



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Острый лимфобластный лейкоз

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **C91.0**

Год утверждения (частота пересмотра): **2020**

Возрастная категория: **Дети**

Пересмотр не позднее: **2022**

ID: **529**

Разработчик клинической рекомендации

- **Национальное общество детских гематологов, онкологов**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

Список сокращений

BiTE AT – биспецифический активатор Т-клеток

BFM – Berlin-Frankfurt-Munster; Немецкая исследовательская группа по изучению острого лимфобластного лейкоза

CD – кластер дифференцировки

EGIL – European Group of Immunological Markers for Leukemias; Европейская группа по иммунологической характеристике лейкозов

FISH - Флуоресцентная гибридизация *in situ*

MB – Москва–Берлин; Российская исследовательская группа по лечению острого лимфобластного лейкоза у детей

TCR – T cell receptor; Т-клеточный рецептор

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВП-ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз из В-клеток-предшественников

Г-КСФ – рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека

д.м.н. – доктор медицинских наук

ИТК – ингибиторы тирозинкиназ

КИ – клинические исследования

КМ – костный мозг

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МКБ 10 - международная классификация болезней 10-го пересмотра

МОБ – минимальная остаточная болезнь

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОАК – общий (клинический) анализ крови

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ОТ-ПЦР - обратнo-транскриптазная полимеразная цепная реакция (ПЦР)

ПР – полная ремиссия

ПХТ – полихимиотерапия

ПЦР-РВ – ПЦР в режиме реального времени

СОЛ – синдром острого лизиса опухоли

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Т-ОЛЛ – Т-линейный острый лимфобластный лейкоз

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФАБ – Франко-Америкo-Британская кооперативная группа

ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ЧМН – черепно-мозговые нервы

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – это злокачественное заболевание системы кроветворения, состоящее в появлении опухолевого клона из клеток – кроветворных предшественников линий лимфоидной дифференцировки

Ph-позитивный ОЛЛ (Ph+-ОЛЛ) – ОЛЛ с наличием транслокации (9;22)(q34;q11) – и образованием химерного гена *BCR-ABL1*.

***BCR-ABL1*-подобный ОЛЛ** – подгруппа ОЛЛ, не имеющая транслокации (9;22)(q34;q11), но с профилем экспрессии генов, схожим с *BCR-ABL1*-позитивным ОЛЛ свидетельствующем об активации ABL1 и JAK2 тирозинкиназных сигнальных путей). Отмечаются реарранжировки *CRLF2*, *ABL1*, *JAK2*, *IKZF1*, *EPOR*, *PDGFRB* и др.

ЕТР-ОЛЛ - ОЛЛ из ранних Т-клеток-предшественников (early T-cell precursor ALL), имеющий характерный иммунофенотип (CD3 внутриклеточно, низкая (менее 75%) экспрессия CD5, отсутствие экспрессии CD1a и CD8, экспрессия хотя бы одного из миелоидных антигенов или антигенов клеток-предшественников (CD13, CD33, CD11b, CD117, CD65, CD34, HLA-DR).

Полная ремиссия – отсутствие клинических проявлений заболевания при наличии $\leq 5\%$ бластных клеток в костном мозге при нормальном соотношении других ростков кроветворения и отсутствии экстрамедуллярных проявлений.

Молекулярная ремиссия – это полная клинико-гематологическая ремиссия при отсутствии в костном мозге исходно определявшихся молекулярных маркеров острого лейкоза.

Рецидив – это появление морфологически выявляемых бластных клеток с лейкоз-ассоциированным иммунофенотипом после периода, в течение которого идентифицировать опухолевые клетки цитологическими методами не представлялось возможным.

Костномозговой рецидив – обнаружение в костном мозге 25% и более опухолевых лимфобластов, без одновременного поражения ЦНС и/или другого экстрамедуллярного поражения после констатации ремиссии. **ЦНС-рецидив (нейрорецидив)** – появление лимфобластов в ликворе при цитологическом исследовании, а также неврологическая симптоматика, не связанная с другими заболеваниями и повреждениями. При внутричерепном образовании на КТ/МРТ и при отсутствии бластных клеток в ликворе, крови и костном мозге, для диагностирования изолированного рецидива ЦНС необходимо получить гистологическое подтверждение или провести однофотонную эмиссионную КТ головного мозга. В костном мозге число опухолевых бластных клеток должно составлять менее 5%. **Тестикулярный рецидив** – изолированный рецидив яичка диагностируется при появлении одно- или двустороннего безболезненного яичка и значительного увеличения его плотности при пальпации при наличии в костном мозге $\leq 5\%$ опухолевых лимфобластов и отсутствии поражения ЦНС и требует гистологического подтверждения. **Комбинированные рецидивы:** сочетание двух и более поражений различной локализации. При комбинированных рецидивах костный мозг считается пораженным при наличии 5% и более опухолевых лимфобластов. **Поздний рецидив** – рецидив, возникший через полгода и более после окончания

поддерживающей терапии. **Ранний рецидив** – рецидив, зарегистрированный ранее, чем через полгода от момента окончания поддерживающей терапии, но позднее 18 месяцев от начала терапии. **Очень ранний (сверхранний) рецидив** – рецидив, развившийся в срок до 18 месяцев от начала терапии.

Молекулярный рецидив – это появление исходно определявшихся молекулярных маркеров острых лейкозов в двух повторных анализах (проведенных с коротким интервалом времени) на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

Минимальная остаточная болезнь (МОБ; minimal residual disease – MRD) – наличие остаточных лейкемических клеток у пациента в ремиссии, не выявляемых рутинными морфологическими методами, но определяемых при помощи высокочувствительных лабораторных технологий (ПЦР в реальном времени и/или многоцветной проточной цитометрией).

Бессобытийная выживаемость (event-free survival – EFS) – рассчитывается от даты начала лечения до любого «отрицательного» события или даты последней явки пациента. Под «отрицательным» событием понимают рецидив, смерть по любой причине, развитие второй опухоли или рефрактерность (отсутствие полной ремиссии в сроки, определенные протоколом терапии).

Общая выживаемость (overall survival – OS) – рассчитывается от даты начала лечения до смерти пациента по любой причине. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы.

Индукция – это период начального лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии, называется периодом индукции.

Консолидация – второй этап терапии, направленный на закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта. Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкемических клеток.

Поддерживающая терапия – это длительная цитостатическая терапия в небольших дозах, направленная на уничтожение возможного остаточного опухолевого клона.

1. Краткая информация

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – это злокачественное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией опухолевого клона из клеток – кроветворных предшественников линий лимфоидной дифференцировки, составляющего не менее 25% от других ядерных клеточных элементов костного мозга, с возможным вовлечением в процесс различных органов и систем (лимфоидная ткань любой локализации), и в своем естественном течении неизбежно приводящее к фатальному исходу [1–6].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Точные причины развития ОЛЛ неизвестны. Рассматривается возможная роль различных предрасполагающих факторов (генетических, вирусных, радиация, химическое и физическое воздействие и др.), однако их точное влияние на развитие ОЛЛ на сегодняшний день не установлено.

По современным представлениям в основе патогенеза ОЛЛ лежит мутация стволовой кроветворной клетки, которая приводит к потере способности к нормальной клеточной дифференцировке и нарушениям в процессах пролиферации и апоптоза. Мутантный клон достаточно быстро вытесняет нормальные гемопоэтические клетки, замещая собой весь гемопоэз. Вытеснение нормальных гемопоэтических клеток и замещение их опухолевыми клетками, неспособными к созреванию, закономерно приводит к уменьшению в периферической крови зрелых клеток с развитием анемии, гранулоцитопении, лимфопении и тромбоцитопении, что проявляется соответствующей клинической картиной. Опухолевые клетки могут покидать костный мозг и инфильтрировать различные органы и ткани (селезенку, печень, лимфоузлы, тимус, центральную нервную систему (ЦНС), кожу и др.) [1–6].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ОЛЛ составляет около 25 % от всех злокачественных опухолей у пациентов в возрасте до 18 лет и является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста. Заболеваемость составляет около 4 на 100 000 детского населения. Пик заболеваемости ОЛЛ у детей приходится

на дошкольный возраст (2 – 5 лет при медиане 4,7 года). Несколько чаще болеют мальчики – соотношение 1,6:1 для В-линейного и 4:1 для Т-линейного ОЛЛ [2,3,5].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

C91.0 – острый лимфобластный лейкоз.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация острого лимфобластного лейкоза у детей согласно ВОЗ является общепринятой [2,7–10]:

1. ОЛЛ из В-клеток предшественников (ВП-ОЛЛ)

- Без специфических характеристик (NOS – not otherwise specified)

Цитогенетические подгруппы:

- t (9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*, Ph⁺-ALL
- t (v;11q23); перестройка *KMT2A* (ранее *MLL*)
- t(12;21)(p13;q22.1), *ETV6-RUNX1* (ранее *TEL-AML*)
- с гипердиплоидией
- с гиподиплоидией
- t(5;14)(q31.1;q32.1); *IGH/IL3*
- t (1;19)(q23;p13.3), *TCF3-PBX1*
- «условные/предварительные» подгруппы (provisional entity)
- *BCR-ABL1*-подобный
- iAMP21

2. ОЛЛ из Т-клеток предшественников (Т-ОЛЛ)

- «условная/предварительная» подгруппа (provisional entity)
- ОЛЛ из ранних Т-клеток-предшественников (ETP-ALL)

Традиционно выделяют ОЛЛ из В-клеток-предшественников (ВП-ОЛЛ) и Т-линейный ОЛЛ (Т-ОЛЛ).

Среди цитогенетических подгрупп, выделяемых при ВП-ОЛЛ, в последнем пересмотре (2016 г.) классификации ВОЗ были добавлены две новые подгруппы: *BCR-ABL1*-подобный (он же Ph-

подобный ОЛЛ) и ВП-ОЛЛ с iAMP21 (внутрихромосомная амплификация части 21 хромосомы).

Среди Т-ОЛЛ отдельные генетические подгруппы не выделяются, однако, описаны наиболее часто встречающиеся мутации, такие как перестройки генов *TAL1*, *TLX1*, *TLX3*, *LMO1*, *LMO2* и др., а также мутации в генах *NOTCH1*, *FBXW7*, *PTEN*, которые могут оказывать влияние на прогноз заболевания. Согласно последней версии классификации ВОЗ среди Т-ОЛЛ отдельно выделяется ОЛЛ из ранних Т-клеток-предшественников (early T-cell precursor ALL, ЕТР-ОЛЛ), имеющий характерный иммунофенотип.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Длительность анамнеза заболевания от момента появления первых клинических признаков до морфологической верификации диагноза составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Клиническая картина определяется степенью нарушения функций костного мозга (анемия, геморрагический синдром и развитие инфекций различной степени тяжести) и наличием опухолевой массы (органомегалия, большое количество опухолевых клеток в периферической крови, лимфаденопатия и поражение средостения, ЦНС, кожи, яичек, лейкемическая инфильтрация сетчатки). В некоторых случаях наблюдается развитие болевого синдрома, связанного с поражением костей.

2. Диагностика

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств и уровня убедительности рекомендаций) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований (КИ). Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

Критерии установления диагноза/состояния: диагноз ОЛЛ устанавливают при обнаружении 25% и более бластных клеток в костном мозге (КМ), по морфологическим и цитохимическим признакам соответствующих лимфобластам. На основании определения иммунофенотипа бластных клеток с помощью проточной цитометрии устанавливают линейную принадлежность лимфобластов (Т-ОЛЛ, ВП-ОЛЛ). Определение цитогенетических подгрупп проводят на основании результатов молекулярно-генетического исследования [2,5–7].

2.1 Жалобы и анамнез

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ при каждом приеме (осмотре, консультации) врача-гематолога/врача-онколога **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб для оценки состояния пациента, а также для выявления факторов, которые могут оказать влияние на выбор лечебной тактики [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: клинические симптомы ОЛЛ у детей обусловлены степенью инфильтрации костного мозга лимфобластами и экстрамедулярным распространением процесса. Пациенты с ОЛЛ могут предъявлять жалобы на слабость, лихорадку, недомогание, боли в костях и/или суставах, кровоточивость со слизистых оболочек (носовые, десневые, желудочно-кишечные и др. кровотечения), геморрагический синдром на коже, бледность. Распространение бластных клеток в лимфатические узлы и паренхиматозные органы приводит к лимфаденопатии, увеличению печени и селезенки, проявляющихся болями в животе, расширению средостения с возможным развитием синдрома сдавления, увеличению яичек у мальчиков. Проявлениями нейтролейкемии могут быть симптомы поражения черепно-мозговых нервов, общемозговые, менингеальные симптомы [1–4].

Сбор анамнеза при ОЛЛ подразумевает тщательный расспрос о текущей или проводимой ранее лекарственной терапии, сопутствующих системных заболеваниях и хронической патологии, наличии онкологических заболеваний у родственников. Обязателен сбор эпидемиологического анамнеза семьи: условия проживания, санитарно-гигиенический уровень окружения, наличие хронических инфекционных заболеваний у близких родственников. Очень

важно уточнить, откуда поступил пациент: из дома или из других медицинских организаций. Если пациент в последнее время лечился в других медицинских организациях, обязательно нужно выяснить все детали терапии, в особенности противомикробной терапии, а также наличие или отсутствие различных лечебно-диагностических манипуляций, таких как катетеризация, наркоз, интубация, искусственная вентиляция легких.

2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ при первичном или повторном приеме, **рекомендуется** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента, в том числе отдельных органов и систем [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела, а также детальную оценку состояния всех органов и систем и неврологического статуса. Особое внимание следует обратить на документирование проявлений основного заболевания (описание всех групп увеличенных лимфоузлов с размерами, размеры печени и селезенки – в сантиметрах ниже края реберной дуги по среднеключичной линии, размеры яичек у мальчиков, наличие/отсутствие лейкоидов на коже) и выявление возможных очагов инфекции.*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1. Лабораторные исследования для верификации диагноза, оценки прогностических факторов и общего состояния пациента

Верификация диагноза проводится с помощью цитологического и цитохимического исследования мазков костного мозга и периферической крови, многоцветной проточной цитометрии клеток костного мозга, цитогенетического и молекулярно-генетического анализа опухолевых лимфобластов [1–5,7]. Диагностический период не должен занимать более 2 суток (за исключением цитогенетического и молекулярно-биологического исследования).

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ при первичном приеме и во время проведения ХТ **рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого с обязательным дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) для верификации диагноза, контроля терапии и выработки тактики ведения пациента [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: данные общего анализа крови позволяют судить о выраженности тромбоцитопении и анемии и необходимости проведения заместительной терапии компонентами крови. Общее количество лейкоцитов и наличие бластных клеток в периферической крови до начала терапии необходимо для последующего стадирования, определения группы риска и назначения адекватной терапии.

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ **рекомендуется** получение цитологического препарата КМ путем пункции с последующим цитологическим исследованием мазка КМ (миелограмма) для верификации диагноза [1–4,7].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: диагноз ОЛЛ ставится на основании обнаружения в пунктате костного мозга более 25% лейкемических клеток, для которых морфологически и цитохимически доказан один из вариантов лимфоидной дифференцировки.

КМ аспирируется из 3–4 анатомических точек. Для пункций используются передние и задние гребни крыльев подвздошных костей.

Морфологическая классификация ОЛЛ согласно группе ФАБ (Франко-Американо-Британская кооперативная группа) на основании размеров, строения ядра, наличия включений и других признаков подразделяет лимфобласты на группы L1, L2 и L3. В настоящее время острый лейкоз со зрелым В-фенотипом и L3-морфологией бластных клеток относится к группе неходжкинских лимфом и его диагностика и лечение должны проводиться согласно соответствующим клиническим рекомендациями [1–6].

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ **рекомендуется** цитохимическое исследование препарата КМ для верификации диагноза [1–4,7].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Цитохимическое исследование опухолевых клеток является важным для дифференциальной диагностики с другими вариантами лейкемии. При ОЛЛ в бластных клетках отсутствует активность миелопероксидазы и неспецифической эстеразы как ключевых маркёров нелимфоидных клеток-предшественников. Поэтому проведение этих двух цитохимических реакций – реакции на миелопероксидазу и реакции на неспецифическую эстеразу является обязательным [2–4].

