ≥60 років) протягом 3г к12г д1-3 без GO CPX-351 100 ОД/м² (даунорубіцин 44 мг/цитарабін 100 мг) в/в д1, 3, 5 Повторна індукція (якщо не в ПР/ПРг/ПРн): CPX-351 100 ОД/м² в/в тільки д1, 3</p>	<p>1</p> <p>-2 цикли CPX-351 65 ОД/м² (даунорубіцин 29 мг/цитарабін 65 мг) в/в д1, 3</p>	
<p>Загальні схеми терапії порятунку у пацієнтів, які не відповідають на початкову індукцію, або з рецидивом захворювання, які є кандидатами для проведення інтенсивної терапії</p>			
<p>Гільтеритиніб (ГМЛ з мутацією <i>FLT3</i>)</p>	<p>Гільтеритиніб 120 мг ПО орд д1-28, к4 тижні, до прогресування захворювання</p>		
<p>Проміжна доза цитарабіну^g (з або без антрациклінів)</p>	<p>Цитарабін 1000-1500 мг/м² в/в протягом 3 год к12г д1-3 (500-1000 мг/м² у пацієнтів ≥60 років); з або без даунорубіцину 60 мг/м² в/в д1-3; ідарубіцин 8-10 мг/м² в/в д3-5; або мітоксантрон 8-10 мг/м² в/в д1-3</p>		
<p>FLAG-IDA^h</p>	<p>Флударабін 30 мг/м² в/в д2-6; цитарабін 1500-2000 мг/м² в/в протягом 3 год, починаючи через 4г після інфузії флударабіну, д2-6; ідарубіцин 10 мг/м² в/в д2-4; G-CSF 5 мкг/кг п/ш д1-5; 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/м²; цитарабін 500-1000 мг/м²; ідарубіцин 8 мг/м²</p>		
<p>MEC</p>	<p>Мітоксантрон 8 мг/м² в/в д1-5; етопозид 100 мг/м² в/в д1-5; цитарабін 1000 мг/м² в/в д1-5</p>		
<p>CLAG-M</p>	<p>Кладрибін 5 мг/м² в/в д1-5; цитарабін 2000 мг/м² в/в д1-5 (починаючи через 2г після інфузії кладрибіну); мітоксантрон 10 мг/м² в/в д1-3; G-CSF 300 мкг п/ш д0-5</p>		
<p>Алогенна ТГСК</p>	<p>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.</p>		
<p>Варіанти терапії порятунку у пацієнтів, які не є кандидатами для проведення інтенсивної терапії</p>			
<p>Гільтеритиніб (ГМЛ з мутацією <i>FLT3</i>)ⁱ</p>	<p>120 мг ПО орд д1-28, к4 тижні, до прогресування захворювання</p>		
<p>Івосиденіб (ГМЛ з мутацією <i>IDH1</i>)^j</p>	<p>500 мг ПО орд д1-28, к4 тижні, до прогресування захворювання</p>		

Енасиденіб (ГМЛ з мутацією <i>IDH2</i>) ^k	100 мг ПО орд д1-28, к4 тижні, до прогресування захворювання
---	--

бв/в - безпервне 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-IDA (визначені нижче в розділі «Загальні схеми терапії порятунку»).

^e Дані щодо ролі підтримуючої терапії пероральним азацитидином у пацієнтів молодшого віку (<55 років) або пацієнтів з ГМЛ з фактором зв'язування з ядром відсутні; крім того, відсутні дані щодо перорального застосування азацитидину після індукційної/консолідаційної терапії на основі GO або CPX-351.

^f Дані щодо пацієнтів молодшого віку (<60 років) та при ГМЛ після мієлопроліферативних новоутворень відсутні. Не було показано жодної переваги порівняно з індукцією «7+3» у пацієнтів з попереднім МДС з попереднім впливом гіпометилуючого засобу.

^g Схеми, що містять більш високі дози цитарабіну, як правило, вважаються найкращим варіантом для пацієнтів, які не відповідають на перший цикл «7+3». Однокомпонентні IDAC не слід застосовувати у пацієнтів з рецидивом протягом 6 місяців після консолідації більш високими дозами цитарабіну.

^h Дарубіцин може бути замінений мітоксантроном 10 мг/м² в/в д2-4 (FLAG-MITO); або амсакрином 100 мг/м² в/в д2-4 (FLAG-AMSA).

Коментар робочої групи: станом на 01.10.2023 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою амсакрин в Україні не зареєстрований.

ⁱ Гільтеритиніб, як варіант порятунку, був підтверджений лише у рандомізованому дослідженні після попередньої інтенсивної хіміотерапії.

^j За нерандомізованими даними.

^k Хоча енасиденіб не показав покращення ЗВ у рандомізованому дослідженні порівняно з традиційною терапією на пізній стадії ГМЛ з мутацією *IDH2*, була продемонстрована клінічна користь однокомпонентної протилейкемічної активності.

