

«21» նոյեմբերի 2017թ.

No 3331 – Ա

ՍՈՒՐ ՄԻԵԼՈՒՄԸ ՀԱՍՏԱՅԻՆ ԼԵՅԿԵՄԻԱՅԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ, ՎԵՐԱՀՍԿՄԱՆ ԵՎ  
ԲՈՒԺՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑԸ ՀԱՍՏԱՏԵԼՈՒ ՄԱՍԻՆ

Հիմք ընդունելով «Բնակչության բժշկական օգնության և սպասարկման մասին» Հայաստանի Հանրապետության օրենքի 19.3 հոդվածի 1-ին մասի 10-րդ կետը, Հայաստանի Հանրապետության կառավարության 2002 թվականի օգոստոսի 15-ի N 1300-Ն որոշման 12-րդ կետի «դ» ենթակետը,

#### ՀՐԱՄԱՅՈՒՄ ԵՄ

1. Հաստատել «Սուր միելոբլաստային լեյկեմիայի ախտորոշման, վերահսկման և բուժման կլինիկական ուղեցույց»-ը՝ համաձայն Հավելվածի:

2. Առողջապահության բնագավառում բարձր տեխնոլոգիաների և Հայաստանի Հանրապետության առողջապահական միասնական տեղեկատվական համակարգի հանձնաժողովի նախագահ Վարդան Գևորգյանին՝ ուղեցույցի հաստատումից հետո սեղմ ժամկետում ապահովել սույն ուղեցույցի մուտքագրումը միասնական էլեկտրոնային առողջապահության համակարգ:

3. Հայաստանի Հանրապետության բժշկական կազմակերպությունների տնօրեններին՝ «Սուր միելոբլաստային լեյկեմիայի ախտորոշման, վերահսկման և բուժման կլինիկական ուղեցույց»-ը ընդունելի գիտություն:

4. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության աշխատակազմի քարտուղարության պետ Զ.Դարբինյանին՝

Ապահովել սույն հրամանի տրամադրումը կատարողներին:

5. Սույն հրամանի կատարման հսկողությունը հանձնարարել Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի տեղակալ Ս.Խաչատրյանին:

Լ. ԱԼԹՈՒՆՅԱՆ

**ՍՈՒՐ ՄԻԵԼՈՐԲԼԱՍՏԱՅԻՆ ԼԵՅԿԵՄԻԱՅԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ, ՎԵՐԱՀՍԿՄԱՆ ԵՎ  
ԲՈՒԺՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ**

**Նպատակ**

Ուղեցույցը տրամադրում է սուր միելոբլաստային լեյկոզի վերաբերյալ արդի միջազգային գիտաբժշկական տեղեկատվության վրա հիմնված բուժական և կազմակերպչական գործառույթների համալիր: Փաստաթղթի նպատակն է բարելավել սուր միելոբլաստային լեյկոզով պացիենտների ախտորոշման և բուժման արդյունավետությունը:

**Մեթոդաբանություն**

Սույն ուղեցույցը մշակվել է Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական արյունաբանական ասոցացիայի անդամների կողմից: Փաստաթղթի մշակման հիմք են հանդիսացել Բժշկական Ուռուցքաբանության Եվրոպական Միության աշխատանքային խմբի (ESMO) կողմից մշակված սուր միելոբլաստային լեյկոզի ախտորոշման, բուժման և հետագա հսկողության վերաբերյալ ուղեցույցը (Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up): ESMO ուղեցույցի ընտրությունը կատարվել է համացանցում բանալի բառերի միջոցով իրականացված բազմաբնագավառ որոնման արդյունքում: ESMO ուղեցույցում զետեղված տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել ուղեցույցում ներկայացված ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation-GRADE): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական արյունաբանական ասոցացիայի անդամների կողմից (արձանագրությունը կցվում է ):

Ուղեցույցը նախատեսված է արյունաբանների, մոլեկուլյար գենետիկ, իմունաֆենատիպավորում և ցիտոգենետիկական քննություններ, ինչպես նաև մորֆոլոգիական հետազոտություններ իրականացնող բժիշկների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերաբար թարմացման և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

### **Արդյունքներ**

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողականության մեթոդաբանության վրա ուղեցույցում լուսաբանվել են սուր միելոբլաստային լեյկոզի սահմանումները, համաճարակաբանության, ռիսկի գործոնների, փուլերի դասակարգման, ախտորոշման, կլինիկական դրսևորումների, բուժման, հետագա հսկողության և պացիենտության պրոգնոզի/ելքի հիմնահարցերը: Առաջարկվել են ներդրման տարբերակներ և աուդիտի ցուցանիշներ/ինդիկատորներ: Ընդհանուր առմամբ ձևակերպվել է թվով 23 խորհուրդ, որոնցից 9-ին տրվել է ուժեղ, 14-ին՝ թույլ ուժգնության խորհրդի կարգավիճակ:

### **Հետևություններ**

Միջազգային փորձագետների մեծաքանակ խումբ եկել է համաձայնության սուր միելոբլաստային լեյկոզի վարման բազմաթիվ կարևոր սկզբունքների/խորհուրդների վերաբերյալ: Այս մեթոդաբանությամբ մշակված տեղեկատվությունը սուր միելոբլաստային լեյկոզի բուժման արդյունավետության բարելավման հիմք է:

### **Բանալի բառեր**

*Սուր միելոբլաստային լեյկոզ, ՍՄԼ ախտորոշման մարկերներ, ՍՄԼ բուժում, եվրոպական ՍՄԼ ուղեցույցներ, ՍՄԼ պրոգնոստիկ գործոններ:*

### **Պատասխանատու համակարգող**

Սմբատ Դադբաշյան բ.գ.դ. պրոֆեսոր, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի արյունաբանության ամբիոնի վարիչ, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի տնօրեն:

### **Աշխատանքային խմբի անդամներ**

- Մելքիկյան Ն. Ա. արյունաբան, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի բուժ. գծով փոխտնօրեն
- Տեր-Գրիգորյան Ա. Ս. Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների ցերեկային ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան
- Սաարյան Մ. Վ. Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների շուրջօրյա ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան
- Գրիգորյան Հ. Գ. Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի արյունաբան

**Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ**

Պատասխանատու համակարգողը հայտարարում է, որ աշխատանքային խմբում ներգրաված փորձագետները չեն ստացել դեղագործական ընկերությունների կողմից ոչ մի ֆինանսական աջակցություն: Աշխատանքային խմբի հայտարարագրերը կցվում են: Սույն փաստաթղթի մշակման աշխատանքները ֆինանսավորվել են ՀՀ ԱՆ կողմից: Ֆինանսավորող կառույցը չի ունեցել և ոչ մի ազդեցություն սույն ուղեցույցի մշակման որևէ փուլի վրա:

**Շնորհակալական խոսք**

Պատասխանատու համակարգողը իր երախտագիտություն է հայտնում աշխատանքային խմբի բոլոր անդամներին, ինչպես նաև սույն ուղեցույցի մշակման աշխատանքներին իրենց աջակցությունը, խորհրդատվությունը և մասնագիտական գիտելիքները տրամադրած գործընկերներին:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումներ ընդունելու հմտություններին/ընտրությանը անհատ պացիենտի վարման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում: Խորհուրդների մեծամասնությունը կիրառելի է Արյունաբանական կենտրոնում և ՔԼԼ պացիենտության ախտորոշումամբ և բուժմամբ զբաղվող այլ բուժհաստատություններում բուժվող պացիենտների համար:

**Բովանդակություն**

Նախաբան..... 6

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն..... 6-7

Հիվանդացություն և համաճարակաբանություն.....	8
Ախտորոշում և մոլեկուլյար կենսաբանություն.....	8-9
Ռիսկի գնահատում և պրոգնոստիկ գործոններ.....	9
Կարիոտիպ/ցիտոգենետիկա.....	9
Մոլեկուլյար գենետիկա.....	9-11
Ուղեկցող հիվանդություններ.....	11-12
Այլ նախաբուժական հետազոտություններ.....	12
Բուժում.....	13
ՍՄԼ ինտենսիվ բուժում.....	13-16
ՍՄԼ ոչ ինտենսիվ բուժում.....	16
Ռեֆրակտեր կամ ռեցիդիվող ՍՄԼ բուժում.....	17
ՍՊԼ բուժում.....	17-19
Անհատականացված բուժում.....	19
Ռեմիսիայի/պատասխանի գնահատում և հետագա հսկողություն.....	20
Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ.....	21
Ռիլեցույցի ներդրման խոչընդոտներ.....	22
Հավելված 1. Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ (GRADE).....	23
Գրականություն.....	24-28

## **Հապավումներ**

ԱՀԿ՝ առողջապահության համաշխարհային կազմակերպություն

ՍՄԼ՝ սուր միելոբլաստային լեյկոզ

ՄԴԱ՝ միելոդիսպլաստիկ համախտանիշ

ՍՊԼ՝ սուր պրոմիելոցիտար լեյկոզ

ԸԱ՝ ընդհանուր ապրելիություն (OS overall survival)

ԱՌԱ առանց ռեցիդիվի ապրելիություն (PFS progression free survival)

ԱՌ՝ ամբողջական ռեմիսիա (CR complete remission)

ՆՄՀ՝ նվազագույն մնացորդային պացիենտություն (MRD minimal residual disease)

ԱՅԲՓ արյունաստեղծ ցողունային բջիջների փոխպատվաստում

ՊԷՇ՝ պոզիտրոն քմիսիոն շերտագրում (PET positron emission tomography)

Ֆլյուորոսցենս in situ հիբրիդիզացիա/FISH fluorescence in situ hybridization

ATRA trans retinoid acid

ATO arsenic trioxide

ESMO (European Society for Medical Oncology)՝ Բժշկական Ուռուցքաբանության Եվրոպական Միություն

## **Նախաբան**

Սուր միելոբլաստային լեյկոզը հանդիսանում է արյան միելոիդ շարքի քաղցկեղ, որը բնորոշվում է ոսկրածուծում ոչ նորմալ արյան սպիտակ գնդիկների (լեյկոցիտների) արագ պրոլիֆերացիայով՝ խոչընդոտելով նորմալ արյան բջիջների առաջացմանը: Սուր միելոբլաստային լեյկոզը գլխավորապես հանդիպում է մեծահասակ պացիենտների մոտ, հիվանդացությունն ավելանում է տարիքի ավելացմանը զուգընթաց: ԱՄՆ-ում քաղցկեղից մահացության 1.2% բաժին է ընկնում ՍՄԼ-ին: ՍՄԼ ժամանակ ախտանիշները պայմանավորված են առողջ ոսկրածուծի փոխարինումով լեյկեմիկ բջիջներով, ինչը հանգեցնում է էրիթրոցիտների, թրոմբոցիտների և լեյկոցիտների քանակի իջեցման: Ախտանիշների թվում են ընդհանուր թուլությունը, շնչարգելությունը, արյունահոսությունը և վարակիչ հիվանդություններով հիվանդացության բարձր հաճախականությունը: ՍՄԼ ունի ագրեսիվ ընթացք, այն չբուժելու դեպքում պացիենտները կարող են մահանալ շաբաթների

կամ ամիսների ընթացքում: ՍՄԼ պացիենտներից շատերը ստանում են քիմիոթերապիա: Սրանք դեղամիջոցներ են, որոնք արագ ոչնչացնում են բաժանվող բջիջները, օրինակ քաղցկեղի բջիջները: Մինչև 60տ պացիենտների 70-80% մոտ իդուկցիոն քիմիոթերապիայի առաջին կուրսից հետո արձանագրվում է ռեմիսիա: Ռեմիսիան նշանակում է պացիենտի մոտ ախտանիշների բացակայություն և արյան բջիջների վերականգնում նորմալ ցուցանիշների: 60տ-ից բարձր անձանց մոտ բուժման ընթացքում դիտվում են մահացության բարձր ցուցանիշներ: ՍՄԼ ժամանակ 5 տարի առանց ռեցիդիվի ապրելիության ցուցանիշը կազմում է 26%:

### **Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն**

Սույն ուղեցույցը մշակվել է Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական Արյունաբանական ասոցացիայի անդամների կողմից: Տեղայնացման/ադապտացիայի սկզբնաղբյուր են հանդիսացել Բժշկական Ռիզուցքաբանության Եվրոպական Միության (ESMO) աշխատանքային խմբի կողմից մշակված սուր միելոբլաստային լեյկեմիայի ախտորոշման, բուժման և հետագա հսկողության վերաբերյալ ուղեցույցը (Acute myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up): Գրականական աղբյուրները ընտրվել են բանալի բառերի օգնությամբ իրականացված համակարգային որոնման հիման վրա, որոնման ժամանակահատվածը՝ 2008-2017 թթ: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցերի ապացուցողականության բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խորհրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation-GRADe): Համաձայն այս համակարգի տեղեկատվության որակը կարող է տատանվել շատ բարձր (A) մակարդակից մինչև շատ ցածր (D) մակարդակ: Որակի մակարդակը որոշվում է հիմքում ընկած հետազոտությունների բնույթով՝ ամենաբարձր մակարդակը շնորհվում է պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներին, մինչդեռ փորձագետների կարծիքը կամ այլ ոչ համակարգված տեղեկատվությունն ունի ամենացածր ցածր որակը: GRADe համակարգը դասում է բոլոր ցուցումները որպես «ուժեղ» և «թույլ», որոնց տրվում են համապատասխանաբար «I» «II» արժեքները: Փաստորեն ցուցումների ուժը արտահայտում է իրենց համոզվածությունը առավելությունների և հնարավոր բարդությունների կամ ծախսերի հաշվեկշռի վերաբերյալ: Առանց որակի գնահատման հայտարարագրերը որակավորվել են

փորձագետների և ESMO աշխատանքային կոմիտեի կազմի կողմից որպես ստանդարտ կլինիկական գործընթացներ:

Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները իրականացվել են ըստ ADAPTE մեթոդաբանության՝ մասնագիտական աշխատանքային խմբի անդամների առերես հանդիպումների և հեռահար շփումների միջոցով: Ուղեցույցի դրույթների վերաբերյալ ապահովվել է աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների կոնսենսուս:

Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական արյունաբանական ասոցացիայի անդամների կողմից (գործելակարգը կցվում է):

### **Տարածվածություն և համաճարակաբանություն**

Սուր միելոբլաստային լեյկոզի հիվանդացության տարեկան հաճախականությունը եվրոպացի մեծահասակների մոտ կազմում է 5-8 դեպք 100 000 անհատի հաշվարկով, 70տ անց անհատների մոտ հիվանդության տարածվածությունը հասնում է տարեկան 15-25/դեպք 100 000 անհատի հաշվարկով: ՍՄԼ-ի տարեկան մահացության ցուցանիշը կազմում է 4-6 դեպք յուրաքանչյուր 100 000 անհատի հաշվարկով: Վիճակագրության համաձայն Հայաստանում տարեկան դիտվում է ՍՄԼ հիվանդացության 1.89 դեպք 100.000 բնակչի հաշվարկով:

### **Ախտորոշում և մոլեկուլյար կենսաբանություն**

ՍՄԼ-ի ախտորոշման հաստատումը պահանջում է ծայրամասային արյան և ոսկրածուծի նմուշների հետազոտություն: Այս նմուշների հետազոտությունը պետք է ներառի մորֆոլոգիական, ցիտոքիմիական, իմունահիստոքիմիական, ցիտոգենետիկական և մոլեկուլային գենետիկական /գլխավորապես պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի և տեղային հիբրիդացման ֆլուորեսցենցիայի/FISH հետազոտությունների իրականացումը: Նայել Աղյուսակ 1:

Եթե նախկինում ՍՄԼ-ը դասակարգվում էր French American British (FAB, Ֆրանսա ամերիկա բրիտանական) դասակարգիչներով [1], ապա ներկայումս այն դասակարգվում է համաձայն 2001թ-ի Առողջապահության Համաշխարհային Կազմակերպության դասակարգման, որը վերանայվել է 2008-ին: ԱՀԿ դասակարգման մեջ ի լրացումն



մորֆոլոգիական չափանիշների ներառված են ցիտոգենետիկական տվյալները, մոլեկուլային գենետիկական, իմունաֆենոտիպավորման տվյալները և կլինիկական դրսևորումները: ԱՀԿ-ի դասակարգման մեջ միելոիդ /myeloid/ տերմինը ներառում է բոլոր բջիջները, որոնք պատկանում են գրանուլոցիտար, մոնոցիտար/մակրոֆագալ, էրիթրոիդ, մեգակարիոցիտար բողբոջին/շարքին: Ոսկրածուծում բլաստային բջիջների քանակը հանդիսանում է միելոիդ նորագոյացությունը ՍՄԼ-ի կամ Միելոդիսպլաստիկ սինդրոմի (ՄԴՍ) պատկանելիությունը բնորոշ պրակտիկ գործիք, համապատասխանաբար միելոիդ նորագոյացությունը, որի ժամանակ ծայրամասային արյան մեջ կամ ոսկրածուծում դիտվում է ավելի քան 20% բլաստային բջիջների համարվում է ՍՄԼ, որը կարող է լինել de novo (նոր) կամ կամ ավտորոշված ՄԴՍ-ից փոխակերպված ՍՄԼ: Բլաստային բջիջները բնորոշվում են՝ օգտագործելով վերջին ժամանակներս Մորֆոլոգիայի հարցերով միջազգային աշխատանքային խմբի (International Working Group on Morphology) կողմից առաջարկված չափորոշիչները:

### **Ռիսկի գնահատում և կանխագուշակող գործոններ**

Պացիենտի տարիքը, լեյկոցիտների քանակը և ուղեկցող պացիենտությունները հանդիսանում են կարևոր ռիսկային գործոններ: Նախկինում ավտորոշված ՄԴՍ-երից փոխակերպված ՍՄԼ-ը հիմնականում ունենում են վատ պրոգնոզ/ելք:

### **Խորհուրդ**

**Մոլեկուլային և գենետիկական ռիսկերի դասակարգումը ՍՄԼ-ի թերապիայի ընտրության կարևոր սկզբունքներն են, և կանխագուշակումը գլխավորապես ղեկավարվում է ՍՄԼ-ի ենթատեսակներով՝ սահմանված ըստ նրանց կարիոտիպի կամ հատուկ մոլեկուլային հատկանիշների [I, A] [5-11]:**

### **Կարիոտիպ/ ցիտոգենետիկա**

ԱՄԼ ամենաբարենպաստ տեսակները են հանդիսանում՝ Սուր պրոմիելոցիտար լեյկոզ (ՍՊԼ) քրոմոսոմային t(15;17) (q22;q12) տրանսլոկացիայով, և ՍՄԼ t(8;21)(q22;q22), inv(16) (p13.1q22) կամ t(16;16) (p13.1;q22) (հիմնականում միելոմոնոցիտար լեյկեմիա ոսկրածուծում էոզինոֆիլային գրանուլոցիտների գերակշռումով): Նորմալ կարիոտիպ ունեցող պացիենտները գտնվում են միջանկյալ ռիսկի խմբում:

### **Խորհուրդ**

**Կարիոտիպի կոմպլեքս խանգարումներ ունեցող և/կամ քրոմոսոմային մոնոսոմիա ունեցող ՍՄԼ պացիենտները ունեն վատ պրոգնոզ [I, A] : Նայել աղյուսակ 2:**

### **Մոլեկուլային գենետիկա**

Խորհուրդ է տրվում վերը նշված ՍՄԼ բարենպաստ ռիսկի բոլոր տրանսլոկացիաները, հայտնաբերել ՊԷՇ կամ FISH մոլեկուլյար տեխնոլոգիաներով, որոնք անհամեմատ արագ են դասական ցիտոգենետիկական հետազոտման միջոցով: Ցիտոգենետիկորեն նորմալ ՍՄԼ—դեպքում FLT3 (a receptor tyrosine kinase) NPM1 (nucleophosmin) or CEBP $\alpha$  (a transcription factor) գեների սոմատիկ մուտացիաները համարվում են կարևոր պրոգնոստիկ գործոններ: NPM1 և bi-allelic CEBP $\alpha$  մուտացիաները համարվում են բարենպաստ են միայն եզակի մոլեկուլյար մուտացիա լինելու պարագայում: Որպես եզակի մոլեկուլյար շեղում հանդիսացող կամ բարձր ալելային FLT3 մուտացիաները կանխորոշում են վաղ ռեցիդիվների առաջացման բարձր հավանականություն [10-13]:

### **Խորհուրդ**

**11q23 շրջանի քրոմոսոմային շեղումներ ունեցող պացիենտները դասվում են խառը բողբոջի լեյկեմիայի (mixed lineage leukemia) խմբի պացիենտների թվին և ունեն վատ պրոգնոզ [I, A]**

Ախտորոշիչ և կանխորոշիչ նշանակություն ունեցող գեների շարքը անշուշտ ավելանալու է, օրինակ ներառելու է isocitrate dehydrogenase (IDH) գեներում գենային մուտացիաները կամ tet oncogene family member 2 (TET2) գենային մուտացիաները; ավելին, DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3  $\alpha$  (DNMT3A)-ի գեները, Runt-related transcription factor 1 (RUNX1) and additional sex combs-like 1 (ASXL1) գենային մուտացիաները: Այնուամենայնիվ, ներկայումս այս նոր մուտացիաները գործնականում չունեն հաստատված կիրառություն: ՍՄԼ ենթատեսակները տարանջատելու նպատակով կիրառվում է միկրոհետազոտական տեխնոլոգիաներով գենային պրոֆիլի գնահատում, սակայն այս տեխնոլոգիաները դեռևս լայնամասշտաբ կիրառություն չունեն: Նույնը վերաբերում է ՍՄԼ դեպքերի համար կիրառվող հաջորդ սերնդի սիքվենսինգ տեխնոլոգիաներին:

Աղյուսակ 1. ՍՄԼ ախտորոշիչ գործընթաց
. Ոսկրածուծի ասպիրատի և բիոպտատի, ինչպես նաև արյան ընդհանուր քննություն
. Ծայրամասային արյան և ոսկրածուծի ասպիրատի իմունաֆենատիպավորում