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ **рекомендуется** проведение иммунофенотипирования гемопоэтических клеток-предшественниц в КМ для верификации диагноза, определения линейной принадлежности бластных клеток, группы прогностического риска и тактики терапии [1,2,14,3–6,10–13].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Мультипараметрическая проточная цитометрия, проводимая с целью точного определения иммунофенотипа лейкомиического клонa, занимает центральное место в диагностике ОЛЛ, позволяет провести дифференциальную диагностику с острыми миелоидными лейкозами и с острыми лейкозами со смешанным фенотипом [9], являясь очень важным и обязательным методом для диагностики различных вариантов ОЛЛ, для стратификации на группы риска и для последующего определения МОБ [1–6]. В настоящее время для иммунологической классификации ОЛЛ используются система Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозов (European Group of Immunological Markers for Leukemias, EGIL) [11] с учетом позднее внесенных изменений, а также классификация ВОЗ [10]. Различные иммунофенотипические варианты болезни представлены в таблице 1.

Среди как В-, так и Т-линейных ОЛЛ выделяют несколько вариантов, отличающихся степенью «зрелости» опухолевых клеток (BI-BIV и TI-TIV), а также отдельную группу ОЛЛ из ранних Т-линейных предшественников (ETP-ОЛЛ) [10,12,13].

Редкие случаи ВП-ОЛЛ с поверхностной экспрессией тяжелых и/или лёгких цепей иммуноглобулина на поверхности опухолевых клеток не имеют других признаков лимфомы/лейкоза Бёркитта (морфология L3 по классификации ФАБ, перестройки гена MYC, высокая скорость пролиферации). Такие случаи формально относят к BIV-иммуноварианту, но включают в общепринятое лечение ОЛЛ [13,14].

Панель антигенов для диагностики Т-ОЛЛ должна обязательно включать CD1a и Т-клеточные рецепторы (TCR).

Таблица 1. Иммунофенотипическая классификация ОЛЛ по EGIL, 1995 [11] с учетом позднее внесенных изменений [13,14]:

В-линейные ОЛЛ		
CD19 ⁺ и/или CD79a ⁺ и/или CD22cyt ⁺ и несоответствие критериям Т-ОЛЛ, ОМЛ, МРАЛ [10]		
BI (Про-В-ОЛЛ)	CD10 ⁻ iIg ⁻ Ig ⁻	
BII («Common»-ОЛЛ)	CD10 ⁺ iIg ⁻ Ig ⁻	
BIII (Пре-В-ОЛЛ)	iIg ⁺ Ig ⁻	
BIV (В-ОЛЛ)	Ig ⁺	
Т-линейные ОЛЛ		
iCD3 ⁺ и несоответствие критериям МРАЛ [10]		
TI (Про-Т-ОЛЛ)	CD2 ⁻ CD5 ⁻ CD1a ⁻ CD3 ⁻ TCR ⁻	
TII (Пре-Т-ОЛЛ)	CD1a ⁻ , CD2 ⁺ и/или CD5 ⁺ и/или CD8 ⁺	
TIII (Кортикальный Т-ОЛЛ)	CD1a ⁺	
TIV (Зрелый Т-ОЛЛ)	CD3 ⁺⁺ , CD1a-TCR ^{+/-}	

Примечание: i – внутриклеточная экспрессия маркера

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ **рекомендуется** проведение цитогенетического исследования (кариотип) и молекулярно-генетического исследования (FISH-метод) на одну пару хромосом аспирата КМ с целью верификации диагноза, определения группы прогностического риска и тактики терапии [2–5,7,10,15–18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Цитогенетическое исследование лейкемических клеток должно обязательно включать в себя кариотипирование, исследование методом флуоресцентной in situ гибридизации (FISH) и ОТ-ПЦР для выявления всего спектра характерных перестроек.*

В настоящее время следующие транслокации однозначно имеют клиническое значение – $t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1$; $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1$ и $t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1$, высокая гипердиплоидия, гипоплоидный кариотип, внутрихромосомная амплификация хромосомы 21 ($iAMP21$). Однако в последнем пересмотре классификации ВОЗ выделяется 9 цитогенетических подгрупп при ВП-ОЛЛ (см. «1.5. Классификация»), имеющих определенное прогностическое значение [10].

Учитывая выделение BCR-ABL1-подобных ОЛЛ в отдельную подгруппу, требующую в некоторых случаях отдельных терапевтических опций, крайне желательно инициальное определение перестроек генов CRLF2, ABL1, ABL2, JAK2, EPOR, PDGFRB и других, а также выделение группы так называемых IKZF1-плюс лейкозов (делеция гена IKZF1 в сочетании с делецией CDKN2A, CDKN2B, PAX5 или PAR1 в отсутствие делеции гена ERG).

Определение других неслучайных перестроек желательно (особенно в рамках мультицентровых клинических исследований), однако их клиническое значение для принятия терапевтических решений остаётся неясным.

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ в диагностический период и в процессе терапии **рекомендуется** проведение спинномозговой пункции с обязательным последующим исследованием уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости, микроскопическим исследованием спинномозговой жидкости, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза) и цитологическим исследованием клеток спинномозговой жидкости для подтверждения/исключения поражения ЦНС, определения группы прогностического риска и выбора тактики терапии [1–6,16,17,19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Исследование ликвора обязательно для подтверждения/исключения диагноза поражения ЦНС (нейролейкемии), что необходимо для точного определения группы риска и назначения адекватной терапии.*

В результате анализа ликвора возможны следующие варианты:

- *CNS1 – пункция не травматичная (<10 эритроцитов/мкл), отсутствие лейкомических клеток*
- *CNS2 – пункция не травматична, <10 лейкоцитов/мкл, возможно наличие лейкомических клеток*
- *CNS3 – пункция не травматична, ≥10 лейкоцитов/мкл, наличие лейкомических клеток после цитоцентрифугирования*
- *TLP⁺ – травматичная пункция с примесью лейкомических клеток*
- *TLP⁻ – травматичная пункция, отсутствие примеси лейкомических клеток.*

Диагностическая люмбальная пункция должна проводиться только опытным врачом под общей анестезией с целью снижения риска травматичности и механического заноса бластных клеток периферической крови в ЦНС. Точная диагностика инициального поражения ЦНС возможна только путем приготовления цитопрепарата первичного ликвора на цитоцентрифуге. Оседание клеток ликвора на стекло естественным путём требует больше времени, что неизбежно приводит к деформации клеток, появлению артефактов и неправильной интерпретации данных.

Проведение лечебных спинномозговых пункций с интратекальным введением химиопрепаратов является обязательным компонентом в лечении ОЛЛ. Ликвор обязательно исследуется каждый раз при проведении люмбальной пункции [1–6,16,20].

- *Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ при первичном приеме и во время проведения ХТ, **рекомендуется** выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического (мочевина, креатинин, общий белок, билирубин, глюкоза, ЛДГ, амилаза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), натрий, калий, кальций) для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента, в том числе отдельных органов и систем [2–4,20].*

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Биохимический анализ крови дает необходимую информацию о состоянии различных органов и систем, что играет ключевую роль в предупреждении развития токсических осложнений и определении «потенциальной переносимости» химиотерапии.*

- *Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ при первичном приеме и во время проведения ХТ **рекомендуется** выполнение коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) для диагностики/определения вероятности развития тяжелых геморрагических/тромботических осложнений [2–4,20].*

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Различные расстройства гемостаза (как тромбозы, так и кровотечения) являются достаточно частым осложнением в процессе лечения ОЛЛ. Это связано как с*

особенностями самого заболевания, так и с применяемыми химиопрепаратами. Поэтому исследование коагулограммы до начала и в процессе терапии является необходимым.

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ **рекомендуется** определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, С^w, К, к и определение антиэритроцитарных антител с целью проведения заместительной терапии компонентами крови при необходимости [20,21].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Учитывая необходимость трансфузий компонентов крови в течение периода лечения всем пациентам необходимо определение группы крови и резус-фактора.

2.3.2. Лабораторные исследования для контроля эффективности терапии

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ **рекомендуется** на этапе индукции (на 15-й день терапии и по окончании индукции) получение цитологического препарата КМ путем пункции с последующим цитологическим исследованием мазка КМ (миелограмма) для верификации статуса пациента по заболеванию (ремиссия, резистентность) и выбора тактики дальнейшей терапии [1–6,16,17,22,23].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Оценка раннего ответа на терапию является ключевым моментом в лечении ОЛЛ. Плохой ранний ответ на терапию является фактором неблагоприятного прогноза и требует в ряде случаев модификации терапии. Пациенты, не достигшие ремиссии по окончании индукционной фазы, относятся к пациентам высокого риска (группы E или T-HR при стратификации по протоколу ALL-MB 2015 или группа высокого риска по протоколу ALL IC-BFM 2002 – см. приложение А3).

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ **рекомендуется** на 8-й день индукционной терапии выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого с обязательным дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) для оценки раннего ответа на терапию (редукция/персистирование бластных клеток в периферической крови) и выбора тактики дальнейшей терапии [1–6,17,22–24].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Оценка раннего ответа на терапию является ключевым моментом в лечении ОЛЛ. Плохой ответ на стероидную «фор-фазу» является фактором неблагоприятного прогноза и требует в ряде случаев (в зависимости от протокола терапии и варианта лейкемии) модификации терапии.

- Всем пациентам младше 18 лет с Ph-позитивным ОЛЛ **рекомендуется** определение экспрессии мРНК BCR-ABLp210 (количественное) и определение экспрессии мРНК BCR-

ABLp190 (количественное) в динамике (перед началом каждого этапа терапии и 1 раз в 3 месяца на этапе поддерживающей терапии и после ее окончания) для контроля эффективности и выбора тактики дальнейшей терапии [25–27].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Мониторинг титра транскрипта BCR-ABL у пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ является ключевым условием лечения таких пациентов, поскольку в случае недостижения/потери молекулярной ремиссии требуется увеличение дозы/смена ингибитора тирозинкиназ (ИТК).

2.3.3. Мониторинг МОБ

В настоящее время стандартом мониторинга эффективности лечения ОЛЛ стал мониторинг остаточной опухолевой популяции клеток (МОБ) с помощью проточной цитометрии и/или молекулярно-биологических методов. Указанные методы обладают высокой чувствительностью (обнаруживается 1 лейкоэмическая клетка на 10^{4-6} нормальных гемопоэтических клеток) и с их помощью можно отслеживать в динамике судьбу лейкоэмического клона. Сохранение МОБ после цитостатического воздействия является самым мощным прогностическим фактором у пациентов с ОЛЛ, свидетельствующим о необходимости изменения терапевтической тактики [23,28–30]. Точки исследования МОБ, определяющие прогноз, отличаются как в различных терапевтических протоколах, так и для разных методов. Более того, в настоящее время в России во многих случаях используются протоколы, не предусматривающие применение результатов определения МОБ для стратификации на группы риска у всех пациентов [4,15,31,32]. Поэтому в настоящий момент рекомендовать мониторинг МОБ всем пациентам с ОЛЛ представляется преждевременным. Однако при введении в терапевтические протоколы мониторинг МОБ может использоваться как один из основных стратифицирующих параметров. Кроме того, и в настоящее время пациентам высокого риска (группы E или T-HR при стратификации по протоколу ALL-MB 2015 или группа высокого риска по протоколу ALL IC-BFM 2002 - см. приложение A3) мониторинг МОБ абсолютно необходим для решения вопроса о целесообразности и сроках проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), так как необходимым условием успешной ТГСК является наличие МОБ-негативной ремиссии перед трансплантацией [33–35]. Обязательным условием использования результатов определения МОБ для выбора тактики лечения является выполнение исследования в одной из лабораторий, являющейся референсной для конкретного терапевтического протокола.

- Всем пациентам младше 18 лет с первично-рефрактерным ОЛЛ высокого риска (группы E или T-HR при стратификации по протоколу ALL-MB 2015 или группа высокого риска по протоколу ALL IC-BFM 2002 – см. приложение A3) **рекомендуется** мониторинг МОБ (иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров МОБ при гемобластозах) после каждого этапа терапии для решения вопроса и целесообразности и сроках проведения ТГСК [33–35].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: пациентам группы высокого риска мониторинг МОБ абсолютно необходим для решения вопроса о целесообразности и сроках проведения ТГСК, так как необходимым условием успешной ТГСК является наличие МОБ-негативной ремиссии перед трансплантацией.

Для принятия терапевтических решений необходимо пользоваться одним и тем же методом для мониторинга МОБ на протяжении терапии и выполнять исследования в одной и той же лаборатории. Анализ МОБ выполняется в образцах КМ.

- Мониторинг МОБ (иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров МОБ при гемобластозах) **рекомендуется** пациентам младше 18 лет с ОЛЛ, получающим лечение по протоколам, предусматривающим стратификацию пациентов в зависимости от величины МОБ, для контроля эффективности и выбора тактики терапии [29,30].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Обнаружение МОБ после цитостатического воздействия является мощным прогностическим фактором у пациентов с ОЛЛ, поэтому он используется в некоторых существующих на сегодняшний день протоколах терапии ОЛЛ в качестве стратифицирующего фактора [23,28–30]. В зависимости от величины МОБ в определенные конкретным протоколом контрольные точки меняется терапевтическая тактика. Точки исследования МОБ, определяющие прогноз, отличаются в различных терапевтических протоколах. Не рекомендуется измерение МОБ пациентам вне контрольных точек используемого протокола.

Для принятия терапевтических решений необходимо пользоваться одним и тем же методом для мониторинга МОБ на протяжении терапии и выполнять исследования в одной и той же лаборатории. Анализ МОБ выполняется в образцах КМ.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ до начала лечения **рекомендуется** проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекции для подтверждения/исключения поражения средостения и выбора тактики терапии [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Диагноз опухолевой массы в переднем средостении ставится по прямому и правому боковому рентгеновским снимкам грудной клетки. В случае ее выявления показано также проведение компьютерной томографии органов грудной полости с оценкой точных размеров опухолевой массы. Прямой и правый боковой рентгеновские снимки грудной клетки должны быть сделаны одновременно и до начала лечения.

- Пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ в случае выявления опухолевой массы в переднем средостении по данным рентгенографии **рекомендуется** проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости для оценки точных размеров опухолевого поражения и последующее контрольное исследование по окончании индукционной терапии для оценки остаточного объема опухоли и выработки тактики терапии [36].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: В случае выявления поражения средостения по данным рентгенографии необходимо использование более точных методов визуализации с оценкой точных размеров опухолевой массы. Это необходимо в дальнейшем для оценки эффективности терапии, констатации статуса ремиссии или подтверждения необходимости изменения терапии.

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ до начала лечения **рекомендуется** проведение ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное), УЗИ забрюшинного пространства и УЗИ органов малого таза (комплексное) для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента, в том числе отдельных органов и систем [2–4,20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Проведение УЗИ необходимо для оценки наличия поражения и размеров инфильтрированных паренхиматозных органов и лимфатических узлов брюшной полости, яичек, органов малого таза, а также выявления сопутствующей патологии.

- Биопсия яичка **не рекомендуется** пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также пациентам с верифицированным ОЛЛ [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Диагноз инициального поражения яичек устанавливается на основании клинических данных и ультразвукового исследования органов мошонки. Биопсия яичка при подозрении на инициальное поражение не показана. Инициальное поражение яичек не влияет на стратификацию и выбор терапии; односторонняя или двухсторонняя орхиэктомия не предусмотрена.

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ до начала лечения **рекомендуется** проведение КТ головного мозга или МРТ головного мозга для исключения/подтверждения инициального поражения ЦНС [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ до начала лечения и в процессе терапии **рекомендуется**

регистрация электрокардиограммы и расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных и эхокардиографии (Эхо-КГ) для выявления сопутствующей патологии и возможных кардиологических осложнений [1–6,20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Учитывая кардиотоксичность препаратов группы антрациклинов, используемых в терапии ОЛЛ, каждый раз перед их введением всем пациентам рекомендуется проведение ЭКГ, Эхо-КГ.*

2.5 Иные диагностические исследования

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ до начала лечения **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный для выявления распространенности процесса и выбора тактики терапии [1–6,20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Осмотр врача-невролога необходим для выявления/исключения признаков нейролейкемии (поражение ЧМН, очаговая симптоматика). Осмотр врача-офтальмолога проводится с обязательным осмотром глазного дна для выявления/исключения лейкоэмической инфильтрации, кровоизлияний.*

- Всем пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ высокого риска (группы E или T-HR при стратификации по протоколу ALL-MB 2015 или группа высокого риска по протоколу ALL IC-BFM 2002 – см. приложение A3), а также их сиблингам и родителям **рекомендуется** определение HLA-антигенов с целью поиска потенциального донора для проведения ТГСК [4–6,16,31,32].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Проведение ТГСК показано всем пациентам высокого риска в 1-й ремиссии при условии обнаружения родственного полностью совместимого донора. Пациентам, не достигшим ремиссии после проведения индукционной терапии, облигатно показана аллогенная ТГСК любого типа (в зависимости от доступности доноров и от технических возможностей) [16,31,37–40]. Поэтому всем пациентам HLA-типирование и инициация поиска донора должны проводиться сразу после стратификации пациентов в группу высокого риска.*

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Лечение основного заболевания (ОЛЛ)

Цели лечения [1–6]:

- Эрадикация лейкемического клона;
- Восстановление нормального кроветворения;
- Достижение длительной бессобытийной выживаемости.