Таблиця 11. Окремі варіанти лікування пацієнтів, не придатних для проведення інтенсивної хіміотерапії^a

Схема	Рекомендоване дозування
Азацитидин або децитабін +венетоклакс ^{b,c}	Азацитидин 75 мг/м ² п/ш/в/в д1-7 (альтернативно д1-5 + д8-9) або децитабін 20 мг/м ² в/в д1-5; венетоклакс - підвищення дози: 100 мг д1, 200 мг д2, 400 мг ПО орд д3-28 <ul style="list-style-type: none"> • При одночасному застосуванні сильних інгібіторів СУР3А4 слід відкоригувати дозу венетоклаксу: 10 мг у д1, 20 мг у д2, 50 мг у д3, 100 мг (або менше^c) ПО орд з д4 • Щодо модифікації дози венетоклаксу та лікування мієлосупресії див. Таблицю 12
Низькі дози цитарабіну + венетоклакс ^{b,c}	Цитарабін 20 мг/м ² п/ш щоденно, д1-10; венетоклакс - підвищення дози: 100 мг д1, 200 мг д2, 400 мг д3, 600 мг д4-28 ПО <ul style="list-style-type: none"> • При одночасному застосуванні сильних інгібіторів СУР3А4 слід відкоригувати дозу венетоклаксу: 10 мг у д1, 20 мг у д2, 50 мг у д3, 100 мг (або менше^c) ПО орд з д4-28 • Щодо модифікації дози венетоклаксу та лікування мієлосупресії див. Таблицю 12
Азацитидин + івосиденіб (ГМЛ з мутацією <i>IDH1</i>)	Азацитидин 75 мг/м ² п/ш/в/в д1-7 (альтернативно д1-5 + д8-9); івосиденіб 500 мг ПО орд д1-28; обидва препарати к4 тижні, до прогресування
Івосиденіб (ГМЛ з мутацією <i>IDH1</i>)	Для дуже ослаблених пацієнтів може розглядатися івосиденіб 500 мг ПО орд д1-28 у вигляді монотерапії, до прогресування захворювання
Найкраща симптоматична терапія	Включаючи гідроксисечовину; для пацієнтів, які не можуть переносити будь-яку протилейкемічну терапію, або які не бажають будь-якої терапії

Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу гідроксисечовина – гідроксикарбамід.

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, DLCO $\leq 65\%$ або FEV1 $\leq 65\%$); кліренс креатиніну < 45 мл/хв; печінкове порушення із загальним білірубінном $> 1,5$ 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 WBC до $< 25\ 000$ /мкл або навіть нижче, для пацієнтів з високим бластним навантаженням кісткового мозку, підвищеним рівнем ЛДГ.

^c У дослідженнях VIALE-A та VIALE-C застосовували скориговану дозу венетоклаксу 50 мг у присутності сильного інгібітору CYP3A4. Ця доза венетоклаксу підтверджується фармакокінетичним дослідженням, у якому вивчався венетоклакс у присутності посаконазолу.²⁰⁷

Таблиця 12: Нові лікарські засоби - усунення окремих побічних явищ

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
Івосиденіб	Синдром диференціювання (25% монотерапія, 17% у комбінації з азацитидином) Подовження інтервалу QT (21% монотерапія, 26% комбінація з азацитидином)	Дексаметазон, гідроксисечовина при супутньому лейкоцитозі Переривання/зменшення дози Переривання/зменшення дози, заміна лікарських засобів, що подовжують інтервал QT, якщо можливо
Енасиденіб	Синдром диференціювання (14% монотерапія, 10% у комбінації з азацитидином) Підвищення рівня білірубіну (81%)	Дексаметазон, гідроксисечовина при супутньому лейкоцитозі Переривання/зменшення дози Переривання/зменшення дози
Гемтузумабу озогаміцин	Підвищення рівня трансаміназ (24,5%) ^a Підвищення білірубіну (13%) ^a VOX/SOS (2,9-4,6%)	Переривання/зменшення дози Переривання застосування, симптоматична терапія, переливання рідин, можливо дефібротид <i>Коментар робочої групи: станом на 01.10.2023 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою дефібротид в Україні не зареєстрований</i>
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: азацитидин 75 мг/м ² п/ш/в/в д1-7 (або д1-5 + д8-9) або децитабін 20 мг/м ² в/в д1-5 плюс венетоклакс 400 мг орд, або