. Ցիտոգենետիկա և մոլեկուլյար գենետիկա (ՊԷՇ և FISH )
. Բիոքիմիական քննություն, այդ թվում լյարդի և երիկամների ֆունկցիոնալ փորձեր
. Կոագուլոգրամմա
. Արյան խմբի որոշում և պացիենտի ընտանիքի անդամների ՄԼԱ տիպավորում
. Ճառագայթային հետազոտություն այդ թվում կրծքավանդակի և որովայնի ՀՇ (կամ կրծքավանդակի ռենտգեն քննություն և որովայնի ՈՒՁՀ)
. Սպերմայի պահպանում տղամարդկանց մոտ (համձայն պացիենտի ցանկություն)
. Սիճուկային հղիության հետազոտումկանանց դեպքում

Աղյուսակ 2. ՍՄԼ ռիսկի գործոններ	
Բարեհաջող	ՍՄԼ t (15;17)
	ՍՄԼ (8;21) կամ inv16
	Երկալեյային CEBP $\alpha$ մուտացիա նորմալ ցիտոգենետիկայով
	Նորմալ կարիոտիպ NPM մուտացիայով և FLT3 ITD բացակայություն
Միջանկյալ	ՍՄԼ նոր ցիտոգենետիկայով և այլ մոլեկուլյար շեղումների բացակայություն
	FLT3 ITD նորմալ կարիոտիպով
Վատ	Կարիոտիպի կոմպլեքս շեղումներ (>3)
	Մոնոսոմալ կարիոտիպ

### **Ռիզեկցող հիվանդություններ և պացիենտի հետ կապված այլ գործոններ**

60-65տ-ից բարձր պացիենտները առավել հակված են բարդությունների զարգացմանը (մասնավորապես ծանր ինֆեկցիաներ) ի տարբերություն երիտասարդ պացիենտների, ինչը հանգեցնում է անցանկալի արդյունքների բարձր ռիսկի: Առկա պաթոլոգիաները, ինչպիսին են շաքարային դիաբետ, սրտի իշեմիկ պացիենտությունը կամ թոքերի խրոնիկ օբստրուկտիվ պացիենտությունը ևս պետք է դիտարկվեն որպես անբարենպաստ ռիսկային գործոններ: Խորհուրդ է տրվում ախտորոշման ժամանակ գնահատել սրտի ռիսկային գործոնները ի լրացումն կլինիկական հետազոտության և էլեկտրոկարդիոգրամմայի իրականացման:

Ախտորոշման ժամանակ, մասնավորապես ինտենսիվ բուժում իրականացնելուց առաջ պացիենտները պետք է ստուգվեն ակտիվ ինֆեկցիաների առկայության նկատմամբ: Անհրաժեշտ է իրականացնել պատշաճ կլինիկական և արյունաբանական ստուգում հայտնաբերելու համար այն պացիենտներին, ում մոտ քիմիոթերապիայի անցկացումը պետք է հետաձգվի մինչև ակտիվ ինֆեկցիայի բուժվելը: Կլինիկական հետազոտությունից բացի խորհուրդ է տրվում իրականացնել գործիքային հետազոտություններ, օրինակ կրծքավանդակի և որովայնի ՀՇ, ատամների, ծնոտի ճառագայթային հետազոտման իրականացում՝ ատամի արմատի մեջ ինֆեկցիայի առկայությունը, օրինակ գրանուլյոման և կարիեսը հայտնաբերելու նպատակով: Ի լրումն արյունաբանական և բիոքքիմիական հետազոտությունների անհրաժեշտ է իրականացնել մակարդման համակարգի ստուգում լեյկեմիա ասոցացված կոագուլոպաթիան մասնավորապես ՄՊԼ հայտնաբերելու նպատակով: Նմանատիպ հետազոտությունները անհրաժեշտ է իրականացնել նախքան կենտրոնական կաթետր տեղադրելը:

### **Այլ նախաբուժական հետազոտություններ**

Ախտորոշման ժամանակ պացիենտները, ովքեր հանդիսանում են ցողունային բջիջների փոխպատվաստման հնարավոր թեկնածուներ պետք է անցնեն ՄԼԱ տիպավորում առաջին և երկրորդ աստիճանի ընտանիքի անդամների հետ միասին:

### **Խորհուրդ**

**Պացիենտի բարձր ռիսկի խմբում գտնվելու դեպքում (բարձր ռիսկային կարիոտիպ) անհրաժեշտ է դիտարկել ալլոգեն փոխպատվաստման հարցը և հնարավորինս արագ կազմակերպել դոնորի որոնման աշխատանքները [I, A]**

### **Բուժում**

ՍՄԼ բուժումը նպատակով, հնարավորության դեպքում, հիվանդներին պետք է առաջարկվի կլինիկական հետազոտությունների մեջ ընդգրկում: Բուժումը պետք է իրականացվի փորձառու համապատասխան բազմակողմանի մոտեցում ցուցաբերող կենտրոններում [14,15]: Հնարավորության դեպքում բուժումը պետք է ծրագրվի առողջացման

մտադրությամբ: ՍՄԼ ինտենսիվ քիմիոթերապիան բաժանվում է ինդուկցիայի շրջանի, կոնսոլիդացիայի շրջանի և պահպանողական շրջանի:

### **Խորհուրդ**

**Ալլոգեն ՑԲՓ հնարավոր թեկնածուները պետք է առանձնացվեն հնարավորինս շուտ ախտորոշման ընթացքում կամ ինդուկցիոն քիմիոթերապիայի ընթացքում [I, A]**

ՍՊԼ բուժումը որոշ գործոններով տարբերվում է ՍՄԼ այլ տեսակներից և ներկայացված է առանփին բաժնում:

### **ՍՄԼ ինտենսիվ բուժում**

Ինտենսիվ քիմիոթերապիայի ենթակա բոլոր պացիենտներին անհրաժեշտ է տեղադրել կենտրոնական կաթետր, անհրաժեշտության դեպքում թրոմբոցիտար զանգվածի ներարկման ֆոնին: Ինդուկցիոն քիմիոթերապիան, հնարավորության դեպքում, պետք է սկսվի ախտորոշման համար անհրաժեշտ բոլոր նմուշները վերցնելուց հետո: Բարձր լեյկոցիտոզ և լեյկոստազի կլինիկական դրսևորումներ ունեցող պացիենտներին պետք է իրականացվի շտապ լեյկաֆերեզ, որը կկորդինացվի քիմիոթերապիայի մեկնարկի հետ: Այս պացիենտներին ինդուկցիոն քիմիոթերապիայի ժամանակ ունեն ուռուցքի քայքայման համախտանիշի (tumor lysis syndrome) առաջացման մեծ հավանականություն և կարիք ունեն Ռասբուրիկազայի միանգամյա ներարկման՝ հիպերուրիկեմիան կանխարգելելու, ուստի երիկամային անբավարարությունը կանխարգելելու նպատակով, սակայն այս խորհուրդը հստակ իրականացնելու համար տվյալները բավարար չեն: Պացիենտներից շատերի մոտ բուժման մեկնարկը կարող է հետաձգվել մի քանի օրով մինչև ախտորոշիչ նյութերի ամբողջությամբ հավաքելը և մոլեկուլյար տիպավորման առկա լինելը:

### **Խորհուրդներ**

**Ինդուկցիոն քիմիաթերապիան պետք է ներառի անտրացիկլին և ցիտառաբին դեղամիջոցները հայտնի և ավանդական դարձած «3+7» ծրագրով [I, A]**

Դաունոուռուբիցինի բարձր դեղաչափերի կիրառությունը հուսադրող տվյալներ է ցուցաբերում, սակայն անհրաժեշտ է երկարատև հսկողություն այս խորհուրդը հաստատելու համար [II, C]