Лечение ОЛЛ осуществляется при помощи комбинаций цитостатических препаратов, вводимых р/о, в/в, в/м и интратекально при строгом соблюдении дозы, длительности и времени введения согласно выбранному терапевтическому протоколу [1–6,15,16]. Кроме того, для ряда пациентов в предусмотренных протоколом случаях проводится облучение центральной нервной системы [14,41,42]. Терапия должна быть начата как можно раньше, однако для начала терапии необходимо быть полностью уверенным в диагнозе и установить объем поражения [1–4]. Для проведения эффективного лечения необходима адекватная сопроводительная и заместительная терапия [43].

- Лечение пациентов моложе 18 лет с ОЛЛ строго рекомендуется проводить с помощью комбинированной цитостатической терапии по одному из следующих терапевтических протоколов, имеющих сравнимую эффективность (схемы терапии см. Приложение А3):
 - Протокол группы Москва–Берлин (ALL-MB-2015) [44]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Протокол группы BFM (ALL IC-BFM-2002) [45]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Лечение должно осуществляться только в соответствии с одним из специально разработанных терапевтических протоколов, подробно регламентирующему дозы и комбинации применяемых лекарственных препаратов, сроки введения, детали обследования и тактику проведения цитостатической и сопроводительной терапии. Дозы, сроки и длительность введения лекарственных препаратов должны быть в строгом соответствии с выбранным терапевтическим протоколом. Замена лекарственных препаратов, пропуски введения, изменение дозы, длительности или очередности введения препаратов не допускаются.*

До начала терапии пациенты разделяются на группы риска – подгруппы пациентов с более низким и более высоким риском развития рецидивов заболевания, которое проводится на основании прогностических факторов, определенных при диагностике [1–6,16–18,31].

Различные терапевтические протоколы имеют несколько отличающиеся друг от друга критерии, определяющие группы риска, согласно которым пациенты получают различные варианты лечения, однако в основном пациентов разделяют на три группы риска: стандартный, промежуточный и высокий (см. Приложение А3).

Современное лечение ОЛЛ состоит из нескольких основных фаз: индукция ремиссии с помощью 4 и более агентов, вводимых в течение 4–6 недель, мультиагентная консолидация («закрепление») ремиссии и поддерживающая терапия, как правило, антиметаболитами в течение 2–3 лет [1,4,6,46–48]. Основные элементы и возможные используемые химиопрепараты представлены в таблице 2:

Таблица 2. Фазы терапии ОЛЛ и используемые лекарственные препараты.

Фаза терапии	Набор лекарственных препаратов
Индукционная терапия	Преднизолон** или дексаметазон**, винкристин**, даунорубицин**, аспарагиназа**, циклофосфамид**, цитарабин**, меркаптопурин**.
Консолидирующая терапия	Меркаптопурин**, #метотрексат**, аспарагиназа**
Реиндукционная терапия	Дексаметазон**, аспарагиназа**, доксорубицин**, винкристин**, цитарабин**, циклофосфамид**
Поддерживающая терапия	Меркаптопурин**, метотрексат**

Имеются убедительные доказательства увеличения эффективности терапии при использовании как минимум 4-компонентной индукционной терапии (глюкокортикоиды, винкристин**, антрациклины и родственные соединения, аспарагиназа** [1,15,16,18,31,49,50].

Индукция ремиссии у пациентов с ОЛЛ должна проводиться в стационарных условиях. При лечении пациента с ОЛЛ необходимо быть готовыми к развитию тяжелых осложнений, требующих безотлагательной интенсивной терапии.

Оценка эффективности терапии проводится на 8-й, 15-й дни и по окончании индукции. На 8-й день оценивается количество бластных клеток в периферической крови после циторедуктивной профазы. На 15-й день – количество бластных клеток в КМ. По окончании индукционной терапии оценивается достижение ремиссии – количество бластных клеток в КМ, наличие/сохранение экстрамедуллярных очагов. Оценка ликвора (исследование уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза) и цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости) проводится каждый раз при выполнении спинномозговой пункции (см. раздел 2.3 данных рекомендаций). Пациенты, не достигшие ремиссии после индукционной терапии, переводятся в группу высокого риска (группы E или T-HR при стратификации по протоколу ALL-MB 2015 или группа высокого риска по протоколу ALL IC-BFM 2002 – см. приложение А3) [1–6,17,23,51].

Пациенты, достигшие ремиссии после индукционной терапии, далее получают консолидирующую терапию в зависимости от выбранного терапевтического протокола. Терапия консолидации при отсутствии осложнений может проводиться в условиях

стационара одного дня. Если терапевтический протокол предусматривает использование высоких доз метотрексата** (протоколы BFM), они должны проводиться в условиях круглосуточного стационара и мониторинга концентрации метотрексата**. Консолидирующая терапия, как правило, состоит из нескольких фаз (протоколы MB: фазы S1, S2, S3; протоколы BFM – фаза II протокола I, протокол M, II протокол). Перед началом каждого этапа обязательно исследование общего анализа крови, биохимического анализа крови. Площадь поверхности тела для расчета доз лекарственных препаратов пересчитывается заново перед началом каждой фазы консолидирующей терапии. Условия начала отдельных этапов консолидации прописываются в каждом терапевтическом протоколе и могут несколько отличаться. Обязательным является сохранение клинко-гематологической ремиссии, отсутствие признаков инфекции и отсутствие цитопении в периферической крови [1–4,6,20,46–48].

- Всем пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ **рекомендуется** обязательное использование методов, направленных на профилактику или лечение нейрорлейкемии (интратекальное введение лекарственных препаратов, в отдельных случаях – краниальное облучение) [41,42,52–54]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Обязательным компонентом в лечении ОЛЛ является профилактика и лечение нейрорлейкемии [55]. Основными методами профилактики и лечения нейрорлейкемии являются интратекальное введение химиопрепаратов (метотрексат**, цитарабин**, глюкокортикоиды) в возрастных дозировках и краниальное облучение в ранние сроки от начала лечения. Краниальное облучение имеет непосредственные и отдаленные побочные эффекты, поэтому в современных протоколах оно используется только для небольшой четко выделенной подгруппы пациентов – см. раздел 3.3. Иное лечение [1,17,41,42,52–54,56].

- У пациентов младше 18 лет с Ph⁺-ОЛЛ (ОЛЛ с наличием филадельфийской хромосомы – t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1) **рекомендуется** использование ингибиторов протеинкиназ одновременно и после стандартной терапии [15,57–61].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Особую терапевтическую группу составляют пациенты с Ph-позитивным ОЛЛ (с наличием t(9;22) или BCR/ABL), традиционно отличающиеся плохим прогнозом, связанным с плохим ответом на индукционную терапию и высокой частотой рецидивов. До недавнего времени стандартом терапии для таких пациентов была интенсивная высокодозная химиотерапия с последующим проведением ТГСК при условии достижения ремиссии. Учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные проведенных международных исследований, говорящие о высокой эффективности использования у таких пациентов ингибиторов протеинкиназ на фоне химиотерапии сниженной интенсивности, в этой группе пациентов с 15-го дня индукционной терапии рекомендуется ежедневный прием иматиниба** в дозе 300 мг/м² [62]. ТГСК больше не рекомендуется всем пациентам в первой ремиссии, а остается терапевтической опцией у рефрактерных пациентов и при развитии рецидива заболевания [58,61].

В случае рефрактерности возможно увеличение дозы иматиниба** в два раза (600 мг/м²/сут). В случае отсутствия ответа на увеличение дозы, рекомендуется переход на терапию ингибиторами протеинкиназ 2-го поколения (#дазатиниб** 80 мг/м²/сут [63], #нилотиниб** 230 мг/м² 2 раза в день [64]). Кроме того, плохая переносимость иматиниба**, даже несмотря на достижение ремиссии, и наличие мутаций в гене *ABL1*, также является основанием для замены его на ингибитор протеинкиназ 2-го поколения (дазатиниб**) [57,58,61].

Использование дазатиниба** в первой линии терапии рекомендуется в случае наличия инициального поражения ЦНС, т.к. он является единственным ингибитором протеинкиназ, хорошо проникающим в ЦНС [61,65].

На сегодняшний день не существует стандартных рекомендаций относительно длительности терапии ингибиторами протеинкиназ. Однако имеющиеся данные позволяют рекомендовать продолжение монотерапии ингибиторами протеинкиназ у пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ еще в течение как минимум 3 лет после окончания химиотерапии [58].

- У пациентов младше 18 лет с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ в случае плохого раннего ответа на терапию и наличия мутаций в генах *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *CSF1R*, **рекомендуется** использование ИТК в дополнение к стандартной терапии [66–70].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Особую терапевтическую группу составляют пациенты с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ – вариантом лейкемии с профилем экспрессии генов, сходным с Ph⁺-ОЛЛ, однако без обнаружения химерного гена *BCR-ABL1*. Эта подгруппа характеризуется плохим прогнозом, высоким риском развития рецидивов и рефрактерности, разнообразием клинических проявлений, многообразием вариантов мутаций, активирующих различные сигнальные пути. Все генетические изменения, описанные при этом варианте ОЛЛ, делят на несколько подгрупп: перестройки *CRLF2*, перестройки генов *ABL* класса, перестройки *JAK2* и *EPOR*, мутации, активирующие сигнальные пути *JAK-STAT* или *MAPK*, другие редкие нарушения киназ.

Несмотря на сложную генетическую картину, имеющиеся на сегодняшний день данные клинических исследований говорят о наличии в большинстве случаев *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ, мишени для таргетной терапии. В нескольких исследованиях была показана эффективность у таких пациентов ИТК в комбинации с химиотерапией. При всех дефектах *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB* и *CSF1R* показана чувствительность к ингибиторам тирозинкиназ (иматиниб** или дазатиниб**).

Перестройки *JAK2/EPOR* и другие, активирующие путь *JAK-STAT*, могут быть чувствительны к ингибиторам *JAK2* (ATX – L01XE, ингибиторы протеинкиназ) (#руксолитиниб** 40 мг/м² 2 раза в день [71]).

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ настоятельно **рекомендуется** проведение поддерживающей терапии меркаптопурином** и метотрексатом** [1,2,73,3–6,15,16,32,72].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Поддерживающая терапия проводится до достижения общей длительности терапии 2 года. Поддерживающая терапия состоит из ежедневного перорального приема меркаптопурина** с еженедельным введением метотрексата** (в/м или р/о в зависимости от терапевтического протокола). Обязательным условием адекватного проведения поддерживающей терапии является своевременная коррекция дозировки меркаптопурина** и метотрексата** в зависимости от количества лейкоцитов. Задачей является такая юстировка доз, прежде всего меркаптопурина**, чтобы лейкоциты стабильно держались в пределах от 2000 до 3000/мкл, не допуская как развития аплазии, так и увеличения лейкоцитов выше 3000–3500/мкл.

Протоколы серии Москва–Берлин предусматривают также проведение реиндукций (дексаметазон** + винкристин**), каждые 6 недель поддерживающей терапии [74,75]. На первых трех реиндукциях проводятся интратекальные введения 3 химиопрепаратов. Пациентам, которым проводилось краниальное облучение, интратекально вводятся только 2 препарата – метотрексат** не вводится [20,32,46,47].

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ, не достигшим ремиссии после индукционной терапии (группы E или T-HR при стратификации по протоколу ALL-MB 2015 или группа высокого риска по протоколу ALL IC-BFM 2002 – см. приложение А3) **рекомендуется** проведение интенсивной высокодозной ПХТ [1–4,6,16,32,47,48].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств –4).

Комментарии: Пациенты, определенные в группу высокого риска, по завершении индукционной терапии, получают интенсивную высокодозную ПХТ, представляющую собой короткие последовательные курсы интенсивной ПХТ – «блоки». В зависимости от наличия показаний, совместимого донора и достижения клинико-гематологической ремиссии, пациентам проводится ТГСК в максимально ранние сроки.

Терапия пациентов высокого риска (группы E или T-HR при стратификации по протоколу ALL-MB 2015 или группа высокого риска по протоколу ALL IC-BFM 2002 – см. приложение А3) проводится только в условиях круглосуточного стационара. Перед началом каждого блока высокодозной ХТ обязательно исследование общего клинического анализа крови, биохимического анализа крови общетерапевтического, исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга), регистрация ЭКГ. Площадь поверхности тела для расчета доз лекарственных препаратов пересчитывается заново перед началом каждого блока. Оценка статуса ремиссии проводится перед началом каждого блока ХТ.

Терапия должна начинаться как можно быстрее, что особенно важно для первых трех терапевтических элементов. Временные промежутки между элементами определяются выходом из аплазии, общим состоянием пациента и объективно регистрируемой органной токсичностью. Минимальный промежуток между началом двух последовательных терапевтических элементов составляет 21 день. Редукция доз не предусмотрена. В случае

необходимости сроки введения конкретного препарата сдвигаются или он отменяется. Терапевтический элемент не должен прерываться.

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ высокого риска (группы Е или Т-НР при стратификации по протоколу ALL-MB 2015 или группа высокого риска по протоколу ALL IC-BFM 2002 – см. приложение А3), рефрактерным к стандартным курсам высокодозной ХТ, **рекомендуется** использование в составе блоков высокодозной ХТ в качестве терапии 2-й линии новых препаратов группы аналогов пурина – клофарабина/неларабина** [76–84].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Эта группа пациентов нуждается в дальнейшей интенсификации терапии путем проведения аллогенной ТГСК. Необходимым условием успешной ТГСК является наличие МОБ-негативной ремиссии перед трансплантацией, что зачастую является сложной задачей из-за значительной предлеченности, рефрактерности заболевания к «стандартной» ХТ и ограниченного количества новых активных химиопрепаратов.

Данные последних международных исследований говорят об эффективности использования у этих пациентов с целью преодоления резистентности и достижения МОБ-негативной ремиссии с последующим проведением ТГСК новых препаратов из группы аналогов пурина - клофарабина (для ВП-ОЛЛ и некоторых подгрупп Т-ОЛЛ) и неларабина** (для Т-ОЛЛ).

Клофарабин – пуриновый нуклеозидный аналог 2-го поколения, созданный с идеей использования всех преимуществ его предшественников, #флударабина** и #кладрибина. Механизм его действия комбинированный, основан на ингибировании ферментов синтеза ДНК, а также непосредственного воздействия на митохондрии с выделением проапоптотических белков и цитохрома С.

Неларабин** - пролекарство аналога дезоксигуанозина, которое деметилируется аденозиндезаминазой в ara-G и фосфорилируется дезоксигуанозинкиназой и дезоксицитидинкиназой в 5'-монофосфат, который затем конвертируется в 5'-трифосфат, ara-GTP. Аккумуляция ara-GTP в лейкемических бластных клетках приводит к ингибированию синтеза ДНК и смерти клетки.

Пациентам с ОЛЛ группы высокого риска, не достигшим ремиссии после проведения «стандартной» высокодозной ХТ, рекомендуется использование клофарабина в максимальных дозах или неларабина** (в зависимости от иммунологического варианта ОЛЛ) в комбинации с другими химиопрепаратами в составе блоков высокодозной ХТ в качестве терапии 2-й линии.

- Пациентам младше 18 лет с ВП-ОЛЛ высокого риска (группы Е или Т-НР при стратификации по протоколу ALL-MB 2015 или группа высокого риска по протоколу ALL IC-BFM 2002 – см. приложение А3) с высоким уровнем МОБ после проведения высокодозной ХТ **рекомендуется** применение блинатумомаба** с целью достижения МОБ-негативной ремиссии с последующим проведением ТГСК [85–88].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Необходимым условием успешной ТГСК является наличие МОБ-негативной ремиссии перед ее проведением [33–35]. Для рефрактерных пациентов из группы высокого риска, достижение такой ремиссии зачастую является сложной задачей из-за значительной предлеченности и ограниченного количества новых активных химиопрепаратов.