	<p>Синдром лізису пухлини</p> <p>Взаємодія з інгібіторами СУРЗА</p>	<p>LDC 20 мг/м² п/ш д1-10 плюс венетоклак 600 мг орд к4 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.</p> <p>Рекомендується підвищення дози в 1 циклі; гідратація, профілактичне застосування лікарських засобів, що знижують рівень сечової кислоти, ретельний моніторинг електролітів та зниження лейкоцитів до $< 25 \times 10^9$/л ($< 25\ 000$/мкл).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Помірні інгібітори СУРЗА (наприклад, ципрофлоксацин): зменшити дозу венетоклаксу щонайменше на 50%; фаза нарощування дози: 50 мг у д1, 100 мг у д2, 200 мг ПО орд з д3 • Потужні інгібітори СУРЗА (наприклад, посаконазол): фаза нарощування: 10 мг у д1, 20 мг у д2, 50 мг у д3, 100 мг (або менше^c)²⁰⁶ орд ПО з д4.
Гласдегіб	<p>М'язові спазми (15%)</p> <p>Подовження інтервалу QT (8,3%)</p>	<p>Переривання/зменшення дози</p> <p>Переривання/зменшення дози, заміна лікарських засобів, що подовжують інтервал QT, якщо можливо</p>
СРХ-351	Тривала мієлосупресія ^b	Подальша антибактеріальна профілактика
СС-486/ пероральний азациитидин	<p>Нейтропенія (44%)</p> <p>тромбоцитопенія (33%)</p> <p>нудота (65%),</p> <p>блювання (60%), діарея (50%)</p>	<p>Переривання/зменшення дози, мієлоїдні фактори росту. Профілактичні протиблювотні засоби</p>

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; WBC - число лейкоцитів у крові.

^a Монотерапія

^b Медіана часу досягнення абсолютної кількості нейтрофілів $\geq 0,5 \times 10^9$ /л (≥ 500 /мкл) становила 35 і 29 днів; а медіана часу досягнення кількості тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9$ /л ($\geq 50\ 000$ /мкл) становила 36,5 і 29 днів після введення СРХ-351 порівняно з «7+3» відповідно у пацієнтів, які досягли ПР/ПРн після початкової індукційної хімотерапії.

^c У дослідженнях VIALE-A та VIALE-C застосовували скориговану дозу венетоклаксу 50 мг у присутності потужного інгібітору СУРЗА4. Ця доза венетоклаксу підтверджується фармакокінетичним дослідженням, у якому вивчався венетоклак у присутності посаконазолу.²⁰⁷

Умовні позначення на рисунку

Рисунок 1. Ієрархічна класифікація Міжнародної консенсусної класифікації ГМЛ

Класифікація є ієрархічною, тобто ГМЛ з генетичними аномаліями, що повторюються має пріоритет над усіма іншими категоріями; серед інших категорій ГМЛ з мутацією *TP53* має пріоритет над ГМЛ з мутаціями генів, пов'язаними з мієлодисплазією, а останній має пріоритет над ГМЛ з цитогенетичними аномаліями, пов'язаними з мієлодисплазією.

^a 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, а промієлоцити - за наявності перебудови *PML::RARA* або варіанту *RARA*. Випадки з попереднім діагнозом МПН виключаються і класифікуються як прискорена (10-19% бластів) або бластна фаза ($\geq 20\%$ бластів) МПН. Для пацієнтів, які вже мають в анамнезі МДС/МПН, наприклад, ХММЛ, діагноз МДС/МПН слід зберігати до тих пір, поки не буде $\geq 20\%$ бластів/бластних еквівалентів; однак, як тільки буде виявлена ГМЛ-визначальна генетична аномалія, що повторюється (наприклад, перебудова *KMT2A* або мутація *NPM1*) і кількість бластів становитиме $\geq 10\%$, рекомендується терапія за типом ГМЛ.

^b ГМЛ-визначальними генетичними аномаліями, що повторюються є *t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA*; *t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1*; *inv(16)(p13.1q22)* або *t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11*; *t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A*; *t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214*; *inv(3)(q21.3q26.2)* або *t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV1)*; мутація *NPM1*; bZIP мутація СЕВРА всередині рамки; *t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1*; інші рецидивуючі перебудови за участю *RARA*, *KMT2A*, *MECOM*, а також інші рідкісні перебудови, наведені в Таблиці 1. Одиниця називається за конкретною генетичною аномалією. Випадки з перебудовою *BCR::ABL1* та 10-19% бластів класифікуються як ХМЛ у прискореній фазі, а випадки з ХМЛ в анамнезі та $\geq 20\%$ бластів класифікуються як ХМЛ у фазі мієлоїдних бластів.

^c Приклади додавання діагностичних класифікаторів: ГМЛ з пов'язаною з мієлодисплазією цитогенетичною аномалією, пов'язаний з терапією; ГМЛ з пов'язаною з мієлодисплазією мутацією гена, з попереднім мієлодиспластичним синдромом; ГМЛ з пов'язаною з мієлодисплазією мутацією гена, з мутацією зародкової лінії *RUNX1* (тобто, слід вказати ген або синдром).