**Արյունաստեղծ աճման գործոնը հանդիսանում է ինտենսիվ ինդուկցիոն քիմիաթերապիայի ոչ պարտադիր հավելումը, ինչևիցե դրա դերը ոսկրածուծի**

ապլազիայի ժամանակ ինֆեկցիոն բարդությունների առաջացումը և ծանրությունը նվազեցնելու և ցիտոստատիկների նկատմամբ էյկեմիկ բջիջների զգայունությունը բարձրացնելու հարցում համոզիչ չէ [II, C] [13,15-20]

**ՍՄԼ ժամանակ կոնսոլիդացիոն բուժման կիրառությունն արդարացված է պացիենտի մոտ կլինիկա հեմատոլոգիական ռեմիսիայի ստացման ժամանակ [I, A]**

Գոյություն չունի միասնական համաձայնություն մեկ լավագույն հետ ռեմիսիոն բուժման ծրագրի հարցում: Առաջին ռեմիսիայի մեջ գտնվող բարեհաջող ռիսկային խմբում գնտվող պացիենտներն ունեն ռեցիդիվի առաջացման ռիսկի 35%, կամ ավելի քիչ, ալլոգեն ՑԲՓ արդարացված չէ, քանզի ունի տոքսիկ ազդեցություն և/կամ փոխպատվաստում կապակցված մահացությունը գերազանցում է արդյունավետությունը: Այս պացիենտները կարող են կարող են ստանալ salvage բուժում, այդ թվում երկրորդ ռեմիսիայի ժամանակ ալլոգեն ՑԲՓ:

#### **Խորհուրդ**

**Բարենպաստ ռիսկային խմբում գտնվող (այդ թվում NPM մուտացիա ունեցող և FLT (FLT-3), CBF AML, CEBP $\alpha$ AML մուտացիաներ չունեցող) և այլ պատճառներով ալլոգեն ՑԲՓ-ան ոչ ենթակա պացիենտները պետք է ստանան նվազագույնը 1 կուրս ինտենսիվ կոնսոլիդացիոն քիմիաթերապիա նախընտրելի է ցիտառաբինի միջին կամ բարձր դեղաչափերով [I, A]**

Միջանկյալ և ցածր ռիսկային խմբում գտնվող ՍՄԼ պացիենտները, ովքեր ունեն ՄԼԱ-ով համատեղելի ազգակից դոնոր կարող են դիտարկվել որպես ալլոգեն ՑԲՓ թեկնածուներ՝ հաշվի առնելով տվյալ տեսակի բուժման իրականացման համար տարիքը և հիվանդի օբյեկտիվ վիճակը [21-32]:

#### **Խորհուրդ**

**Նոր հետազոտությունների համաձայն ալլոգեն ՑԲՓ իրականացումն այլևս պարտադիր չէ միջանկյալ ռիսկի խմբում գտնվող պացիենտների համար, սակայն այս տվյալները դեռևս կարիք ունեն հաստատման [III, C] [15]**

Այս ռիսկային խմբում գտնվող պացիենտները, ովքեր չունեն ազգակից դոնոր կարող են դիտարկվել որպես ալլոգեն ՑԲՓ թեկնածու դոնորների միջազգային ռեեստրում հայտնաբերված ՄԼԱ-ով համատեղելի ոչ ազգակից դոնորի առկայության դեպքում: Ոչ

ազգակից ՄԼԱ-ով համատեղելի դոնորները, որոնցից հավաքագրվում են ծայրամասային ցողունային բջիջներ, դարձել են ցողունային բջիջների ստացման հիմնական աղբյուր: Այն դեպքում, երբ առկա է քիլեր իմունոգլոբուլին նման ռեցեպտորի (KIR) անհամատեղելիություն, կարող է դիտարկվել հապլոիդենտիկ փոխպատվաստման իրականացման հարցը:

#### **Խորհուրդ**

**Ալլոգեն ՑԲՓ-ան նպատակով կիրառվող նախափոխպատվաստումային (conditioning) ծրագրերը նվազեցված ինտենսիվության քիմիաթերապիայով RIC (reduced chemotherapy intensity) կարող է օգտագործվել տարիքով մեծ պացիենտների մոտ (>50 տ), սակայն կան որոշակի ապացույցներ, համաձայն որի նվազագույն ինտենսիվության նախափոխպատվաստումային քիմիաթերապիայի ծրագիրը կարող է կիրառվել նաև երիտասարդ պացիենտների մոտ [II, B]**

#### **Խորհուրդ**

Ինդուկցիայի ընթացքում առաջացած վարակիչ բարդությունները պետք է վերացվեն նախքան ալլոգեն ՑԲՓ իրականացումը: Բարձր դեղաչափային քիմիաթերապիայի դերը աուտոլոգ ՑԲՓ հետ միասին դեռևս մնում է վիճելի: Վերջին տվյալների համաձայն այն կարող է լավ տարբերակ (որպես ալլոՑԲՓ այլընտրանք) հանդիսանալ միջանկյալ խմբում գտնվող պացիենտների համար [19]: Մինչ այն կարող է երկարձգել մինչև ռեիցիդիվ ընկած ժամանակահատվածը կամ ռեմիսիայի տևողությունը, այնուամենայնիվ դրա՝ ընդհանուր ապրելիության ԸԱ երկարձման ունակությունը անորոշ է [I, C] [23,25-27]:

#### **Ոչ ինտենսիվ քիմիաթերապիա**

Լուրջ ուղեկցող պացիենտություններ ունեցող և տարիքով մեծ պացիենտները սովորաբար ենթակա չեն ինտենսիվ բուժման:

#### **Խորհուրդ**

**Նրանք պետք է ստանան օժանդակ բուժում կամ համակարգային պալիատիվ բուժում, որը կարող է ներառել ցիտառաբինի ցածր դեղաչափեր կամ դիմեթիլացնոլ դեղամիջոցներ, օրինակ՝ Դեցիտաբին կամ Ազացիտիդին [II, B]**

Ծայրամասյին արյուն դուրս եկած բլաստներով պայմանավորված լեյկոցիտոզը կարող է նվազեցվել ցիտոռեդուկտիվ դեղամիջոցների, օրինակ Հիդրայի կամ Ցիտառաբինի ցածր դեղաչափերի կիրառության շնորհիվ, որը նաև նվազեցնում է նորմալ բջիջների, օրինակ էրիթրոցիտների, նեյտրոֆիլների կամ թրոմբոցիտների քանակը: Կարևոր հավելյալ միջոցառումներ են հանդիսանում նեյտրոպենիայի հետևանքով առաջացած ինֆեկցիաների բուժումը և սակավարյունության կամ թրոմբոցիտոպենիայի շտկման նպատակով փոխներարկումների իրկանացումը: Սակավարյունություն ունեցող պացիենտների մոտ էրիթրոպոետինի դերը հարցական է պայմանավորված ոսկրածուծի՝ լեյկեմիկ բջիջներով ինֆիլտրացիայով:

### **Խորհուրդ**

**Ծանր նեյտրոպենիա կամ վարակիչ բարդություններ ունեցող պացիենտների մոտ կարող են կիրառվել արյունաստեղծման աճման գործոններ, ինչնևիցե դրանց շարունակական կիրառության վերաբերյալ ապացույցներ չկան [II, D] [13, 17, 23, 32-35]**