В последнее время пристальное внимание оказывается иммунотерапевтическим подходам в терапии ОЛЛ. Одним из вариантов является использование моноклональных антител - биспецифических активаторов Т-клеток (BiTE AT), которые напрямую мобилизуют эффекторные Т-клетки для противоопухолевого действия. Одним из таких BiTE AT является блинатумомаб**, который представляет собой антитело-конструкт, селективно связывающееся с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток. Таким образом, блинатумомаб** потенцирует нестимулированные Т-клетки и индуцирует прямую цитотоксичность против CD19+ В-лимфобластов. Самым частым вариантом ОЛЛ у детей является опухоль из В-клеток-предшественников. Арест дифференцировки может произойти на любом этапе развития В-клетки, однако и на ранних, и на более продвинутых стадиях созревания они, как правило, экспрессируют CD19, таким образом, становясь мишенью для блинатумомаба**.

Пациентам с ВП-ОЛЛ высокого риска (группы E или T-HR при стратификации по протоколу ALL-MB 2015 или группа высокого риска по протоколу ALL IC-BFM 2002 – см. приложение A3), с высоким уровнем МОБ после проведения высокодозной ХТ, рекомендуется использование блинатумомаба** с целью достижения МОБ-негативной ремиссии с последующим проведением ТГСК.

Блинатумомаб** назначается круглосуточной непрерывной инфузией детям, весом до 45 кг в дозе 5 мкг/м²/сут до 8-го дня, затем 15 мкг/м²/сут до 28-го дня. Детям с весом больше 45кг – 9 мкг/сут и 28 мкг/сут соответственно.

- Пациентам 1-18 лет для лечения CD19-положительного, отрицательного по филадельфийской хромосоме рецидивирующего или рефрактерного ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов (после, по крайней мере, двух линий предшествующей терапии или после перенесенной аллогенной трансплантации гематopoэтических стволовых клеток) **рекомендуется** применение блинатумомаба** в монотерапии [87].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: для рефрактерных и рецидивирующих пациентов из группы высокого риска, достижение полной ремиссии с последующим проведением ТГСК (в том числе повторно) является жизнеспасующим лечением. Результаты открытого многоцентрового исследования продемонстрировали высокую эффективность применения блинатумомаба у данной категории больных. У 39% пациентов был получен полный ответ на терапию, из которых более половины достигли полной клинико-гематологической ремиссии с МОБ-негативным статусом, что в последующем позволило выполнить ТГСК.

Блинтамомаб** назначается круглосуточной непрерывной инфузией детям, весом до 45 кг в дозе 5 мкг/м²/сут до 8-го дня, затем 15 мкг/м²/сут до 28-го дня. Детям с весом больше 45 кг – 9 мкг/сут и 28 мкг/сут соответственно.

3.1.2 Сопроводительная терапия

Для адекватного выполнения терапевтического протокола необходимо строгое соблюдение принципов сопроводительной терапии, которые подробно описаны в каждом терапевтическом протоколе и зависят от применяемой ХТ. Однако существуют «общие» рекомендации, которые включают в себя следующее [20]:

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ на период интенсивной терапии **рекомендуется** установка центрального венозного катетера [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Наличие центрального венозного катетера, обеспечивающего возможность мониторинга центрального венозного давления, частых заборов крови и высокую скорость введения жидкостей является абсолютно необходимым на начальных этапах терапии и у пациентов высокого риска (группы E или T-HR при стратификации по протоколу ALL-MB 2015 или группа высокого риска по протоколу ALL IC-BFM 2002 – см. приложение A3), получающих интенсивную высокодозную ХТ.

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ в первые 7 дней терапии настоятельно **рекомендуется** проведение терапевтических мероприятий, направленных на профилактику синдрома лизиса опухоли (СОЛ), в соответствии с руководством по сопроводительной терапии и контролю инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях [20,89,90].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: СОЛ – это комплекс метаболических расстройств в результате массивного распада опухолевых клеток и высвобождения в плазму и периферические ткани внутриклеточного содержимого и метаболитов. В основе патофизиологии и клинической картины СОЛ лежат нарушения метаболизма и экскреции калия, кальция, фосфатов и мочевой кислоты. Наиболее часто СОЛ развивается в течение первых 4 дней после начала ПХТ, однако описаны случаи и более позднего, до 7-го дня, дебюта синдрома. Степень риска развития СОЛ зависит от инициальной массы опухоли, состояния пациента на момент начала ХТ и индивидуальных особенностей метаболизма.

К важнейшим мерам профилактики СОЛ относятся адекватная гидратация, защелачивание мочи, предупреждение и коррекция гиперурикемии, а также борьба с электролитными нарушениями. Стандартной нагрузкой является 3000 мл/м² жидкости, а у детей весом менее 10 кг – 200 мл/кг жидкости в сутки. Базисный раствор для инфузии состоит из 5% декстрозы** и 0,9% натрия хлорида** в соотношении 1:1. Инициальная инфузия – без калия. Однако в дальнейшем должна проводиться коррекция электролитов в соответствии с

данными биохимических анализов. Главным мероприятием является инициирование и поддержание высокого диуреза – 100–250 мл/м²/ч.

Учитывая более низкую растворимость мочевой кислоты в кислой среде, необходимо обеспечить поддержание нейтрального или слабощелочного pH мочи: натрия гидрокарбонат** 60 ммоль на литр инфузии добавить к постоянной инфузии указанного выше базисного раствора (или 100–200 ммоль/м²/сут параллельной инфузией) в целях купирования декомпенсированного метаболического ацидоза. Регулирование необходимого объема натрия гидрокарбоната** соответственно pH мочи.

Всем пациентам в первые дни терапии (5–8 дней) показано назначение аллопуринола** в дозе 10 мг/кг/сут в 2–3 приема (max – 500 мг/сут).

При наличии большой массы лейкоэмических клеток и/или выраженной органомегалии первая доза глюкокортикоидов для профилактики СОЛ должна составлять $\frac{1}{10}$ – $\frac{1}{6}$ от суточной дозы.

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ, получающим химиотерапию, **рекомендуется** универсальная профилактика пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]** на протяжении всего периода лечения в дозировках согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата [20,91–93].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ в случае появления лихорадки или других признаков инфекции независимо от уровня нейтрофилов крови **рекомендуется** немедленное начало эмпирической антибактериальной терапии [20,94].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Лихорадкой у пациента с нейтропенией (нейтрофилы < 500/мкл) считается однократное повышение базальной температуры тела > 38,5°C или несколько подъемов (3–4 раза в сутки) до 38°C. Принимая во внимание высокий риск фатального исхода у пациента с инфекцией, лихорадку у такого пациента с нейтропенией, развившую в ходе миелосупрессивной ПХТ, следует расценивать как наличие инфекции, что требует немедленного начала эмпирической антибактериальной терапии и проведения обследования с целью уточнения характера инфекции.

При выборе стартовой комбинации антибиотиков необходимо учитывать результаты повторных бактериологических исследований в данной медицинской организации у других пациентов; длительность текущей нейтропении, предшествующий курс ХТ; инфекционный анамнез пациента, предшествующие курсы антибиотиков и их эффективность; наличие клинической симптоматики.

Эффективность стартовой антибактериальной терапии положено оценивать через 24–36 часов для того, чтобы судить о её достаточности, однако всегда необходим повторный с

интервалами 8–12 часов детальный осмотр такого пациента с оценкой стабильности гемодинамики и степени интоксикации, появления новых инфекционных очагов.

У пациентов с нейтропенией в случае эффективности антибактериальной терапии (отсутствие лихорадки и других признаков инфекции) она продолжается до разрешения нейтропении.

- У пациентов младше 18 лет с ОЛЛ одновременное применение итраконазола или вориконазола и винкристина вследствие резкого усиления токсичности последнего **не рекомендуется** [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ назначение рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека (Г-КСФ) **рекомендуется** только в случаях развития тяжелых жизнеугрожающих инфекций [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Имеющиеся на сегодня данные международных исследований об эффективности и безопасности применения Г-КСФ достаточно разнородны [95,96]. Поэтому использование Г-КСФ рекомендуется только в случае развития тяжелых, жизнеугрожающих инфекций на фоне аплазии кроветворения с целью стимуляции гемопоэза. Использование Г-КСФ с целью стимуляции гемопоэза для укорочения периода аплазии вне эпизодов тяжелых инфекций не рекомендуется.

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ при снижении гемоглобина ниже 70 г/л и гематокрите менее 0,3 или развитии клинических симптомов анемического синдрома (сонливость, тахикардия, одышка) **рекомендуется** пациентам трансфузия эритроцитарной массы [20,21].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: доза переливаемой эритроцитарной массы – 10 мл/кг. При развитии пневмонии и дыхательной недостаточности эритроцитарная масса переливается при снижении уровня гемоглобина ниже 100 г/л

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ при снижении уровня тромбоцитов ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ либо при более высоких показателях тромбоцитов при наличии геморрагического синдрома или инфекции **рекомендуется** трансфузия тромбоконцентрата [20,21].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: количество переливаемых тромбоцитов составляет 1 доза на 10 кг веса (4–6 доз на $1,5 \text{ м}^2$ площади поверхности тела), при этом в 1 дозе тромбомассы должно содержаться $0,5\text{--}0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов. При необходимости выполнения инвазивных манипуляций тромбомасса переливается в случае, если тромбоцитов менее 40 000–50 000 тыс/

мкл. В настоящее время правилом является использование тромбоцитов, полученных от одного донора путём афереза на специальных приборах сепараторах.

3.2 Иное лечение

- Проведение краниальной лучевой терапии **рекомендуется** пациентам младше 18 лет с ОЛЛ в случае следующих случаях (в зависимости от выбранного протокола лечения) [1,2,97–99,3,4,15,41–43,54,56]:
 - пациентам, получающим лечение по протоколу ALL-MB 2015:
 - всем пациентам с инициальным поражением ЦНС (8 Гр для пациентов до 3 лет, 12 Гр для пациентов ³3 лет – 12 Гр)
 - пациентам группы В старше 15 лет (12 Гр)
 - пациентам групп D и F старше 3 лет (12 Гр)
 - пациентам, получающим лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002
 - пациентам группы стандартного и промежуточного риска – только при Т-ОЛЛ (12 Гр)
 - всем пациентам группы высокого риска (12 Гр).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Краниальное облучение имеет непосредственные и отдаленные побочные эффекты, поэтому в современных протоколах оно используется только для небольшой четко выделенной подгруппы пациентов промежуточного/высокого риска (в зависимости от рекомендаций выбранного терапевтического протокола).

Большое значение имеет охватывание площадью облучения всего мозгового черепа и обязательно трех верхних сегментов шейного отдела позвоночника. Особое внимание следует обратить на то, чтобы были охвачены ретроорбитальные области, основание черепа, а также глубоко лежащие участки в области средней черепной ямки. Ежедневная доза должна составлять в первый день 1 Гр, в последующие – 1,7 Гр. Облучать следует 5 дней в неделю до достижения соответствующей общей дозы. Общая продолжительность облучения зависит от индивидуально получаемых лучевых доз. Краниальное облучение должно выполняться на линейном ускорителе.

В период облучения проводится 2 интратекальных введения препаратов (метотрексат**, цитарабин**, кортикостероиды) – 1 раз в неделю, а также назначается меркаптопурин** 50 мг/м² в день внутрь ежедневно на протяжении всего периода краниального облучения. Доза меркаптопурина** корректируется в зависимости от лейкоцитов крови.

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ высокого риска (группы E или T-HR при стратификации по протоколу ALL-MB 2015 или группа высокого риска по протоколу ALL IC-BFM 2002 – см. приложение A3) в первой ремиссии, а также всем пациентам, не достигшим ремиссии или

рецидивировавшим после проведения индукционной терапии, **рекомендуется** проведение ТГСК [1,2,43,3–6,15,16,31,32].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *В зависимости от наличия показаний, совместимого донора и достижения CR пациентам группы высокого риска проводится ТГСК в максимально ранние сроки.*

Проведение ТГСК показано всем пациентам в группе высокого риска в 1-ой ремиссии и пациентам с рецидивами ОЛЛ (за исключением пациентов с поздними изолированными экстрамедуллярными рецидивами) при условии обнаружения родственного полностью совместимого донора (HLA-типирование высокого разрешения). Поэтому всем пациентам HLA-типирование и инициация поиска донора должны проводиться сразу после стратификации пациентов в группу высокого риска.

Пациентам, не достигшим ремиссии после проведения индукционной терапии, обязательно показана аллогенная ТГСК любого типа (в зависимости от доступности доноров и от технических возможностей).

4. Реабилитация

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ рекомендуется проведение комплексной реабилитации [100,101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Процесс реабилитации детей с ОЛЛ для осуществления комплексности должен проводиться с первого дня заболевания ребенка с учетом специфики текущего периода.*

Задачами госпитального этапа являются выявление сопутствующих заболеваний и осложнений, лечение основного заболевания, комплексная медицинская и психологическая реабилитация, профилактика осложнений специфической терапии. В связи с особенностями психологического статуса больного ребенка, нарушением коммуникативных функций на фоне дефицита общения со здоровыми сверстниками, педагогической запущенностью, деформацией детско-родительских отношений в сторону гиперопеки, психолого-педагогическая реабилитация является важнейшим компонентом комплексной реабилитации на данном этапе. На этом этапе реабилитации также решаются и такие, весьма важные для достижения конечной цели реабилитации задачи, как предупреждение возможных нарушений роста и развития ребенка в связи с заболеванием и ограничением двигательной активности, предупреждение двигательных расстройств.

Пациент передается врачу-педиатру (врачу-гематологу) по месту жительства при наличии полной ремиссии перед началом поддерживающей терапии. Поддерживающую терапию пациент получает по месту жительства. Врач-педиатр (врач-гематолог) по месту жительства руководствуется рекомендациями, данными специалистами медицинской организации, проводившего лечение. На этом этапе проводится также медикаментозная, физическая и психологическая реабилитация, восстановление функционального состояния систем пациентов, а также адаптация к условиям и нагрузкам амбулаторного режима, восстановление психологического статуса пациента, восстановление способности к обучению/трудоспособности.

Диспансерное наблюдение осуществляется участковыми врачами-педиатрами и врачами-гематологами в тесной взаимосвязи с другими специалистами (по показаниям). Комплексная реабилитации является неотъемлемым компонентом диспансерного наблюдения – психопрофилактика, выявление отдаленных последствий терапии и сопутствующих заболеваний, медикаментозная, психологическая, физическая реабилитация, социально-правовая реабилитация: обучение, профориентация, семейное консультирование.

5. Профилактика

Специфических профилактических мероприятий в отношении пациентов с ОЛЛ не разработано.

- **Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ рекомендуется** проведение диспансерного наблюдения у врача-гематолога/врача-педиатра [1–4],85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Пациент передается врачу-педиатру (врачу-гематологу) по месту жительства при наличии полной ремиссии перед началом поддерживающей терапии. Поддерживающую терапию пациент получает по месту жительства. Врач-педиатр (врач-гематолог) по месту жительства руководствуется рекомендациями, данными специалистами учреждения, проводившего лечение. Дальнейшее диспансерное наблюдение осуществляется участковыми врачами-педиатрами и гематологами в тесной взаимосвязи с другими специалистами (по показаниям).*

Основным компонентом диспансерного наблюдения должно быть своевременное обнаружение прогрессирования заболевания, развития опухоли другой локализации.

Периодичность лабораторных и инструментальных исследований, осмотров специалистов:

1. *Общий клинический анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарной формулы) проводится 1 раз в неделю до окончания поддерживающей терапии. После окончания поддерживающей терапии – 1 раз в месяц.*
2. *Анализ крови биохимический общетерапевтический, включающий все позиции, определяемые при диагностике, до окончания поддерживающей терапии проводится 1 раз в 3 месяца. После окончания поддерживающей терапии – 1 раз в 6 месяцев.*
3. *Пункции костного мозга и спинномозговая пункция проводятся только в случае появления подозрения на развитие рецидива заболевания.*
4. *УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства до окончания поддерживающей терапии проводятся 1 раз в 3 месяца. После окончания поддерживающей терапии – 1 раз в 6 месяцев.*
5. *Врач-гематолог, проводивший лечение, после начала поддерживающей терапии и передачи пациента врачу-педиатру (врачу-гематологу) по месту жительства осматривает пациента 1 раз в 3 месяца до окончания поддерживающей терапии, 1 раз в 6 месяцев после окончания поддерживающей терапии и при подозрении на развитие рецидива заболевания.*
6. *При передаче пациента врачу-педиатру (врачу-гематологу) по месту жительства необходимости в плановом осмотре специалистами смежных специальностей нет. В случае наличия у пациента патологии какой-либо системы органов, возникшей в процессе терапии и потребовавшей вмешательства смежных специалистов, периодичность контрольных осмотров устанавливается индивидуально и определяется самим смежным специалистом.*

Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» организуется и оказывается:

- в соответствии с порядком оказания медицинской помощи населению по профилю «Гематология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012г. №930н;
- на основании настоящих клинических рекомендаций;
- с учетом стандартов педиатрической медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- иных нормативно – правовых документов по профилю, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями.