Рисунок 2. Алгоритм оцінки ВЗХ та часових точок, в яких ВЗХ вважається клінічно значущим біомаркером

Сині квадрати позначають часові точки оцінки та джерело матеріалу; жовті квадрати позначають часові точки для модифікації лікування на основі клінічно значущого біомаркера: наприклад, якщо рівень молекулярної ВЗХ, оцінений за допомогою кПЛР, становить $\geq 2\%$ або якщо не вдається знизити рівень мутантного транскрипту на 3-4 log після завершення консолідувальної хіміотерапії, можна розглянути питання щодо модифікації лікування (наприклад, аlogenну ТГСК); аналогічно, якщо пацієнти залишаються ВЗХ-позитивними за БПЦ після двох циклів інтенсивної хіміотерапії або в кінці лікування. Для пацієнтів, які отримують менш інтенсивну терапію, часові точки для оцінки та прийняття клінічного рішення ще не встановлені.

За матеріалами рекомендацій ELN щодо ВЗХ 2021 року⁶⁷

КМ - кістковий мозок; СВF – фактор зв'язування з ядром; цПЛР - цифрова полімеразна ланцюгова реакція; БПЦ - багатопараметрична проточна цитофлуориметрія; ВЗХ - вимірна залишкова хвороба; СНП - секвенування наступного покоління; ПК - периферична кров; кПЛР - кількісна ПЛР.

^a БПЦ за оцінкою лейкоз-асоційованих імунофенотипів (ЛАІФ) або методом «відмінного від норми» (DfN).