### **ՍՄԼ ռեֆրակտեր ձևերի և ռեցիդիվի բուժում**

Բուժման նկատմամբ ռեզիստենտականությունը (ռեֆրակտեր կամ ռեցիդիվոզ) հանդիսանում է բուժման անարդյունավետության հիմնական պատճառ, ավելի քան վարակիչ հիվանդություններով և այլ բուժման հետ ասոցացված մահացությունը: Պացիենտները, ովքեր չեն արձագանքում ինդուկցիոն բուժման 1 կամ 2 կուրսերին համարվում են ռեֆրակտեր և ունեն բուժման անարդյունավետության բարձր ռիսկ:

### **Խորհուրդ**

**Պատշաճ ընտրված պացիենտներին մարդկային լեյկոցիտար հակամարմիններով (ՄԼԱ) համատեղելի դոնորի պարագայում պետք է առաջարկվի ալլոգեն ՑԲՓ չնայած սահմանափակ թվով հաջողված դեպքերի և միջամտությունից դիտվող մահացու ելքերի [II, B]**

Ալլոգեն ՑԲՓ ոչ ենթակա պացիենտների դեպքում բուժման տարբերակ է ի համարվում սահմանափակ տոքսիկ ազդեցությամբ համակարգային պալիատիվ բուժումը: Այս պացիենտների պրոգնոզը կախված է բուժման փորձերից:

Առաջին ռեմիսիայից հետո ռեցիդիվոզ պացիենտները կարող են ստանալ ինտենսիվ ռեինդուկցիա, որի ժամանակ հաջողության հնարավորությունները ավելի շատ են



երկարատև առաջին ռեմիսիայից հետո: ՄԼԱ-ով համաընդունելի ազգակից կամ ոչ ազգակից դոնոր, կամ ընկերքի ցողունային բջիջներ ունեցող երկրորդ կամ հետագա ռեմիսիայի մեջ գտնվող պացիենտները ևս կարող են դիտարկվել ալլոգեն ՑԲՓ թեկնածու:

### **ՍՊԼ բուժում**

ՍՊԼ կաճկածի կամ հաստատման դեպքում բուժման ծրագիրը պետք է ուժեղացվի [36-39]:

### **Խորհուրդ**

**ՍՊԼ կաճկածի դեպքում, երբ ախտորոշումը դեռ ընթացքի մեջ է անհրաժեշտ է անմիջապես սկսել ներքին ընդունման (per oral) տրանս ռետինոիդ թթվի ATRA կիրառությունը, այն պետք է ընդհատվի միայն երբ ՍՊԼ հերքվում է [I, A]**

ՍՊԼ ռիսկի գնահատումը հիմնված է ախտորոշման ժամանակ արյան սպիտակ գնդիկների (լեյկոցիտների) քանակի վրա, պացիենտներն, ովքեր ունեն  $>10.000/մմ^3$  ունեն վառս պրոգնոզ: ՍՊԼ ինդոլցիոն բուժումը բաղկացած է ATRA որպես հասունացնող գործոն և միաժամանակ տրվող անտրացիկլիններից, սակայն Ցիտառաբինի դերը բուժման ՍՊԼ բուժման մեջ վիճելի է:

### **Խորհուրդ**

**Առանց քիմիոթերապիայի իրականացման ATRA –ATO բուժման արդյունքները խոստումնալից են, մասնավորապես բարենպաստ ռիսկային խմբում գտնվող պացիենտների դեպքում [II, C] [40]**

Անհրաժեշտ է հաշվի առնել երկարատև օրեկան ATO կիրառությունը,լեյկոցիտների քանակը, ինչպես նաև սրտային խնդիրները (այդ թվում փորոքային առիթմիաները), ինչպես նաև ATO-ից հետո առաջացած քաղցկեղների դեպքերի հաղորդումները:

### **Խորհուրդ**

**Ժամանակի ընթացքում ATRA-ATO ինդոլցիոն բուժման (առանց քիմիոթերապիայի) հաջող արդյունքների դեպքում այս ծրագիրը կարող է դառնալ նոր բուժման ապագա ստանդարտ նվազագույնը ցածր կամ միջանկյալ ռիսկի խմբում գտնվող ՍՊԼ-ով պացիենտների մոտ [II, C]**

ՍՊԼ առաջնային ռեգիստենտականության վերաբերյալ տվյալներ չկան, այս դեպքում անհրաժեշտ է իրականացնել ախտորոշման վերանայում: Ախտորոշման ր ինդոլցիայի

Ժամանակ ՍՊԼ պացիենտները պետք է պատճառ ստուգվեն լեյկեմիա ասոցացված կոագուլոպաթիայի և արյունազեղումների նկատմամբ: Նրանց թրոմբոցիտների մակարդակը պետք է պահվի 30-50գ/լ սահմաններում: Ինֆուլյուզիայի ընթացքում Ֆիբրինոգենը պետք է պահպանվի նորմալ թվերի վրա (100-150մգ/լ), հնարավորության դեպքում: Հեպարինի կիրառությունը վիչահարույց է և խորհուրդ չի տրվում ռուտին պրակտիկայում:

### **Խորհուրդ**

**ՍՊԼ-ի ժամանակ կոնսոլիդացիային վերաբերող օպտիմալ մարտավարությունը հստակեցված չէ, սակայն առկա է անտրացիկլին պարունակող 2 կամ 3 կուրս քիմիոթերապիայի անցկացման վերաբերյալ համաձայնություն [II, B]**

Պացիենտների մեծ մասի մոտ այս բուժական ծրագրի արդյունքում դիտվում է մոլեկուլյար ռեմիսիա, երբ t(15;17) այլևս չի հայտնաբերվում: Մոլեկուլյար պացիենտություն ունեցող փոքր թվով պացիենտները (ՊԷՇ-ի միջոցով քանակապես հայտնաբերվող t15;17) կարող են պահպանողական բուժման կարիք ունենալ, այդ թվում արևատիվ երկարատև քիմիոթերապիայի և ATRA: ՍՊԼ պացիենտների մոտ առաջին ռեմիսիայի ժամանակ ալլոգեն ՑԲՓ դերակատարություն չունի:

### **Խորհուրդ**

**ՍՊԼ ռեցիդիվի ժամանակ ATO կարող է նպաստել ռեմիսիայի առաջացման անգամ ATRA-ի նկատմամբ ռեզիստենտ պացիենտների մոտ [II, B]**

### **Անհատականացված բուժում**

ՍՊԼ ժամանակ հստակ ցուցադրվել է ավստորոշիչ նպատակներով մոլեկուլյար հետազոտման իրականացման (բնորոշելու համար ՍՄԼ ենթատեսակները) և ՍՄԼ-ի ռիսկի գնահատման նշանակությունը: Ինչիցե ՍՄԼ մոլեկուլյար գենետիկ հետազոտությունը դեռևս ունի քիչ պրակտիկ կիրառություն սպեցիֆիկ դեղամիջոցներով բուժման ընտրության հարցում:

### **Խորհուրդ**

**ՄՊԼ հանդիսանում է ՍՄԼ միակ տեսակը, որի ժամանակ գործնականում պարտադիր է դարձել թիրախային բուժումը (ATRA) [II, B]**

Բոլոր այլ ՍՄԼ ենթատեսակների դեպքում գոյություն չունեն թիրախային դեղամիջոցներ կամ դեռևս հետազոտման փուլում են, օրինակ FLT3 + ՍՄԼ բուժումը թիրոզին կինազայի ինհիբիտորներով Սոռաֆենիբ կամ Միդոսատուրին [41]:

### **Խորհուրդ**

**ՍՄԼ ժամանակ բլաստների մակերեսին գոնվեղ CD 33 նկատմամբ կիրառվող մոնոկլոնալ հակամարմինները ցուցաբերում են հակասական տվյալներ կլինիկական հետազոտություններում ուստի դրա կիրառության վերաբերյալ հստակ խորհուրդներ չեն կարող տրվել [II, D] [42]**

### **Ռեմիսիայի գնահատում և հետագա հսկողություն**

ՍՄԼ ժամանակ բուժման արդյունավետությունը գնահատվում է կլինիկորեն և ծայրամասային արյան ու ոսկրածուծի հետազոտման միջոցով: Ինտենսիվ քիմիոթերապիայի ընթացքում ոսկրածուխը պետք է հետազոտվի ապլազիայի շրջանում ստուգելու համար բլաստների (վաղ ռեցիդիվի) առկայությունը: ՍՄԼ-ի ժամանակ ռեմիսիայի չափանիշ է հանդիսանում ոսկրածուծում <5% բլաստային բջիջների քանակությունը: Մորֆոլոգիապես նորմալ արյունաստեղծումը և ծայրամասային արյան ցուցանիշների վերականգնումը: Նաև բուժման հետ կապակցված ապլազիայի շրջանում դիտվող վարակների բուժումը:

Բուժումն ավարտած պացիենտները պետք է հսկվեն կլինիկորեն և պարբերաբար հանձնեն արյան ընդհանուր քննություն: Ռեմիսիայի մեջ գտնվող պացիենտների մոտ ոսկրածուծի հետազոտուման պարբերականությունը անորոշ է և ուստի չի կարող խորհուրդ տրվել: Այնուամենայնիվ ՊԷՇ մեթոդը, ինչպես նաև իմունաֆենատիպավորումը հնարավորություն են ընձեռում իրականացնելու մոլեկուլյար հսկողություն և հայտնաբերելու նվազագույն մնացորդային պացիենտությունը: Մոլեկուլյար ռեցիդիվի վաղ հայտնաբերումը մորֆոլոգիայի բացակայության պարագայում ՍՄԼ ռեցիդիվը հաստատելու նպատակով համարվում է անորոշ: Քիչ են ապացույցներն այն բանի, որ նմանատիպ, արյունաբանական ռեմիսիայում գտնվող պացիենտների մոտ վաղ ռեինդուկիան կհանգեցնի հաջողության:

### Աղյուսակ 3 Խորհուրդների ամփոփում

<ul style="list-style-type: none"> <li>• ՍՄԼ ախտորոշումը պետք է ներառի ոսկրածուծի և ծայրամասային արյան մորֆոլոգիական քննությունները, ցիտոգենետիկական և մոլեկուլյար գենետիկական նախքան բուժում սկսելը</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Պացիենտի և ընտանիքի անդամների ՄԼԱ-ի տիպավորում ցուցումների դեպքում ալլոգեն ցողունային բջիջների փոխպատվաստում կազմակերպելու նպատակով</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ՍՄԼ բուժումը պետք է իրականացվի միայն բազմաբնագավառային մոտեցում ցուցաբերող և կլինիկական հետազոտությունների հնարավորություն ընձեռող մասնագիտացված և փորձառու կենտրոններում</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ՍՄԼ բուժումը պետք է ներառի ինդուլցիոն քիմիոթերապիան (անտրացիկլին և ցիտառաբին պարունակող), կոնսոլիդացիան, որը միջանկյալ և բարձր ռիսկի խմբի պացիենտների դեպքում կարող է ներառել ալլոգեն ցողունային բջիջների փոխպատվաստումը</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ՍՊԼ պահանջում է յուրատեսակ բուժական մոտեցում: ATRA-ով բուժումը պետք է մեկնարկի ՍՊԼ ախտորոշումը հաստատելուց անմիջապես հետո և պետք է համակցվի անտրացիկլինների վրա հիմնված քիմիոթերապիայի հետ:</li> </ul>

### Ռիզեցույցի ներդրման հնարավորություններ և հնարավոր խոչընդոտներ

ՍՄԼ ախտորոշման և բուժման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Արյունաբանական կենտրոնում և ՍՄԼ ախտորոշումով և բուժումով զբաղվող այլ բուժհաստատություններում ներդնելով հետևյալ գործառույթները՝

- *Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումների ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System),*
- *Շարունակական ինֆերակտիվ կրթական միջոցառումներ*
- *Աուդիտ տեղայնացված ցուցանիշների կիրառմամբ*
- *Ֆինանսական մեխանիզմներ*

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժհաստատության պայմաններում ՍՄԼ պացիենտների համալիր ախտորոշման և բուժման որևէ բաղադրիչի մանրամասն նկարագրություն: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով

քննարկումների հիմք: ՍՄԼ ախտորոշումը, առաջին գծի բուժումը, ռեցիվի և/կամ ռեֆրակտեր դեպքերի բուժումը, բարդությունների բուժումը և ռեմիսիայի գնահատումը և հետագա հսկողությունը հանդիսանում են նմանատիպ գործելակարգերի օրինակներ:

Աուդիտի ցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանության կլինիկական և կազմակերպչական վարման հիմնաքարային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա: Նրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացը առանձին ավելի դյուրին ընկալվող և վերահսկվող փուլերի: Փուլերի վերահսկումը կրում է ինչպես որակական, այնպես էլ ժամանակային բնույթ: Այս գործընթացին ներկայացվող պարտադիր պահանջներից են ցուցանիշների չափելի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը: Ստորև ներկայացվում են ՍՄԼ ախտորոշման և բուժման աուդիտի հետևյալ օրինակելի ցուցանիշներ.

- **Ցիտոգենետիկա/կարիոտիպավորում հետազոտությունն անցած պացիենտների քանակ**
- **Բուժում Անտրացիկլին և Ցիտառաբինի պարունակող ծրագրերով**
- **Նվազագույն մնացորդային պացիենտության որոշում կոնսուլիդացիայի ծրագրերի իրականացումից առաջ և հետո**

Սույն ուղեցույցի ՀՀ-ում ներդրման հնարավոր խոչընդոտներն են.

- ՍՄԼ լիարժեք ախտորոշման և պրոգնոստիկ գործոնների բացահայտման և բուժման արդյունավետության լիարժեք գնահատման համար անհրաժեշտ հետազոտական որոշ մեթոդների/սարքավորումների (սիքվենսեո) բացակայություն
- ՍՄԼ բուժման համար անհրաժեշտ սպեցիֆիկ դեղամիջոցների (Դաունսոռոբիցին, Իդառոբիցին, ATRA, Արսենիկում տրիօքսիդ (ATO), այդ թվում մի շարք հակասնկային դեղամիջոցների և հակաբիոտիկների գրանցման բացակայությունը ՀՀ-ում և բարձր արժեքը:
- ՍՄԼ բուժման որոշակի փուլում անհրաժեշտ բուժական միջամտության՝ ալլոգեն ցողունային բջիջների փոխպատվաստման բարձր արժեքը:

## Հավելված 1.

### Ցուցումների որոնման, գնահատման և դասակարգման համակարգ (GRADE)

I	Ապացույց ամենաքիչը մեկ մեծ ՊԲՎՓ, հսկվող հետազոտությունից, որը ունի լավ մեթոդոլոգիա /սխալի ցածր հնարավորություն/ կամ մետաանալիզ կամ լավ հսկվող ՊԲՎՓ հետազոտություն՝ առանց հետերոգեն խմբերի
II	Փոքր ՊԲՎՓ հետազոտություն կամ մեծ ՊԲՎՓ հետազոտություն՝ սպասվող սխալով /ցածր մեթոդոլոգիա/ կամ նման հետազոտությունների մետաանալիզ կամ հետերոգենություն ունեցող հետազոտություն
III	Պրոսպեկտիվ կոհորտային հետազոտություն
IV	Ռետրոսպեկտիվ կոհորտային հետազոտություն կամ դեպք-կոնտրոլ հետազոտություն
V	Հետազոտություն առանց կոնտրոլ խմբի, դեպքի նկարագրություն, փորձագետի կարծիք