Первичная медико-санитарная помощь включает в себя мероприятия по профилактике, диагностике, лечению заболеваний крови, кроветворных органов, злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, медицинской реабилитации и формированию здорового образа жизни.

При подозрении у пациента ОЛЛ врач-педиатр участковый, врач общей практики (семейный врач) или иные врачи-специалисты в сроки, установленные законодательством, направляют пациента на консультацию в медицинскую организацию (гематологический кабинет, клинικο-диагностическое отделение гематологии) для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи, в которой проводятся основные диагностические мероприятия с целью уточнения и верификации диагноза, в том числе, с использованием специализированных манипуляций (пункция костного мозга, трепанобиопсия костного мозга).

В случае невозможности проведения диагностических исследований пациент направляется в иную медицинскую организацию, которая оказывает профильную медицинскую помощь пациентам с гематологическими заболеваниями для установления диагноза и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-гематологами и иными врачами - специалистами в условиях стационара круглосуточного пребывания и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию, которая оказывается медицинскими организациями, имеющими необходимую материально-техническую базу, наличие высококвалифицированных специалистов и лицензию на осуществление медицинской деятельности.

На данном уровне оказания медицинской помощи пациентам с ОЛЛ, тактика обследования и лечения, а также определение целесообразности госпитализации устанавливается врачами-

гематологами с привлечением, в случае необходимости, иных врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается всеми участниками и вносится в медицинскую документацию пациента.

При выявлении или подозрении на ОЛЛ в ходе оказания скорой медицинской помощи пациента направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с гематологическими/онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Показания для госпитализации в стационар (планово):

1. Первично при подозрении на злокачественное заболевание крови для проведения диагностического этапа
2. Необходимость проведения очередного этапа терапии (кроме поддерживающей терапии)

Показания для госпитализации в стационар (экстренно):

1. Любое ухудшение состояния пациента, развитие осложнений, требующих проведения экстренной терапии в условиях стационара
2. Подозрение на рецидив заболевания/развитие второй опухоли

Показания к выписке пациента из медицинской организации

1. Окончание этапа терапии при условии отсутствия инфекционных и токсических осложнений, системных нарушений, требующих терапии в условиях стационара
2. Окончание интенсивной терапии при сохранении клинико-гематологической ремиссии
3. В случае признания пациента инкурабельным, для дальнейшего оказания паллиативной медицинской помощи в медицинской организации по месту жительства.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Вакцинация пациентов с ОЛЛ [85]:

1. В период лечения вакцинация не проводится (исключение составляет вакцинация против гепатита В, которую можно проводить на фоне терапии по специальной схеме для иммунокомпрометированных пациентов).
2. После окончания поддерживающей терапии при условии наличия полной ремиссии вакцинацию можно проводить в полном объеме, исключив живые вакцины.

Возможность пребывания в организованном коллективе:

1. Не желательна на период проведения интенсивной терапии.
2. Ограничена эпидемиологической ситуацией и клинико-лабораторным статусом пациента в период проведения поддерживающей терапии.
3. Не ограничена после окончания поддерживающей терапии.

Возможность нагрузок и занятий спортом:

1. Физические нагрузки не желательны в период проведения интенсивной терапии.
2. Ограничены клинико-лабораторным статусом пациента в период проведения поддерживающей терапии.
3. После окончания поддерживающей терапии ограничены только развившейся в период лечения патологией опорно-двигательного аппарата или тяжелыми сопутствующими заболеваниями. При их отсутствии не ограничены.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Пациенту младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а с верифицированным ОЛЛ при первичном приеме, на 8 день индукционной терапии и далее во время проведения ХТ выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула)	C	5
2.	Пациенту младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также с верифицированным ОЛЛ на этапе индукции (на 15-й день терапии и по окончании индукции) выполнено получение цитологического препарата КМ путем пункции с последующим цитологическим исследованием мазка КМ (миелограмма)	C	5
3.	Пациенту младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ выполнено цитохимическое исследование препарата КМ	C	5
4.	Пациенту младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ выполнено иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в КМ	C	5
5.	Пациенту младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ выполнено цитогенетическое исследование (кариотип) и молекулярно-генетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом аспирата КМ	C	5
6.	Пациенту моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также с верифицированным ОЛЛ в диагностический период и в процессе терапии выполнены спинномозговая пункция с последующим исследованием уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза) и цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости	C	5
7.	Пациенту моложе 18 лет с верифицированным диагнозом ОЛЛ назначено лечение по одному из следующих терапевтических протоколов, протоколы группы Москва-Берлин (ALL-MB-2008 или ALL-MB-2015) либо протоколы группы BFM (ALL-BFM-95 или ALL-BFM-2000)	C	5
8.	Пациенту моложе 18 лет с верифицированным диагнозом ОЛЛ выполнена профилактика или лечение нейтролейкемии	A	1
9.	Пациенту младше 18 лет с верифицированным диагнозом ОЛЛ назначена поддерживающая терапия антиметаболитами	A	1
10.	Пациенту младше 18 лет с Ph ⁺ -ОЛЛ (ОЛЛ с наличием филадельфийской хромосомы – t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1) к стандартной терапии добавлены ИТК	B	2
11.	Пациентам младше 18 лет с верифицированным диагнозом ОЛЛ на период интенсивной терапии установлен центрального венозного катетера	C	5
12.	Пациенту младше 18 лет с верифицированным диагнозом ОЛЛ в первые дни (недели) терапии проводятся терапевтические мероприятия, направленные на профилактику СОЛ	C	5

Список литературы

1. Pui C.-H. Treatment of acute leukemias. New directions for clinical research. New Jersey, Humana Press Inc., 2003.
2. Rabin K.R., Gramatges M.M., Margolin J.F. Acute lymphoblastic leukemia // Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th ed. 2015. P. 463–497.
3. Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз. // Практическое руководство по детским болезням. Под ред. Коколиной В.Ф., Румянцева А.Г., Том IV – Гематология/онкология детского возраста. Под ред. А.Г.Румянцева, Е.В.Самочатовой. М, Медпрактика-М. 2004. P. 518–537.
4. Карачунский А.И., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз // Педиатрия: национальное руководство в 2 т. М, ГЭОТАР-Медиа. 2009. P. 944–955.
5. Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukemia in children // New England Journal of Medicine. Massachussetts Medical Society, 2015. Vol. 373, № 16. P. 1541–1552.
6. Cooper S.L., Brown P.A. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia // Pediatric Clinics of North America. W.B. Saunders, 2015. Vol. 62, № 1. P. 61–73.
7. Heerema-McKenney A., Cleary M., Arber D. Pathology and molecular diagnosis of leukemias and lymphomas // Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins. 2015. P. 113–130.
8. Wenzinger C., Williams E., Gru A.A. Updates in the pathology of precursor lymphoid neoplasms // The revised Fourth edition of the WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Curr Hematol Malig Rep. 2018. P. 275–288.
9. Wang S., He G. 2016 Revision to the WHO classification of acute lymphoblastic leukemia // J. Transl. Intern. Med. Walter de Gruyter GmbH, 2017. Vol. 4, № 4. P. 147–149.
10. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p.
11. Bene M.C. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). // Leukemia. 1995. Vol. 9, № 10. P. 1783–1786.
12. Coustan-Smith E. et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia // Lancet Oncol. 2009. Vol. 10, № 2. P. 147–156.
13. Новикова И.А. et al. Стандарт российско-белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей // Онкогематология. 2018. Vol. 13(1). P. 73–82.

14. Dworzak M.N. et al. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia // Cytom. Part B - Clin. Cytom. John Wiley and Sons Inc., 2018. Vol. 94, № 1. P. 82–93.
15. Литвинов Д.В. et al. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы // Доктор.Ру. 2015. Vol. 10(111). P. 30–37.
16. Pui C.H. Toward a total cure for acute lymphoblastic leukemia // Journal of Clinical Oncology. 2009. Vol. 27, № 31. P. 5121–5123.
17. Vrooman L.M., Silverman L.B. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Update on prognostic factors // Current Opinion in Pediatrics. 2009. Vol. 21, № 1. P. 1–8.
18. Hunger S.P. et al. The thirteenth international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report: La Jolla, CA, USA, December 7-9, 2011 // Pediatr. Blood Cancer. 2013. Vol. 60, № 2. P. 344–348.
19. Bürger B. et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: Significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21, № 2. P. 184–188.
20. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. 2009. 448 p.
21. Nellis M.E., Goel R., Karam O. Transfusion Management in Pediatric Oncology Patients // Hematology/Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders, 2019. Vol. 33, № 5. P. 903–913.
22. Schultz K.R. et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: A combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG) // Blood. 2007. Vol. 109, № 3. P. 926–935.
23. Gaynon P.S. et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. // Cancer. 1997. Vol. 80, № 9. P. 1717–1726.
24. Gao J., Liu W.J. Prognostic value of the response to prednisone for children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2018. Vol. 22, № 22. P. 7858–7866.
25. Soverini S., Bassan R., Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: Recent advances and remaining challenges // Journal of Hematology and Oncology. BioMed Central Ltd., 2019. Vol. 12, № 1. P. 1–14.
26. Pérez-Losada J., Gutiérrez-Cianca N., Sánchez-García I. Philadelphia-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia is initiated in an uncommitted progenitor cell // Leukemia and Lymphoma. Harwood Academic Publishers GmbH, 2001. Vol. 42, № 4. P. 569–576.

27. Wu J. et al. [Identification of gene rearrangements in childhood leukemia by using a multiplex polymerase chain reaction-microarray approach]. // Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi. 2009. Vol. 17, № 4. P. 908–912.
28. Borowitz M.J. et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: A Children's Oncology Group study // Blood. 2008. Vol. 111, № 12. P. 5477–5485.
29. Conter V. et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Results in 3184 patients of the AIEOP-BFMALL 2000 study // Blood. 2010. Vol. 115, № 16. P. 3206–3214.
30. Schrappe M. et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: Results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study // Blood. 2011. Vol. 118, № 8. P. 2077–2084.
31. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей // Педиатрия. 2016. Vol. 95(4). P. 11–22.
32. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России // Педиатрия. 2009. Vol. 87(4). P. 19–28.
33. Sramkova L. et al. Detectable minimal residual disease before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts extremely poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia // Pediatr. Blood Cancer. 2007. Vol. 48, № 1. P. 93–100.
34. Shen Z. et al. Influence of pre-transplant minimal residual disease on prognosis after Allo-SCT for patients with acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis // BMC Cancer. 2018. Vol. 18, № 1. P. 755.
35. Sanchez-Garcia J. et al. Quantification of minimal residual disease levels by flow cytometry at time of transplant predicts outcome after myeloablative allogeneic transplantation in ALL // Bone Marrow Transplant. 2013. Vol. 48, № 3. P. 396–402.
36. McCarville M.B. Malignant pulmonary and mediastinal tumors in children: Differential diagnoses // Cancer Imaging. BioMed Central, 2010. Vol. 10, № SPEC. ISS. A. P. S35.
37. Balduzzi A. et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: Comparison by genetic randomisation in an international prospective study // Lancet. 2005. Vol. 366, № 9486. P. 635–642.
38. Schrauder A. et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from ALL-BFM 90 and 95 // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24, № 36. P. 5742–5749.

39. Ribera J.M. et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 trial // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25, № 1. P. 16–24.
40. Duval M. et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28, № 23. P. 3730–3738.
41. Румянцева Ю.В. et al. Профилактика нейрорлейкемии у детей с острым лимфобластным лейкозом: стратегия Москва-Берлин // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2009. Vol. 8 (2). P. 5–14.
42. Pui C.H. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. // Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2006. P. 142–146.
43. Pui C.H., Evans W.E. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia // Semin. Hematol. 2013. Vol. 50, № 3. P. 185–196.
44. Карачунский А.И. et al. ALL-MB 2015. Протокол кооперативной группы Москва-Берлин по исследованию острого лимфобластного лейкоза у детей. Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. Версия 10.10.2015 [Electronic resource]. 2015. P. 244. URL: <http://www.fnkc.ru/docs/ALLMB2015.pdf>.
45. Sary J. et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002 // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 3. P. 174–184.
46. Karachunskiy A. et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia // Leukemia. Nature Publishing Group, 2008. Vol. 22, № 6. P. 1144–1153.
47. Румянцева Ю.В. et al. Эффективность протокола ALL-MB-2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом // Терапевтический архив. 2010. Vol. 7. P. 11–20.
48. Möricke A. et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000 // Leukemia. 2010. Vol. 24, № 2. P. 265–284.
49. Фукс О.Ю. et al. Ранний ответ на терапию при использовании ПЭГ-аспарагиназы в циторедуктивной фазе лечения острого лимфобластного лейкоза // Гематология и трансфузиология. 2007. Vol. 52(6). P. 22–26.
50. Kumar K. et al. L-asparaginase: An effective agent in the treatment of acute lymphoblastic leukemia // Leukemia and Lymphoma. Informa Healthcare, 2014. Vol. 55, № 2. P. 256–262.

51. Schrappe M. et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2012. Vol. 366, № 15. P. 1371–1381.
52. Richards S. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. [Review][Erratum appears in *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Oct;60(10):1729 Note: Attarbarschi, A [corrected to Atta // *Pediatr. Blood Cancer*. Vol. 60, № 2. P. 185–195.
53. Pui C.-H., Howard S.C. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia // *Lancet Oncol*. 2008. Vol. 9, № 3. P. 257–268.
54. Pui C.H. et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2009. Vol. 360, № 26. P. 2730–2741.
55. Джаныбекова И.А. Интратекальная терапия при острой лимфобластной лейкемии и нейрорлейкемии у детей // Научные результаты биомедицинских исследований. 2017. Vol. 3, № 3. P. 18–30.
56. Pui C.-H. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. // *J. Clin. Oncol*. 2003. Vol. 21, № 2. P. 179–181.
57. Leoni V., Biondi A. Tyrosine kinase inhibitors in BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia // *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation, 2015. Vol. 100, № 3. P. 295.
58. Bernt K.M., Hunger S.P. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Frontiers in Oncology*. Frontiers Research Foundation, 2014. Vol. 4 MAR.
59. Schultz K.R., Bowman W.P., Aledo A. Continuous dosing Imatinib with intensive chemotherapy gives equivalent outcomes to allogeneic BMT for Philadelphia chromosome-positive (Ph⁺) acute lymphoblastic leukemia (ALL) with longer term follow up: Updated Results of Children's Oncology Group (COG) // *Pediatr. Blood Cancer*. 2010. Vol. 54. P. 788.
60. Schultz K.R. et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's oncology group study AALL0031 // *Leukemia*. Nature Publishing Group, 2014. Vol. 28, № 7. P. 1467–1471.
61. Short N.J. et al. Which tyrosine kinase inhibitor should we use to treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia? // *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. Bailliere Tindall Ltd, 2017. Vol. 30, № 3. P. 193–200.
62. Biondi A. et al. Imatinib treatment of paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL2010): a prospective, intergroup, open-label, single-arm clinical trial // *Lancet Haematol*. Elsevier Ltd, 2018. Vol. 5, № 12. P. e641–e652.
63. Shen S. et al. Effect of Dasatinib vs Imatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial // *JAMA*

64. Hijiya N. et al. Pharmacokinetics of nilotinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome–positive chronic myeloid leukemia or acute lymphoblastic leukemia // Clin. Cancer Res. American Association for Cancer Research Inc., 2020. Vol. 26, № 4. P. 812–820.
65. Porkka K. et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system philadelphia chromosome positive leukemia // Blood. American Society of Hematology, 2008. Vol. 112, № 4. P. 1005–1012.
66. Chiaretti S., Messina M., Foà R. BCR/ABL1–like acute lymphoblastic leukemia: How to diagnose and treat? // Cancer. John Wiley and Sons Inc., 2019. Vol. 125, № 2. P. 194–204.
67. Khan M., Siddiqi R., Tran T.H. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia: A review of the genetic basis, clinical features, and therapeutic options // Seminars in Hematology. W.B. Saunders, 2018. Vol. 55, № 4. P. 235–241.
68. Roberts K.G. Why and how to treat Ph-like ALL? // Best Practice and Research: Clinical Haematology. Bailliere Tindall Ltd, 2018. Vol. 31, № 4. P. 351–356.
69. Kotb A. et al. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: diagnostic dilemma and management perspectives // Experimental Hematology. Elsevier Inc., 2018. Vol. 67. P. 1–9.
70. Pui C.H. et al. Philadelphia Chromosome–like Acute Lymphoblastic Leukemia // Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. Elsevier Inc., 2017. Vol. 17, № 8. P. 464–470.
71. Ding Y.Y. et al. Clinical efficacy of ruxolitinib and chemotherapy in a child with philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia with GOLGA5-JAK2 fusion and induction failure // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2018. Vol. 103, № 9. P. e427–e431.
72. Richards S. et al. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children // Lancet. 1996. Vol. 347. P. 1783–1788.
73. Schmiegelow K. et al. Mercaptopurine/methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: Clinical facts and fiction // Journal of Pediatric Hematology/Oncology. Lippincott Williams and Wilkins, 2014. Vol. 36, № 7. P. 503–517.
74. Yetgin S. et al. Systematic review of the addition of vincristine plus steroid pulses in maintenance treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia - an individual patient data meta-analysis involving 5659 children // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2010. Vol. 149, № 5. P. 722–733.
75. Nagatoshi Y. et al. Randomized trial to compare LSA2L2-type maintenance therapy to daily 6-mercaptopurine and weekly methotrexate with vincristine and dexamethasone pulse for children with acute lymphoblastic leukemia // Pediatr. Blood Cancer. 2010. Vol. 55, № 2. P. 239–247.