Рисунок 1. Ієрархічна класифікація Міжнародної консенсусної класифікації ГМЛ

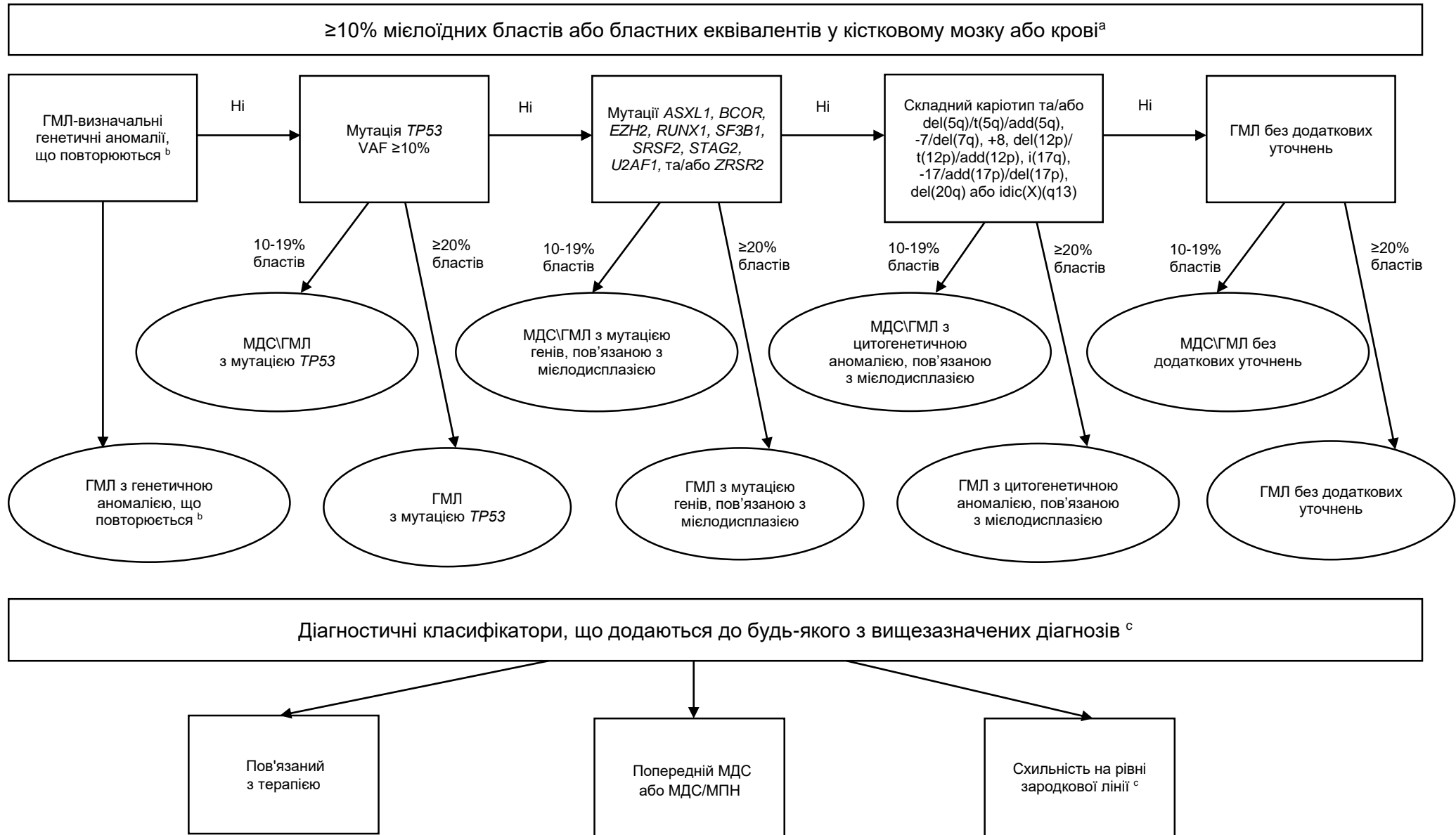
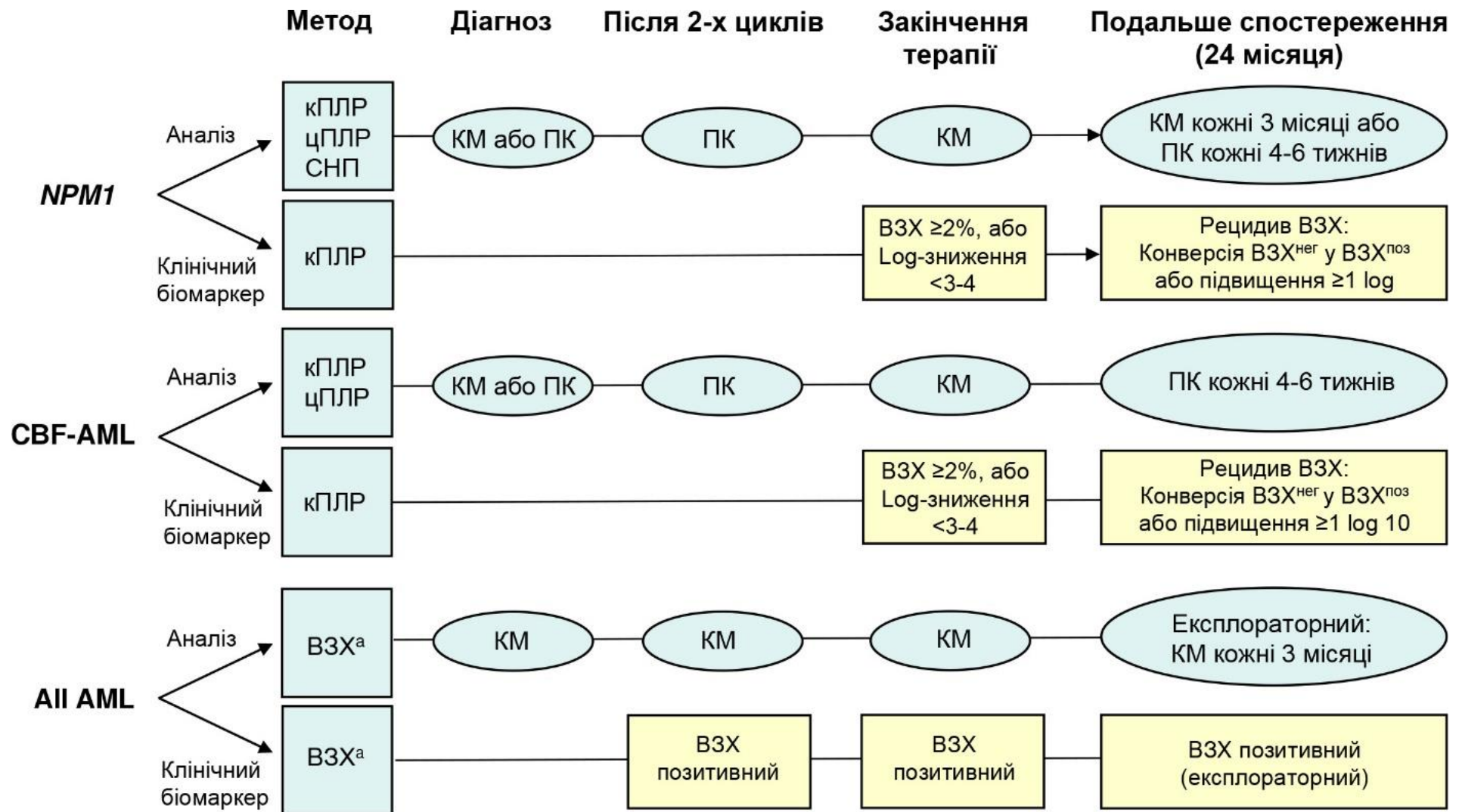


Рисунок 2. Алгоритм оцінки ВЗХ та часових точок, в яких ВЗХ вважається клінічно значущим біомаркером