### Երաշխավորման մակարդակ

A	Արդյունավետության ուժեղ ապացույցներ՝ էական կլինիկական օգուտ, խիստ երաշխավորվում է
B	Արդյունավետության ուժեղ կամ չափավոր ապացույցներ, սակայն սահմանափակ կլինիկական օգուտ, հիմնականում երաշխավորում
C	Արդյունավետության անբավարա ապացույցներ կամ օգուտը չի գերակշռում անհաջողության ռիսկը /կողմանկի ազդեցություն, արժեք .../, կամավոր ընտրություն
D	Արդյունավետության դեմ չափավոր ապացույցներ կամ բացասական արդյունք, հիմնականում չի երաշխավորվում
E	Խիստ հակացուցումներ

### Գրականություն

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias: French-American-British Cooperative Group. Br J Haematol 1976; 33: 451–458.

2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. (eds): World Health Organisation (WHO) Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Haematopoietic and Lymphatic Tissues, 3rd edition. Lyon, France: IARC Press, 2001.
3. Vardiman J, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organisation (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292–2302.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (eds): World Health Organisation (WHO) classification of tumours: pathology and genetics of haematopoietic and lymphatic tissues, 4th edition. Lyon, France: IARC Press 2008.
5. Schlenk RF, Döhner H, Krauter J et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1909–1918.
6. Wouters BJ, Löwenberg B, Erpelinck-Verschueren CA et al. Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukaemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome. *Blood* 2009; 113: 3088–3091.
7. Falini B, Meducci C, Tiacci E et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukaemia with a normal karyotype. *N Engl J Med* 2005; 352: 254–266.
8. Green CL, Koo KK, Hills RK et al. Prognostic significance of CEBPA mutations in a large cohort of younger adult patients with acute myeloid leukemia: impact of double CEBPA mutations and the interaction with FLT3 and NPM1 mutations. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2739–2747.
9. Marcucci G, Haferlach T, Döhner H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2011; 29: 475–486.
10. Kühnl A, Grimwade D. Molecular markers in acute myeloid leukaemia. *Int J Hematol* 2012; 96: 153–163.
11. Mrozek K, Marcucci G, Paschka P et al. Clinical relevance of mutations and geneexpression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood* 2007; 109: 431–448.
12. Pulsoni A, Iacobelli S, Bernardi M et al. M4 acute myeloid leukemia: the role of

- eosinophilia and cytogenetics in treatment response and survival. The GIMEMA experience. *Haematologica* 2008; 93: 1025–1032.
13. Estey EH. Acute myeloid leukaemia: 2013 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2013; 88: 318–327.
  14. Mengis C, Aebi S, Tobler A et al. Assessment of differences in patient populations selected for or excluded from participation in clinical phase III acute myelogenous leukemia trials. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3933–3939.
  15. Burnett AK, Goldstone A, Hills RK et al. Curability of patients with acute myeloid leukaemia who did not undergo transplantation in first remission. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1293–1301.
  16. Roboz GJ. Current treatment of acute myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 711–719.
  17. Döhner 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: 453–474.
  18. Löwenberg B, van Putten W, Theobald M et al. Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 743–752.
  19. Pfirrmann M, Ehninger G, Thiede C et al. Prediction of post-remission survival in acute myeloid leukaemia: a post-hoc analysis of the AML96 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 207–214.
  20. Pabst T, Vellenga E, van Putten W et al. Favorable effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor in remission induction of acute myeloid leukemia restricted to dose escalation of cytarabine. *Blood* 2012; 119: 5367–5373.
  21. Burnett AK, Hills RK, Milligan DW et al. Attempts to optimise induction and consolidation treatment in acute myeloid leukaemia: results of the MRC AML 12 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 586–595.
  22. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia in first complete remission: systematic review, and metaanalysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009; 301: 2349–2361.
  23. Stone RM. Acute myeloid leukaemia in first remission: to choose transplantation or not? *J Clin Oncol* 2013; 31: 1262–1266.



24. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle aged adults: benefits for whom? *Blood* 2007; 109: 3658–3666.
25. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM et al. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. *Lancet* 1998; 351: 700–708.
26. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998; 339: 1649–1656.
27. Zittoun R, Mandelli F, Willemze R et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukaemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 217–223.
28. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA et al. Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukaemia. *N Engl J Med* 1994; 331: 896–903.
29. Basara N, Schulze A, Wedding U et al. Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. *Leukemia* 2009; 23: 635–640.
30. Bradstock KF, Matthews JP, Lowenthal RM et al. A randomized trial of high-versus conventional-dose cytarabine in consolidation chemotherapy for adult de novo acute myeloid leukemia in first remission after induction therapy containing highdose cytarabine. *Blood* 2005; 105: 481–488.
31. Breems DA, Löwenberg B. Acute myeloid leukemia and the position of autologous stem cell transplantation. *Semin Hematol* 2007; 44: 259–266.
32. Thomas X, Suci S, Rio B et al. Autologous stem cell transplantation after complete remission and first consolidation in acute myeloid leukemia patients aged 61–70 years: results of the prospective EORTC-GIMEMA AML-13 study. *Haematologica* 2007; 92: 389–396.
33. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A et al. Multicenter randomized open-label phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either

- supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2670–2677.
34. Wheatley K, Goldstone AH, Littlewood T et al. Randomised placebo-controlled trial of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) as supportive care after induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a study of the United Kingdom Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 2009; 146: 54–63.
35. Amadori S, Suci S, Jehn U et al. Use of glycosylated recombinant human G-CSF (lenograstim) during and/or after induction chemotherapy in patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: final results of AML-13, a randomized phase-3 study. *Blood* 2005; 106: 27–34.
36. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113: 1875–1891.
37. Fenaux P, Chastang C, Chevret S et al. A randomized comparison of all-trans-retinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy, and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1192–1200.
38. Sanz MA, Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 495–503.
39. de Botton S, Fawaz A, Chevret S et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukaemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European Acute Promyelocytic Leukaemia Groups. *J Clin Oncol* 2005; 23: 120–126.
40. Lo-Coco F, Avisati G, Vignetti M et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 111–121.
41. Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR et al. Phase II study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood* 2013; 121: 4655–4662.
42. Burnett AK, Hills RK, Milligan D et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukaemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML 15 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 369–377.

Պատասխանատու համակարգող՝

Սմբատ Դադբաշյան, բ.գ.դ., պրոֆեսոր, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի արյունաբանության և փոխներարկաբանության ամբիոնի վարիչ, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի տնօրեն:

Աշխատանքային խմբի անդամներ՝

- Մելքիկյան Ն. Ա., արյունաբան, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի բուժ. գծով փոխտնօրեն
- Հակոբյան Կ.Ե., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների ցերեկային ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան
- Հակոբյան Ե.Կ., բ.գ.թ., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների շուրջօրյա ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան, Հայկական Արյունաբանական Ասոցիացիայի պատասխանատու քարտուղար
- Պետրոսյան Է. Խ., ԵՊԲՀ Արյունաբանության ամբիոնի կլինիկական օրդինատոր