76. Shukla N. et al. Phase II trial of clofarabine with topotecan, vinorelbine, and thiotepe in pediatric patients with relapsed or refractory acute leukemia // *Pediatr. Blood Cancer*. 2014. Vol. 61, № 3. P. 431–435.
77. Miano M. et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients // *Leuk. Lymphoma*. 2012. Vol. 53, № 9. P. 1693–1698.
78. Gossai N. et al. A clofarabine-based bridging regimen in patients with relapsed ALL and persistent minimal residual disease (MRD) // *Bone Marrow Transplant*. 2014. Vol. 49, № 3. P. 440–442.
79. Liu A.P. et al. Refractory acute lymphoblastic leukemia in Chinese children: bridging to stem cell transplantation with clofarabine, cyclophosphamide and etoposide // *Ann Hematol*. 2016. Vol. 95(3). P. 501–507.
80. Patrick K., Vora A. Update on biology and treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia // *Current Opinion in Pediatrics*. Lippincott Williams and Wilkins, 2015. Vol. 27, № 1. P. 44–49.
81. Winter S.S. et al. Safe integration of nelarabine into intensive chemotherapy in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology group Study AALL0434 // *Pediatr. Blood Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 2015. Vol. 62, № 7. P. 1176–1183.
82. Hefazi M., Litzow M.R. Recent Advances in the Biology and Treatment of T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia // *Current Hematologic Malignancy Reports*. Current Science Inc., 2018. Vol. 13, № 4. P. 265–274.
83. Zwaan C.M. et al. Safety and efficacy of nelarabine in children and young adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study // *Br. J. Haematol*. 2017. Vol. 179, № 2. P. 284–293.
84. Dunsmore K.P. et al. Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group // *J. Clin. Oncol*. 2012. Vol. 30, № 22. P. 2753–2759.
85. Ribera J.M. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager blinatumomab and the potential to improve leukemia-free survival in B-cell acute lymphoblastic leukemia // *Expert Review of Hematology*. Taylor and Francis Ltd, 2017. Vol. 10, № 12. P. 1057–1067.
86. Algeri M. et al. Current and future role of bispecific T-cell engagers in pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Expert Review of Hematology*. Taylor and Francis Ltd, 2018. Vol. 11, № 12. P. 945–956.
87. Von Stackelberg A. et al. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Oncol*. American Society of Clinical Oncology, 2016. Vol. 34, № 36. P. 4381–4389.

88. Yu J., Wang W., Huang H. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: a systemic review and meta-analysis // Hematology. NLM (Medline), 2019. Vol. 24, № 1. P. 199–207.
89. Coiffier B. et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review // Journal of Clinical Oncology. 2008. Vol. 26, № 16. P. 2767–2778.
90. Cairo M.S. et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus // Br. J. Haematol. 2010. Vol. 149, № 4. P. 578–586.
91. Agrawal A.K., Chang P.P., Feusner J. Twice weekly pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2011. Vol. 33, № 1.
92. Schröder H. et al. Antibacterial prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole during induction treatment for acute lymphoblastic leukemia // Dan. Med. Bull. 2001. Vol. 48, № 4. P. 275–277.
93. Stern A. et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients // Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2014. Vol. 2014, № 10. P. CD005590.
94. Lehrnbecher T. et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 2017. Vol. 35, № 18. P. 2082–2094.
95. Pui C.H. et al. Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 336, № 25. P. 1781–1787.
96. Kaya Z., Belen F.B., Akyürek N. Granulocyte Colony Stimulating Factor Induced Sweet's Syndrome Following Autologous Transplantation in a Child with Relapsed Acute Myeloblastic Leukemia // Indian J. Hematol. Blood Transfus. Springer India, 2014. Vol. 30, № Suppl 1. P. 376–378.
97. Hill F.G.H. et al. Successful treatment without cranial radiotherapy of children receiving intensified chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: Results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI (ISRC TN 16757172) // Br. J. Haematol. 2004. Vol. 124, № 1. P. 33–46.
98. Kelly M.J. et al. Cranial radiation for pediatric T-lineage acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis // American Journal of Hematology. Wiley-Liss Inc., 2014. Vol. 89, № 10. P. 992–997.
99. Vora A. et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy // J. Clin. Oncol. American Society of

Clinical Oncology, 2016. Vol. 34, № 9. P. 919–926.

100. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.

101. European Physical and Rehabilitation Medicine Bodies Alliance. White book on physical and rehabilitation medicine in Europe (3th Edition): Chaper 1: Definition an concepts of PRM // Eur. J. Phys. Rehabil. Med. 2018. Vol. 54, № 2. P. 156–165.

102. Angle-Zahn A. Methotrexate for Use in Pediatric Populations // Second Meeting of the Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. 2008. P. 12.

103. Fleischer G. Sodium methotrexste // Physician Desk Reference : A Concise Drug Guide for Pediatrics. 2007. P. 214–215.

104. Harms D.O. et al. Thioguanine offers no advantage over mercaptopurine in maintenance treatment of childhood ALL: Results of the randomized trial COALL-92 // Blood. 2003. Vol. 102, № 8. P. 2736–2740.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Карачунский А.И.** – д.м.н., профессор, директор института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии п/ф ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» МЗ РФ; член правления Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО).
2. **Румянцев А.Г.** – академик РАН, д.м.н., профессор, Президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии п/ф ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» МЗ РФ; главный внештатный детский специалист гематолог; Президент Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО), член правления Союза педиатров России.
3. **Румянцева Ю.В.** – д.м.н., доцент, зав. отделом исследования лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии п/ф ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» МЗ РФ; член Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО).
4. **Попов А.М.** – к.м.н., зав. лабораторией иммунофенотипирования гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ.
5. **Ольшанская Ю.В.** – к.м.н., зав. лабораторией цитогенетики и молекулярной гентики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ.
6. **Стефанов Д.Н.** – научный сотрудник, зав. научно-организационным отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, член Российского общества онкогематологов

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- 1. Врач-гематологи
- 2. Врачи-онкологи
- 3. Врачи-педиатры
- 4. Врачи клинико-лабораторной диагностики

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

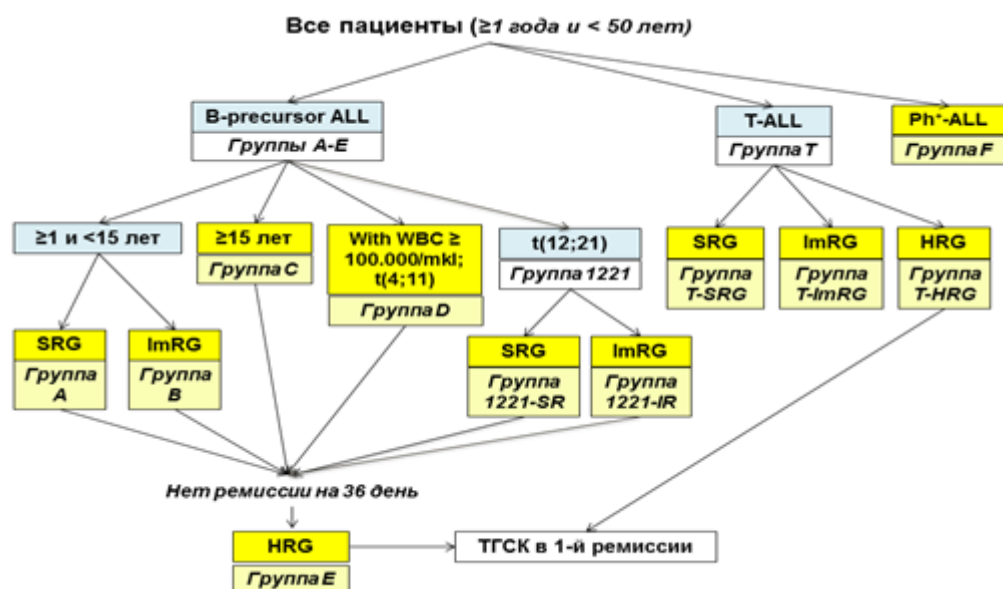
Приложение А3. Связанные документы

Приложение А3.1. Протоколы лечения ОЛЛ у пациентов до 18 лет

А3.1.1. Основные положения и схемы терапии протокола российской исследовательской группы ALL-MB 2015 [44].

В исследовании ALL-MB 2015 вместо понятия «группа риска» используется термин «терапевтическая группа». Терапевтическая группа определяется предварительно перед началом терапии и окончательно определяется после получения результатов генетического исследования. Повторно каждый пациент оценивается на 36 день терапии (для ОЛЛ из В-клеток-предшественников), на 15 и 36 день (для Т-ОЛЛ) и, в случае плохого ответа на лечение, переводится в одну из групп высокого риска.

Протокол для конкретной терапевтической группы должны получать только те пациенты, у которых известны все инициальные данные и проведены все необходимые обследования. Если информация по какому-либо пункту отсутствует (например, не проведено иммунофенотипирование, первичная спинномозговая (люмбальная) пункция и т.д.), пациент не может быть отнесен к определенной терапевтической группе, и терапевтический план для него устанавливается индивидуально руководителем исследования совместно с врачами клиники.



Стратификация на терапевтические группы в исследовании ALL-MB 2015

Критерии стратификации на терапевтические группы

Все пациенты изначально стратифицируются в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток на ОЛЛ из В-клеток-предшественников и Т-ОЛЛ. Пациенты с наличием Ph-позитивного ОЛЛ ($t(9;22)$; *BCR-ABL1*) выделяются в отдельную группу (группа F).

Среди пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественников выделяются:

- **Пациенты с $t(12;21)$** любого возраста и независимо от наличия/отсутствия любых других критериев, выделяются отдельно. В зависимости от наличия или отсутствия дополнительных клинических критериев они делятся на 2 группы: группу «1221-SR» (пациенты «стандартного риска») и группу «1221-IR» (пациенты «промежуточного риска»)

Группа «1221-SR»: инициальное количество лейкоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$ и размеры селезенки <4 см, статус ЦНС I/II. Группа «1221-IR»: инициальное количество лейкоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и/или размеры селезенки ≥ 4 см и/или статус ЦНС III (достаточно одного критерия).

- В **терапевтическую группу D** независимо от возраста выделяются пациенты с инициальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ (группа «D1») и/или наличием $t(4;11)$ независимо от инициального лейкоцитоза (группа «D2»). При этом пациенты с инициальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ и $t(12;21)$ в группу «D1» не включаются.
- Среди остальных пациентов проводится стратификация в зависимости от возраста: **пациенты младше 15 лет** получают терапию в зависимости от наличия или отсутствия дополнительных критериев: группа «А» – пациенты «стандартного риска» и группа «В» – пациенты «промежуточного риска». Группа «А»: инициальное количество лейкоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$ и размеры селезенки <4 см, статус ЦНС I/II. Группа «В»: инициальное количество лейкоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и/или размеры селезенки ≥ 4 см и/или статус ЦНС III (достаточно одного критерия).
- **Пациенты старше 15-ти лет** выделяются в отдельную терапевтическую группу «С».
- Пациенты с ОЛЛ из В-клеток-предшественников всех терапевтических групп («А», «В», «С», «D1», «D2», «1221-SR», «1221-IR») при отсутствии ремиссии на 36 день терапии переводятся в группу высокого риска (группа «Е»).

Пациенты с **Т-ОЛЛ** независимо от возраста разделяются на 3 терапевтические группы (низкого, промежуточного и высокого риска). Стратификация производится на основании экспрессии CD1a и Т-клеточных рецепторов (TCR – T cell receptor) на бластных клетках и ответа на 8, 15 и 36 день терапии. Для каждой группы («Т-LR», «Т-IR», «Т-HR») предусмотрена своя линия терапии.

Группа «Т-LR»: «CD1a+, TCR–» при инициальном лейкоцитозе $<500 \times 10^9/\text{л}$ и при условии хорошего ответа на 8 (<1000 бластных клеток/мкл ПК) и 15 ($<30\%$ в КМ) дни терапии и достижения ремиссии на 36 день терапии. При наличии на 8 день терапии ≥ 1000 бластных клеток в мкл ПК пациенты переводятся в группу Т-IR.

Группа «Т-IR»: «CD1a+, TCR+» или «CD1a–, TCR–» при условии хорошего ответа на 15 день терапии ($<30\%$ в КМ) и достижения ремиссии на 36 день терапии.

Пациенты групп Т-LR и Т-IR при плохом ответе на 15 день ($\geq 30\%$ в КМ) или не достижении ремиссии на 36 день терапии переводятся в группу высокого риска (Т-HR).

Пациенты с вариантом экспрессии «CD1a–, TCR+» изначально относятся к группе Т-HR.

Терапевтические планы

Пациенты групп «А», «В», «1221-SR», «1221-IR» получают индукцию, три консолидации и поддерживающую терапию. Пациенты группы «В» в возрасте 10 лет и старше получают дополнительно краниальное облучение в дозе 12 Гр.

Терапия группы «1221-SR» практически не отличается от таковой в группе «А», а «1221-IR» – от таковой в группе «В». Единственным отличием является то, что никто из пациентов группы «1221» не получает краниальное облучение.

Пациенты группы «С» после индукции получают 6 консолидаций с общим количеством 36 введений аспарагиназы**, но в дозе 5 000 ЕД (таким образом, кумулятивная доза аспарагиназы** соответствует таковой для пациентов промежуточного риска исследований ALL-MB 2002 и ALL-MB 2008), и поддерживающую терапию. Пациенты этой группы при отсутствии инициального поражения ЦНС не облучаются.

Пациенты группы «D1» получают индукцию, три консолидации, краниальное облучение в дозе 12 Гр и поддерживающую терапию. Пациентам этой группы ПЭГ-аспарагиназа вводится на 5-е сутки индукции (а не на 3-и, учитывая, как правило, большую массу опухоли).

Терапия в группе «D2» аналогична таковой в группе «D1», но с дополнительным включением введений #бортезомиба** в реиндукциях.

Пациенты групп «T-LR» и «T-IR» получают индукцию, три консолидации и поддерживающую терапию. Пациенты этих групп при отсутствии инициального поражения ЦНС не облучаются. Пациенты группы «T-IR» получают дополнительную 2-ю фазу индукционной терапии (Protocol 1b).

Пациенты группы «F» получают индукцию, три консолидации, краниальное облучение в дозе 12 Гр и поддерживающую терапию. Начиная с 15 дня индукции, в течение всей терапии (включая поддерживающую) и как минимум еще 3 года после ее окончания, пациенты постоянно получают #иматиниб** в дозе 300 мг/м²/сут, если в процессе мониторингования молекулярного ответа не возникнет необходимости в увеличении дозы иматиниба или в смене препарата на другой ингибитор тирозинкиназы.

Все пациенты групп «А», «В», «С», «1221», «T-LR», «T-IR» при наличии инициального поражения ЦНС (ЦНС III) получают терапию согласно протоколу для соответствующей терапевтической группы с дополнительным проведением краниального облучения в дозе 12 Гр.