Літэратыра

1. Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. € Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. The International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228.
3. Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. € Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010; 115(3):453-474.
4. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019;133(15):1630-1643. 2022 ELN AML RECOMMENDATIONS blood® 22 SEPTEMBER 2022 | VOLUME 140, NUMBER 12 1371 Downloaded from <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/140/12/1345/1921355/bloodbld2022016867.pdf> by guest on 12 December 2022
5. Ley TJ, Miller C, Ding L, et al; Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2059-2074.
6. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209-2221.
7. Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science*. 2019;366(6465):eaan4673.
8. Arber DA, Hasserjian RP, Orazi A, et al. Classification of myeloid neoplasms/acute leukemia: Global perspectives and the international consensus classification approach. *Am J Hematol*. 2022;97(5): 514-518.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
10. Cui W, Sun J, Cotta CV, Medeiros LJ, Lin P. Myelodysplastic syndrome with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2) has a high risk for progression to acute myeloid leukemia. *Am J Clin Pathol*. 2011;136(2): 282-288.
11. Haferlach C, Bacher U, Haferlach T, et al. The inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26) is frequently accompanied by alterations of the RUNX1, KRAS and NRAS and NF1 genes and mediates adverse prognosis both in MDS and in AML: a study in 39 cases of MDS or AML. *Leukemia*. 2011; 25(5):874-877.
12. Ok CY, Hasserjian RP, Fox PS, et al. Application of the international prognostic scoring system-revised in therapy-related myelodysplastic syndromes and oligoblastic acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2014; 28(1):185-189.

13. Rogers HJ, Vardiman JW, Anastasi J, et al. Complex or monosomal karyotype and not blast percentage is associated with poor survival in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2): a Bone Marrow Pathology Group study. *Haematologica*. 2014;99(5):821-829.
14. Kayser S, Hills RK, Langova R, et al. Characteristics and outcome of patients with acute myeloid leukaemia and t(8;16)(p11;p13): results from an International Collaborative Study. *Br J Haematol*. 2021;192(5):832-842.
15. Fang H, Yabe M, Zhang X, et al. Myelodysplastic syndrome with t(6;9)(p22;q34.1)/DEK-NUP214 better classified as acute myeloid leukemia? A multicenter study of 107 cases. *Mod Pathol*. 2021;34(6):1143-1152.
16. Montalban-Bravo G, Kanagal-Shamanna R, Sasaki K, et al. NPM1 mutations define a specific subgroup of MDS and MDS/MPN patients with favorable outcomes with intensive chemotherapy. *Blood Adv*. 2019; 3(6):922-933.
17. Patel SS, Ho C, Ptashkin RN, et al. Clinicopathologic and genetic characterization of nonacute NPM1- mutated myeloid neoplasms. *Blood Adv*. 2019;3(9):1540-1545.
18. Forghieri F, Nasillo V, Paolini A, et al. NPM1-mutated myeloid neoplasms with ,20% blasts: a really distinct clinicopathologic entity? *Int J Mol Sci*. 2020; 21(23):8975.
19. Foucar K, Anastasi J. Acute myeloid leukemia with recurrent cytogenetic abnormalities. *Am J Clin Pathol*. 2015; 144(1):6-18.
20. Estey E, Thall P, Beran M, Kantarjian H, Pierce S, Keating M. Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, or acute myeloid leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy. *Blood*. 1997;90(8):2969-2977.
21. DiNardo CD, Garcia-Manero G, Pierce S, et al. Interactions and relevance of blast percentage and treatment strategy among younger and older patients with acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS). *Am J Hematol*. 2016;91(2):227-232.
22. Toth LN, Green D, Peterson J, Deharvengt SJ, de Abreu FB, Loo EY. Variant allele frequencies do not correlate well with myeloblast counts in a clinically validated gene sequencing panel for routine acute myeloid leukemia workup. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(10):2415-2422.
23. Chen X, Othus M, Wood BL, et al. Comparison of myeloid blast counts and variant allele frequencies of gene mutations in myelodysplastic syndrome with excess blasts and secondary acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(5): 1226-1233.
24. Estey E, Hasserjian RP, Dohner H. € Distinguishing AML from MDS: a fixed blast percentage may no longer be optimal. *Blood*. 2022;139(3):323-332.
25. DiNardo CD, Garcia-Manero G, Kantarjian HM. Time to blur the blast boundaries. *Cancer*. 2022;128(8):1568-1570.
26. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015;125(9):1367-1376.
27. Miesner M, Haferlach C, Bacher U, et al. Multilineage dysplasia (MLD) in acute myeloid leukemia (AML) correlates with MDS-related cytogenetic abnormalities and a prior history of MDS or MDS/MPN but has no independent prognostic relevance: a comparison of 408 cases classified as “AML not otherwise specified” (AML-NOS) or “AML with myelodysplasia-related changes” (AML-MRC). *Blood*. 2010;116(15): 2742-2751.

28. Weinberg OK, Gibson CJ, Blonquist TM, et al. Association of mutations with morphological dysplasia in de novo acute myeloid leukemia without 2016 WHO Classification-defined cytogenetic abnormalities. *Haematologica*. 2018;103(4): 626-633.
29. Montalban-Bravo G, Kanagal-Shamanna R, Class CA, et al. Outcomes of acute myeloid leukemia with myelodysplasia related changes depend on diagnostic criteria and therapy. *Am J Hematol*. 2020;95(6): 612-622.
30. Duhoux FP, Ameye G, Montano-Almendras CP, et al; Belgian Cytogenetic Group for Haematology and Oncology (BCG-HO). PRDM16 (1p36) translocations define a distinct entity of myeloid malignancies with poor prognosis but may also occur in lymphoid malignancies. *Br J Haematol*. 2012;156(1):76-88.
31. Ottema S, Mulet-Lazaro R, Beverloo HB, et al. Atypical 3q26/MECOM rearrangements genocopy inv(3)/t(3;3) in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020; 136(2):224-234.
32. Tarlock K, Lamble AJ, Wang YC, et al. CEBPA-bZip mutations are associated with favorable prognosis in de novo AML: a report from the Children's Oncology Group [published correction appears in *Blood*. 2022;139(10):1601]. *Blood*. 2021;138(13): 1137-1147.
33. Sierra J, Nomdedeu JF. CEBPA bZip mutations: just a single shot. *Blood*. 2021; 138(13):1091-1092.
34. Taube F, Georgi JA, Kramer M, et al; Study Alliance Leukemia (SAL). CEBPA mutations in 4708 patients with acute myeloid leukemia: differential impact of bZIP and TAD mutations on outcome. *Blood*. 2022; 139(1):87-103.
35. Wakita S, Sakaguchi M, Oh I, et al. Prognostic impact of CEBPA bZIP domain mutation in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2022;6(1):238-247.
36. Rucker FG, Schlenk RF, Bullinger L, et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood*. 2012;119(9):2114-2121.
37. Middeke JM, Herold S, Rucker-Braun E, et al; Study Alliance Leukaemia (SAL). TP53 mutation in patients with high-risk acute myeloid leukaemia treated with allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2016;172(6):914-922.
38. Montalban-Bravo G, Benton CB, Wang SA, et al. More than 1 TP53 abnormality is a dominant characteristic of pure erythroid leukemia. *Blood*. 2017;129(18):2584-2587.
39. Short NJ, Montalban-Bravo G, Hwang H, et al. Prognostic and therapeutic impacts of mutant TP53 variant allelic frequency in newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2020;4(22):5681-5689.
40. Grob T, Al Hinai ASA, Sanders MA, et al. Molecular characterization of mutant TP53 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2022; 139(15):2347-2354.
41. Weinberg OK, Siddon A, Madanat YF, et al. TP53 mutation defines a unique subgroup within complex karyotype de novo and therapy-related MDS/AML. *Blood Adv*. 2022;6(9):2847-2853.

42. Gardin C, Pautas C, Fournier E, et al. Added prognostic value of secondary AML-like gene mutations in ELN intermediate-risk older AML: ALFA-1200 study results. *Blood Adv.* 2020;4(9): 1942-1949.
43. Richardson DR, Swoboda DM, Moore DT, et al. Genomic characteristics and prognostic significance of co-mutated ASXL1/SRSF2 acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2021;96(4):462-470.
44. van der Werf I, Wojtuszkiewicz A, Meggendorfer M, et al. Splicing factor gene mutations in acute myeloid leukemia offer additive value if incorporated in current risk classification. *Blood Adv.* 2021; 5(17):3254-3265.
45. Awada H, Durmaz A, Gurnari C, et al. Machine learning integrates genomic signatures for subclassification beyond primary and secondary acute myeloid leukemia [published correction appears in *Blood.* 2022;139(9):1424-1425]. *Blood.* 2021;138(19):1885-1895.
46. Fang H, He R, Chiu A, et al. Genetic factors in acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes. *Am J Clin Pathol.* 2020;153(5):656-663.
47. Morton LM, Dores GM, Schonfeld SJ, et al. Association of chemotherapy for solid tumors with development of therapy-related myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia in the modern era. *JAMA Oncol.* 2019;5(3):318-325.
48. Voso MT, Falconi G, Fabiani E. What's new in the pathogenesis and treatment of therapy-related myeloid neoplasms. *Blood.* 2021;138(9):749-757.
49. McNERNEY ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(9):513-527.
50. Schwartz JR, Ma J, Kamens J, et al. The acquisition of molecular drivers in pediatric therapy-related myeloid neoplasms. *Nat Commun.* 2021;12(1):985.
51. Ok CY, Patel KP, Garcia-Manero G, et al. Mutational profiling of therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia by next generation sequencing, a comparison with de novo diseases. *Leuk Res.* 2015;39(3):348-354.
52. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature.* 2015;518(7540): 552-555.
53. Patel AA, Rojek AE, Drazer MW, et al. Therapy-related myeloid neoplasms in 109 patients after radiation monotherapy. *Blood Adv.* 2021;5(20):4140-4148.
54. Soerensen JF, Aggerholm A, Kerndrup GB, et al. Clonal hematopoiesis predicts development of therapy-related myeloid neoplasms post-autologous stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2020;4(5):885-892.
55. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. *Cell Stem Cell.* 2017; 21(3):374-382.e4.
56. Swisher EM, Harrell MI, Norquist BM, et al. Somatic mosaic mutations in PPM1D and TP53 in the blood of women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016;2(3): 370-372.
57. Pharoah PDP, Song H, Dicks E, et al; Ovarian Cancer Association Consortium. PPM1D mosaic truncating variants in ovarian cancer cases may be treatment-related somatic mutations. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(3):djv347.