Пациенты групп «Е» и «T-HR» (пациенты высокого риска) по окончании индукции получают блоки ПХТ «F1» и «F2». Далее, в зависимости от статуса ремиссии и иммунологической принадлежности бластных клеток (не-Т-ОЛЛ/Т-ОЛЛ), различные блоки интенсивной химиотерапии. В случае рефрактерности к стандартным курсам высокодозной ПХТ в качестве 2-й линии терапии могут применяться неларабин** или клофарабин. В ряде случаев пациентам группы «Е» может быть предложена терапия препаратом блинатумумаб**, представляющим из себя моноклональное биспецифическое антитело анти-CD19. Всем пациентам групп «Е» и «T-HR» (пациенты высокого риска) после достижения ремиссии в рамках химиотерапии высокого

риска в максимально короткие сроки облигатно показана аллогенная ТКМ любого типа (в зависимости от доступности доноров и от технических возможностей). Поэтому всем пациентам этих групп HLA-типирование и инициация поиска HLA-совместимого донора должны проводиться сразу после стратификации пациентов в эту терапевтическую группу.

Схемы терапии

- **Индукция** Дексаметазон** – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов. Дни с 1-го по 28-й. Полная суточная доза достигается постепенно в зависимости от инициальной массы опухоли. С 29 дня терапии начинается снижение дозы дексаметазона: 29-31 дни – 3 мг/м², 32-34 дни – 1,5 мг/м², 35-36 дни – 0,75 мг/м²; далее дексаметазон отменяется полностью.
- Винкристин** – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 8, 15, 22, 29 и 36-ой дни.
- Даунорубицин** – 45 мг/м² в/в кап. на 8 и 22 день терапии. У пациентов групп «А» и «1221-SR» введение на 22-ой день осуществляется только при обнаружении более 10% бластных клеток в костном мозге на 15-ый день лечения.
- #Иматиниб** – пациенты группы «F» с 15 дня индукции в дозе 300 мг/м²/сут per os.
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках в 0/1, 8, 15, 22, 29 и 36-ой дни лечения.

Дозирование препаратов для интратекальной терапии в зависимости от возраста:

Возраст	Метотрексат** (мг)	Цитарабин** (мг)	Преднизолон** (мг)
Менее 1 года	6	20	4
От 1 года до 2 лет	8	30	6
От 2 лет до 3 лет	10	40	8
Старше 3 лет	12	50	10

Консолидация 1

- Меркаптопурин** – 50 мг/м² в день per os ежедневно (7-12 неделя); в группе «T-IR» – 12-17 неделя
- #Метотрексат** – 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (7-12 неделя); в группе «T-IR» – 12-17 неделя

Доза меркаптопурина и метотрексата** корригируется в зависимости от лейкоцитов крови.**

- Аспарагиназа** – внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, (7-12 неделя; в группе «T-IR» – 12-17 неделя); в дозе 5 000 Ед/м² в группах «А», «С», «1221-SR», в дозе 10 000 Ед/м² в группах «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «T-LR», «T-IR»
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках на 7, 9, 11 и 13 неделе; в группе «T-IR» – 12, 14, 16 и 18 неделя

- Дексаметазон** – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 13-14; в группе «T-IR» – 18-19 неделя
- Винкристин** – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 85, 92 день (13, 14 неделя); в группе «T-IR» – на 124, 131 день (18, 19 неделя)
- Даунорубицин** – 30 мг/м² в/в кап. Дважды в группах «B», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «T-LR» – на 44 и 65 дни (недели 7, 10), «T-IR» – на 79 и 93 дни (недели 12, 14); и один раз в группе «C» – на 85 день (13 неделя).
- #Иматиниб** – пациенты группы «F» постоянно в течение всей консолидации получают в дозе 300 мг/м²/сут per os
- #Бортезомиб** – пациенты группы «D2» в дозе 1,3 мг/м² в/в болюсно за 3-5 сек с последующим промыванием катетера физиологическим раствором на 85, 89, 92, 96-й дни (13, 14 неделя).

Консолидация 2

- Меркаптопурин** – 50 мг/м² в день per os ежедневно (15-20 неделя); в группе «T-IR» – 20-25 неделя
- Метотрексат** – 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (15-20 неделя); в группе «T-IR» – 20-25 неделя

Доза меркаптопурина** и метотрексата** корригируется в зависимости от лейкоцитов крови.

- Аспарагиназа** – внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, (15-20 неделя; в группе «T-IR» – 20-25 неделя); в дозе 5 000 Ед/м² в группах «A», «C», «1221-SR», в дозе 10 000 Ед/м² в группах «B», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «T-LR», «T-IR»
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках – однократно на 141 день (21 неделя) в группах «A», «B (те, кому планируется облучение)», «D1», «D2», «F», «1221-SR»; 4 введения в группах «B (не получающие лучевую терапию)», «1221-IR», «C», «T-LR» на 15, 17, 19 и 21 неделе; в группе «T-IR» – на 20, 22, 24 и 26 неделе.
- Дексаметазон** – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 21-22; в группе «T-IR» – 26-27 неделя
- Винкристин** – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 141, 148 день (21, 22 неделя); в группе «T-IR» – на 180, 187 день (26, 27 неделя)
- Даунорубицин** – 30 мг/м² в/в кап. Дважды в группах «B», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «T-LR» – на 98 и 121 день (недели 15, 18), «T-IR» – на 135 и 156 дни (недели 20, 23); и один раз в группе «C» – на 141 день (21 неделя).
- #Иматиниб** – пациенты группы «F» постоянно в течение всей консолидации получают в дозе 300 мг/м²/сут per os
- #Бортезомиб** – пациенты группы «D2» в дозе 1,3 мг/м² в/в болюсно за 3-5 сек с последующим промыванием катетера физиологическим раствором на 141, 145, 148, 152-й

дни (21, 22 неделя).

Консолидация 3

- Меркаптопурин** – 50 мг/м² в день per os ежедневно (23-28 неделя); в группе «T-IR» – 28-33 неделя
- Метотрексат** – 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (23-28 неделя); в группе «T-IR» – 28-33 неделя

Доза меркаптопурина и метотрексата** корригируется в зависимости от лейкоцитов крови.**

- Аспарагиназа** – внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, (23-28 неделя; в группе «T-IR» – 28-33 неделя); в дозе 5 000 Ед/м² в группах «А», «С», «1221-SR», в дозе 10 000 Ед/м² в группах «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «T-LR», «T-IR»
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках – однократно на 197 день (29 неделя) в группах «А», «В (те, кому планируется облучение)», «D1», «D2», «F», «1221-SR»; 4 введения в группах «В (не получающие лучевую терапию)», «1221-IR», «С», «T-LR» и «T-IR» на 23, 25, 27 и 29 неделе; в группе «T-IR» – на 28, 30, 32 и 34 неделе
- Дексаметазон** – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 29-30; в группе «T-IR» – 34-35 неделя
- Винкристин** – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 197, 204 день (29, 30 неделя); в группе «T-IR» – на 232, 239 день (34, 35 неделя)
- Даунорубицин** – 30 мг/м² в/в кап. Однократно в группах «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «T-LR» – на 163 день (24 неделя); в группах «С» и «T-IR» – на 197 день (29 неделя).
- #Иматиниб** – пациенты группы «F» постоянно в течение всей консолидации получают в дозе 300 мг/м²/сут per os
- #Бортезомиб** – пациенты группы «D2» в дозе 1,3 мг/м² в/в болюсно за 3-5 сек с последующим промыванием катетера физиологическим раствором на 197, 201, 204, 208-й дни (29, 30 неделя).

Консолидация 4 (только пациенты группы «С»)

- Меркаптопурин** – 50 мг/м² в день per os ежедневно (31-36 неделя)
- Метотрексат** – 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (31-36 неделя)

Доза меркаптопурина и метотрексата** корригируется в зависимости от лейкоцитов крови.**

- Аспарагиназа** – внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, (31-36 неделя); в дозе 5 000 Ед/м²

- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках – однократно на 253-й день (37 неделя).
- Дексаметазон** – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 37-38.
- Винкристин** – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 253, 260 дни (37, 38 неделя)
- Даунорубицин** – 30 мг/м² в/в кап. Однократно на 253 день (37 неделя).

Консолидация 5 (только пациенты группы «С»)

- Меркаптопурин** – 50 мг/м² в день per os ежедневно (39-44 неделя)
- Метотрексат** – 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (39-44 неделя)

Доза меркаптопурина** и метотрексата** корригируется в зависимости от лейкоцитов крови.

- Аспарагиназа** – внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, (39-44 неделя); в дозе 5 000 Ед/м²
- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках – однократно на 309-й день (45 неделя).
- Дексаметазон** – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 45-46.
- Винкристин** – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 309, 316 дни (45, 46 неделя)
- Даунорубицин** – 30 мг/м² в/в кап. Однократно на 309 день (45 неделя).

Консолидация 6 (только пациенты группы «С»)

- Меркаптопурин** – 50 мг/м² в день per os ежедневно (47-52 неделя)
- Метотрексат** – 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (47-52 неделя)

Доза меркаптопурина** и метотрексата** корригируется в зависимости от лейкоцитов крови.

- Аспарагиназа** – внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, (47-52 неделя); в дозе 5 000 Ед/м²
- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках – однократно на 365-й день (53 неделя).
- Дексаметазон** – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 53-54
- Винкристин** – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 365, 372 день (53, 54 неделя)

Вторая фаза индукции (протокол Ib) (только пациенты группы «T-IR»)

- Циклофосфамид** – в дозе 1000 мг/м², в/в кап. за 1 час, в дни 43 и 71.

- Месна** – 400 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфамида, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- Цитарабин** – в дозе 75 мг/м²/сут, вводится внутривенно струйно, в дни 45, 46, 47, 48; 52, 53, 54, 55; 59, 60, 61, 62 и 66, 67, 68, 69 (четыре 4-х-дневных блока).
- Меркаптопурин** – в дозе 60 мг/м²/сут, per os, с 43 по 71 день (всего 28 дней; 4 недели)
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках на 52 и 66-ой день.

Терапия пациентов высокого риска (группы «Е» и «Т-НВ»)

Блок F1-F2

- Метилпреднизолон** – 80 мг/м²/сут, per/os или в/в в три приёма; дни 1 – 5; 11 – 15
- Винкристин** – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр.; дни 1, 6 и 11.
- Метотрексат** – 5 000 мг/м² в/в за 24 часа в день 1.

1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут

9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.

- Фолинат кальция** – 15 мг/м² в/в на 42-ой, 48-ой и 54-ый часы инфузии метотрексата**

Увеличение количества введений и дозы фолината кальция** в зависимости от концентрации метотрексата** в крови

- Цитарабин** – 2 000 мг/м² в/в в виде 3-х часовой инфузии на 11-й и 12-й дни. 4 введения с интервалом в 12 часов
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках; дни 1 и 15.

Блок НВ-1

- Метилпреднизолон** – 80 мг/м²/сут, per/os или в/в в три приёма; дни 1 – 5
- Винкристин** – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр.; дни 1 и 6.
- Метотрексат** – 5 000 мг/м² в/в за 24 часа в день 1.

1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут

9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.

- Кальция фолинат ** – 15 мг/м² в/в на 42-ой, 48-ой и 54-ый часы инфузии метотрексата**

Увеличение количества введений и дозы кальция фолината** в зависимости от концентрации метотрексата** в крови

- Циклофосфамид** – 200 мг/м² в/в капельно за 1 час; дни 2 – 4. 5 введений с интервалом в 12 часов

- Месна** – 70 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфана, а также на 4 и 8 час после введения препарата
- Цитарабин** – 2 000 мг/м² в/в в виде 3-х часовой инфузии на 5-й день. 2 введения с интервалом в 12 часов
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках; в 1-й день.

Блок HR-2

- Метилпреднизолон** – 80 мг/м²/сут, per/os или в/в в три приёма; дни 1 – 5
- Метотрексат** – 5 000 мг/м² в/в за 24 часа в день 1.

1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут

9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.

- Фолинат кальция** – 15 мг/м² в/в на 42-ой, 48-ой и 54-ый часы инфузии метотрексата**

*Увеличение количества введений и дозы фолината кальция** в зависимости от концентрации метотрексата** в крови*

- Пэгаспаргаза – 1 000 Ед/м² в/в капельно за 2 часа; на 6-й день.
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках; в 1-й день.
- Винкристин** – 1,5 мг/м² (максимальная разовая доза 2 мг) в/в в дни 1 и 6.
- Ифосфамид** – 800 мг/м², в/в в течение 1 часа, дни 2 – 4. 5 введений с интервалом в 12 часов.
- Месна** – 400 мг/м² внутривенно перед инфузией ифосфамида, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- Даунорубин – 30 мг/м², в/в кап. за 24 часа, день 5.

Блок HR-5

- Метилпреднизолон** – 80 мг/м²/сут, per/os или в/в в три приёма; дни 1 – 3
- Клофарабин – 52 мг/м² (для пациентов младше 30 лет) в/в кап. за 2 часа, дни 1-5
- Циклофосфамид** – 300 мг/м² в/в кап. за 1 час; дни 1 – 5. 5 введений с интервалом в 24 часа
- Месна** – 100 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфана, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- Этопозид** – 100 мг/м², дни 3-5, в/в кап. за 2 часа. 3 введения с интервалом в 24 часа.
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках; в 1-й день.

Блок HR-6

- Метилпреднизолон** – 80 мг/м²/сут, per/os или в/в в три приёма; дни 1 – 5
- Неларабин** – 1 400 мг/м² в/в кап. за 1 час; дни 1, 3, 5.

- Цитарабин** – 300 мг/м² в/в за 3 часа, дни 3-5. 6 введений с интервалом в 12 часов
- Циклофосфамид** – 200 мг/м² в/в капельно за 1 час; дни 1 – 5. 5 введений с интервалом в 24 часа.
- Месна** – 70 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфана, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- Пэгаспаргаза – 1 000 Ед/м² в/в капельно за 2 часа; на 6-й день.
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках; на 6-й день.

Блок HR-7

- Дексаметазон** – 6 мг/м²/сут, пер/ос или в/в в два приёма; дни 1 – 5
- Клофарабин – 52 мг/м² (для пациентов младше 30 лет) в/в кап. за 2 часа, дни 1-5
- Цитарабин** – 1000 мг/м² в/в в виде 3-х часовой инфузии, дни 1-5. 5 введений с интервалом в 24 часа
- Идарубицин** – 8 мг/м², в/в кап. за 6 часов, дни 3-5

Краниальное облучение

Рекомендации по лучевой терапии – см. раздел 3.2 данных рекомендаций.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия начинается на 31 неделе протокола для пациентов терапевтических групп «А», «В», «D1», «D2», «F», «1221-SR», «1221-IR», «T-LR». У пациентов группы «С» она начинается на 55 неделе терапии. У пациентов группы «T-IR» – на 36 неделе.

Поддерживающая терапия продолжается до достижения общей длительности лечения 2 года. Она состоит из 6-ти недельных курсов Меркаптопурин**+Метотрексат**, с последующей 2-х недельной реиндукцией «Дексаметазон**+Винкристин**» с одним интратекальным введением 3-х препаратов (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**). Интратекальная терапия проводится только на 1-м году терапии.



- Меркаптопурин** – 50 мг/м² в день per os ежедневно
- Метотрексат** – 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю.

Доза меркаптопурина** и метотрексата** корригируется в зависимости от лейкоцитов крови.

- Дексаметазон** – per os ежедневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней. Суточная доза препарата распределяется на 2 приема с интервалом 12 часов.
- Винкристин** – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. 1 раз в неделю (в 1-й и 8-й дни реиндукции).
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках на 37, 45 и 53 неделе (вместе с первым введением винкристина на каждой реиндукции). Далее интратекальная терапия не проводится. Интратекальная терапия после лучевой терапии проводится двумя препаратами (цитарабин**, преднизолон**)

A3.1.2. Основные положения и схемы терапии протокола немецкой исследовательской группы ALL IC – BFM 2002.