58. Churpek J, Marquez R, Neistadt B, et al. Inherited mutations in cancer susceptibility genes are common among breast cancer survivors who develop therapy-related leukemia. *Cancer*. 2016;122(2):304-311.
59. Schulz E, Valentin A, Ulz P, et al. Germline mutations in the DNA damage response genes BRCA1, BRCA2, BARD1 and TP53 in patients with therapy related myeloid neoplasms. *J Med Genet*. 2012;49(7): 422-428.
60. Qin N, Wang Z, Liu Q, et al. Pathogenic germline mutations in DNA repair genes in combination with cancer treatment exposures and risk of subsequent neoplasms among long-term survivors of childhood cancers. *J Clin Oncol*. 2020; 38(24):2728-2740.
61. Weinberg OK, Kuo F, Calvo KR. Germline predisposition to hematolymphoid neoplasia. *Am J Clin Pathol*. 2019;152(3): 258-276.
62. Trotter AM, Godley LA. Inherited predisposition to haematopoietic malignancies: overcoming barriers and exploring opportunities. *Br J Haematol*. 2021;194(4):663-676.
63. Roloff GW, Drazer MW, Godley LA. Inherited susceptibility to hematopoietic malignancies in the era of precision oncology. *JCO Precis Oncol*. 2021;5(5): 107-122.
64. Rafei H, DiNardo CD. Hereditary myeloid malignancies. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2019;32(2):163-176.
65. Yang F, Long N, Anekpuritanang T, et al. Identification and prioritization of myeloid malignancy germline variants in a large cohort of adult patients with AML. *Blood*. 2022;139(8):1208-1221.
66. Gibson CJ, Kim HT, Zhao L, et al. Donor clonal hematopoiesis and recipient outcomes after transplantation. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):189-201.
67. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021;138(26): 2753-2767.
68. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al; UK National Cancer Research Institute AML Working Group. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML. *N Engl J Med*. 2016;374(5):422-433.
69. Balsat M, Renneville A, Thomas X, et al. Postinduction minimal residual disease predicts outcome and benefit from allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia with NPM1 mutation: a study by the Acute Leukemia French Association Group. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):185-193.
70. Kapp-Schworer S, Weber D, Corbacioglu A, et al. Impact of gemtuzumab ozogamicin on MRD and relapse risk in patients with NPM1-mutated AML: results from the AMLSG 09-09 trial. *Blood*. 2020; 136(26):3041-3050.
71. Dohner K, Thiede C, Jahn N, et al. Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020;135(5):371-380.
72. Angenendt L, Rollig C, Montesinos P, et al. Chromosomal abnormalities and prognosis in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a pooled analysis of individual patient data from nine international cohorts. *J Clin Oncol*. 2019;37(29):2632-2642.
73. Lugthart S, Groschel S, Beverloo HB, et al. Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type inv(3)(q21q26.2)/ t(3;3)(q21;q26.2) and various other 3q abnormalities in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(24):3890-3898.

74. Chilton L, Hills RK, Harrison CJ, Burnett AK, Grimwade D, Moorman AV. Hyperdiploidy with 49-65 chromosomes represents a heterogeneous cytogenetic subgroup of acute myeloid leukemia with differential outcome. *Leukemia*. 2014;28(2):321-328.
75. Walter RB, Ofran Y, Wierzbowska A, et al. Measurable residual disease as a biomarker in acute myeloid leukemia: theoretical and practical considerations. *Leukemia*. 2021; 35(6):1529-1538.
76. Dillon R, Potter N, Freeman S, Russell N. How we use molecular minimal residual disease (MRD) testing in acute myeloid leukaemia (AML). *Br J Haematol*. 2021; 193(2):231-244.
77. Vonk CM, Al Hinai ASA, Hanekamp D, Valk PJM. Molecular minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5431.
78. Wood B, Jevremovic D, Ben e MC, Yan M, Jacobs P, Litwin V; ICSH/ICCS Working Group. Validation of cell-based fluorescence assays: practice guidelines from the ICSH and ICCS - part V - assay performance criteria. *Cytometry B Clin Cytom*. 2013; 84(5):315-323.
79. Zeijlemaker W, Kelder A, Cloos J, Schuurhuis GJ. Immunophenotypic detection of measurable residual (stem cell) disease using LAIP approach in acute myeloid leukemia. *Curr Protoc Cytom*. 2019;91(1):e66.
80. Zeijlemaker W, Grob T, Meijer R, et al. CD34/CD38- leukemic stem cell frequenc