Критерии стратификации на терапевтические группы

Группа стандартного риска

- Хороший ответ на фор-фазу преднизолоном (<1000 бластных клеток/мкл крови на 8 день терапии)
- Возраст ≥ 1 года и <6 лет
- Инициальное количество лейкоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$
- <25% бластных клеток в костном мозге на 15 день терапии
- Достижение ремиссии на 33 день терапии

Все критерии обязательны

Группа промежуточного риска

- Хороший ответ на фор-фазу преднизолоном (<1000 бластных клеток/мкл крови на 8 день терапии)
- Возраст <1 года или ≥ 6 лет и/или инициальное количество лейкоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$
- <25% бластных клеток в костном мозге на 15 день терапии
- Достижение ремиссии на 33 день терапии

и/или

- Критерии группы стандартного риска + $\geq 25\%$ бластных клеток в костном мозге на 15 день + достижение ремиссии на 33 день терапии

Группа высокого риска

- Плохой ответ на фор-фазу преднизолоном (≥ 1000 бластных клеток/мкл крови на 8 день терапии)
- Критерии группы промежуточного риска + $\geq 25\%$ бластных клеток в костном мозге на 15 день терапии
- Нет ремиссии на 33 день терапии
- Наличие t(9;22)
- Наличие t(4;11)

Достаточно одного критерия

Терапевтические планы

Пациенты групп стандартного и промежуточного риска получают Протокол I, протокол M, Протокол II и поддерживающую терапию. Краниальное облучение проводится только пациентам с Т-ОЛЛ.

Пациенты группы высокого риска получают Протокол I, затем 6 блоков интенсивной высокодозной химиотерапии, Протокол II, краниальное облучение и поддерживающую терапию.

Схемы терапии

Протокол I

- Преднизолон** – $60 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ per os. Дни с 1-го по 28-й. Полная суточная доза достигается постепенно в зависимости от инициальной массы опухоли. С 29 дня терапии начинается снижение дозы преднизолона до полной отмены за 9 дней.
- Винкристин** – $1,5 \text{ мг/м}^2$ (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 8, 15, 22, и 29-й дни.
- Даунорубицин** – 30 мг/м^2 в/в кап. за 1 час на 8, 15, 22 и 29-й день терапии. У пациентов с ВП-ОЛЛ группы стандартного риска введения на 22 и 29-й день не проводятся.
- Аспарагиназа** – в/в кап. за 1 час в дозе $5\,000 \text{ Ед/м}^2$ на 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 и 33-й день.
- Циклофосфамид** – в дозе 1000 мг/м^2 , в/в кап. за 1 час, в дни 36 и 64.
- Месна** – 400 мг/м^2 внутривенно перед инфузией циклофосфамида, а также на 3, 6 и 9 час после введения препарата.
- Цитарабин** – в дозе $75 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$, вводится внутривенно струйно, в дни 38, 39, 40, 41, 45, 46, 47, 48, 52, 53, 54, 55 и 59, 60, 61, 62 (четыре 4-х-дневных блока).
- Меркаптопурин** – в дозе $60 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$, per os, с 36 по 63 день (всего 28 дней; 4 недели)
- Интратекально (метотрексат**) – в возрастных дозировках на 1, 12, 33, 45 и 59-й дни. У пациентов со статусом ЦНС 2 и 3 проводится два дополнительных введения на 18 и 27 день [102].

Дозирование препаратов для интратекальной терапии в зависимости от возраста [103]:

Возраст	<1 года	$\geq 1 < 2$ лет	$\geq 2 < 3$ лет	≥ 3 лет
Метотрексат** (мг)	6	8	10	12

Протокол М

- Меркаптопурин** – в дозе 25 мг/м²/сут, per os, с 1 по 56 день.
- Метотрексат** – в/в кап. за 24 часа в дни 8, 22, 36 и 50 в дозе 2 000 мг/м² (пациенты с ВП-ОЛЛ) или в дозе 5 000 мг/м² (пациенты с Т-ОЛЛ)

1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут

9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.

- Фолинат кальция** – 15 мг/м² в/в на 42-ой, 48-ой и 54-ый часы инфузии метотрексата**
Увеличение количества введений и дозы лейковорина в зависимости от концентрации метотрексата в крови
- Интратекально (метотрексат**) – в возрастных дозировках на 8, 22, 36 и 50-й дни.

Протокол II

- Дексаметазон** – 10 мг/м²/сут per os. Дни с 1-го по 21-й. С 22 дня терапии начинается снижение дозы дексаметазона до полной отмены за 9 дней.
- Винкристин** – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 8, 15, 22, и 29-й дни.
- Доксорубицин** – 30 мг/м² в/в кап. за 1 час на 8, 15, 22 и 29-й день терапии.
- Аспарагиназа** – в/в кап. за 1 час в дозе 10 000 Ед/м² на 8, 11, 15 и 18-й день.
- Циклофосфамид** – в дозе 1000 мг/м², в/в кап. за 1 час, на 36 день.
- Месна** – 400 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфамида, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- Цитарабин** – в дозе 75 мг/м²/сут, вводится внутривенно струйно, в дни 38, 39, 40, 41 и 45, 46, 47, 48 (два 4-х-дневных блока).
- Меркаптопурин** – в дозе 60 мг/м²/сут, per os, с 36 по 49 день (всего 14 дней; 2 недели) [104]
- Интратекально (метотрексат**) – в возрастных дозировках на 38 и 45-й дни. У пациентов со статусом ЦНС3 проводится два дополнительных введения на 1 и 18 день.

Терапия пациентов высокого риска

Блок HR-1

- Дексаметазон** – 20 мг/м²/сут, per os; дни 1 – 5
- Винкристин** – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр.; дни 1 и 6.
- Метотрексат** – 5 000 мг/м² в/в за 24 часа в день 1.

1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут

9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.

- Фолинат кальция** – 15 мг/м² в/в на 42-ой, 48-ой и 54-ый часы инфузии метотрексата**
Увеличение количества введений и дозы лейковорина в зависимости от концентрации метотрексата в крови

- Циклофосфамид** – 200 мг/м² в/в капельно за 1 час; дни 2 – 4. 5 введений с интервалом в 12 часов
- Месна** – 70 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфана, а также на 4 и 8 час после введения препарата
- Цитарабин** – 2 000 мг/м² в/в в виде 3-х часовой инфузии на 5-й день. 2 введения с интервалом в 12 часов
- Аспарагиназа** – 25 000 Ед/м² в/в капельно за 2 часа; дни 6 и 11.
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках; в 1-й день.

Дозирование препаратов для интратекальной терапии в зависимости от возраста:

Возраст	Метотрексат** (мг)	Цитарабин** (мг)	Преднизолон** (мг)
Менее 1 года	6	20	4
От 1 года до 2 лет	8	30	6
От 2 лет до 3 лет	10	30	8
Старше 3 лет	12	30	10

Блок HR-2

- Дексаметазон** – 20 мг/м²/сут, per/os; дни 1 – 5
- Метотрексат** – 5 000 мг/м² в/в за 24 часа в день 1.

1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут

9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.

- Фолинат кальция** – 15 мг/м² в/в на 42-ой, 48-ой и 54-ый часы инфузии метотрексата**
Увеличение количества введений и дозы лейковорина в зависимости от концентрации метотрексата в крови
- Аспарагиназа** – 25 000 Ед/м² в/в капельно за 2 часа; дни 6 и 11.
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках; в 1-й день. У пациентов со статусом ЦНС3 проводится дополнительное введение на 5 день.
- Виндезин – 3 мг/м² (максимальная разовая доза 5 мг) в/в в дни 1 и 6.
- Ифосфамид** – 800 мг/м², в/в в течение 1 часа, дни 2 – 4. 5 введений с интервалом в 12 часов.
- Месна** – 400 мг/м² внутривенно перед инфузией ифосфамида, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- Даунорубицин – 30 мг/м², в/в кап. за 24 часа, день 5.

Блок HR-3

- Дексаметазон** – 20 мг/м²/сут, per/os; дни 1 – 5
- Цитарабин** – 2 000 мг/м² в/в в виде 3-х часовой инфузии на 1-й и 2-й дни. 4 введения с интервалом в 12 часов

- Аспарагиназа** – 25 000 Ед/м² в/в капельно за 2 часа; дни 6 и 11.
- Этопозид** – 100 мг/м², дни 3-5, в/в кап. за 1 час. 5 введений с интервалом в 12 часов.
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках; день 5.

Краниальное облучение

Рекомендации по лучевой терапии – см. раздел 3.2 данных рекомендаций.

Поддерживающая терапия

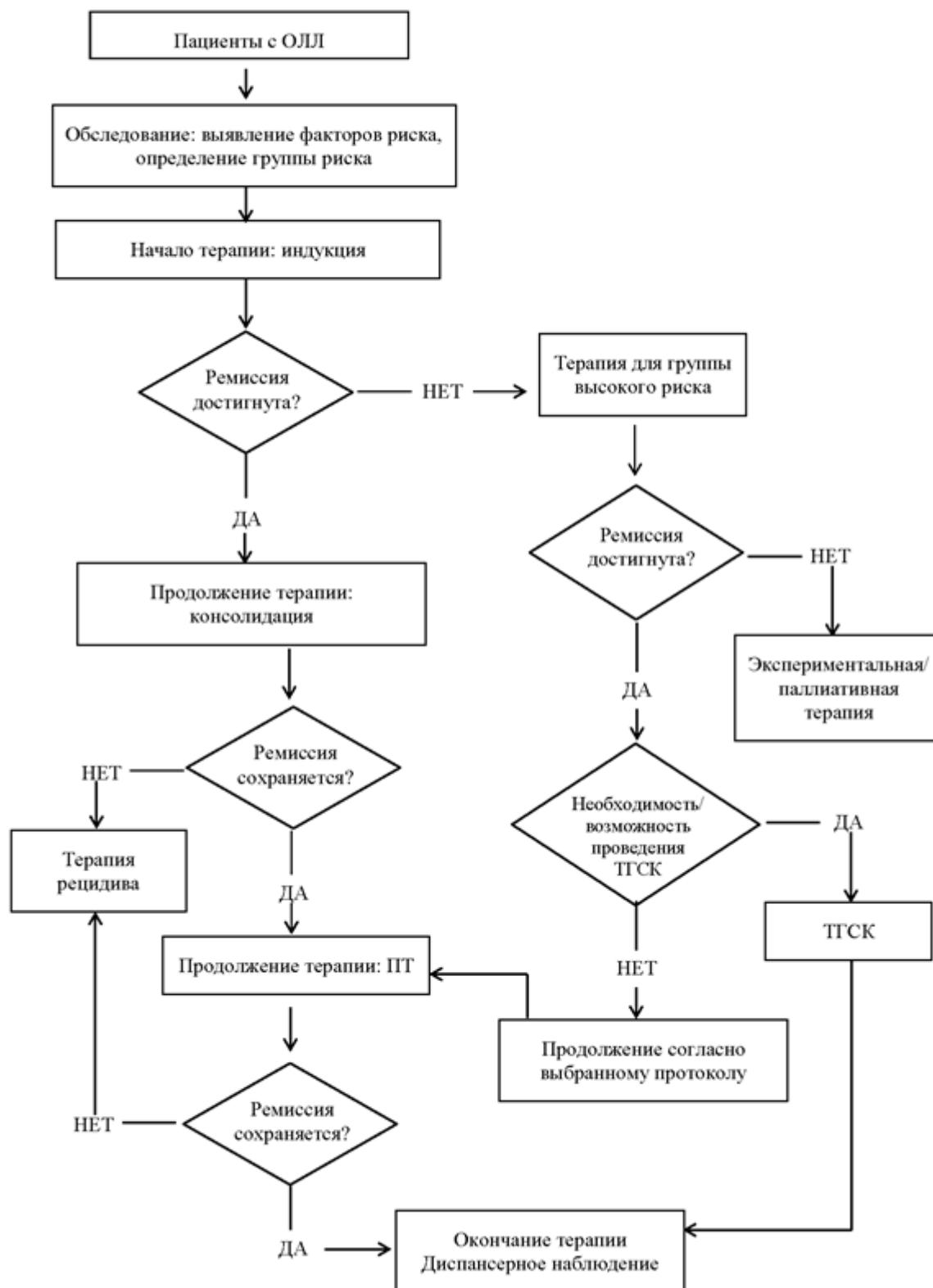
Поддерживающая терапия начинается через 2 недели после окончания интенсивной терапии и продолжается до достижения общей длительности лечения 2 года (104 недели).

- Меркаптопурин** – 50 мг/м² в день per os ежедневно
- Метотрексат** – 20 мг/м² per os 1 раз в неделю.

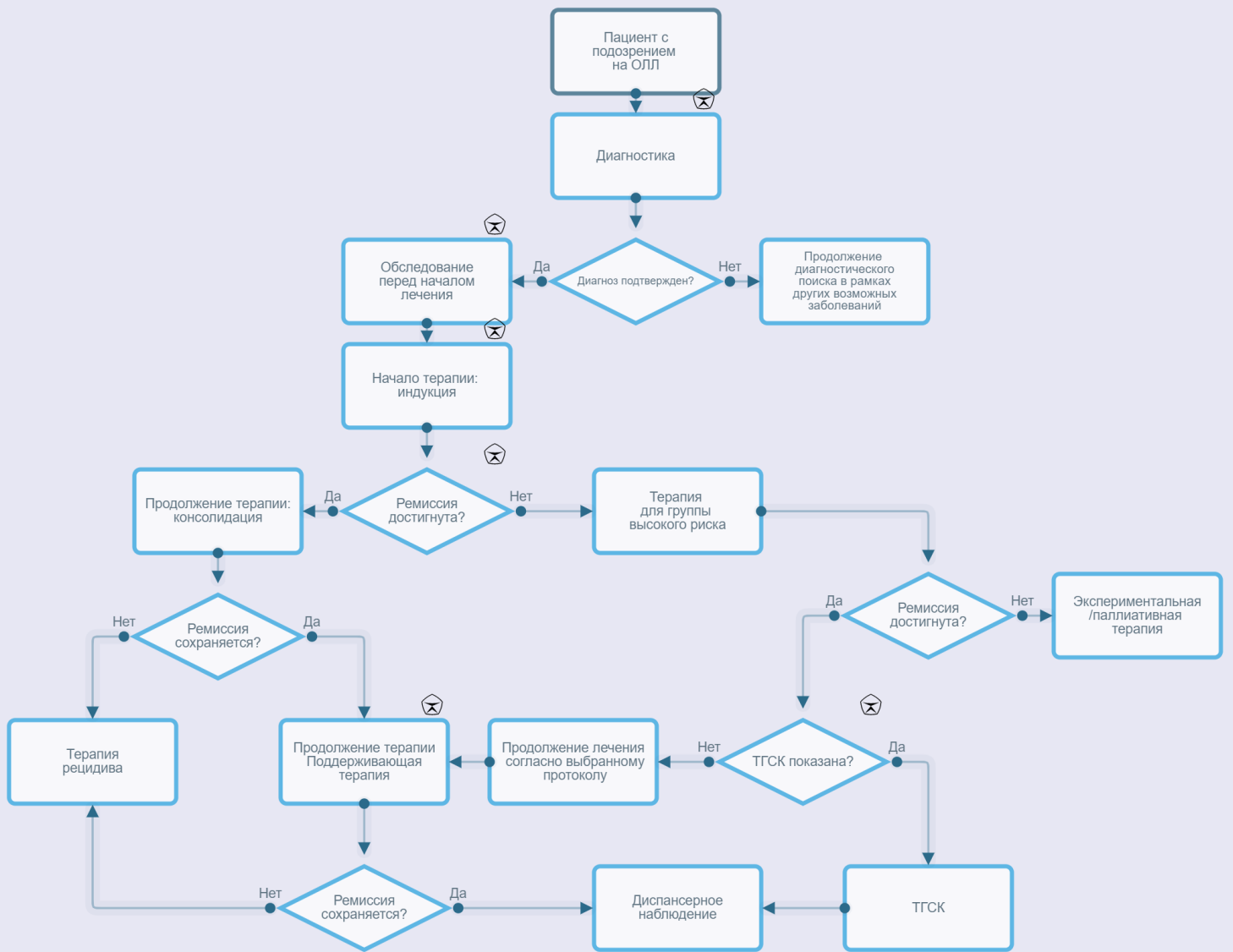
*Доза меркаптопурина** и метотрексата** корректируется в зависимости от лейкоцитов крови.*

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ОЛЛ)



Алгоритм ведения пациента при ОЛЛ



Приложение В. Информация для пациентов

Лейкоз, или лейкоemia – заболевание [костного мозга](#), в обиходе иногда называемое «раком [крови](#)». При лейкозе нарушено нормальное [кровообразование](#): производится избыточное количество аномальных незрелых клеток крови – предшественников [лейкоцитов](#). Эти [бластные клетки](#), размножаясь и накапливаясь в костном мозге, мешают выработке и функционированию нормальных клеток крови, что и обуславливает основные симптомы заболевания. Кроме того, эти опухолевые клетки могут накапливаться в [лимфоузлах](#), печени, селезенке, центральной нервной системе и других органах, также вызывая появление специфических симптомов.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – самый распространенный вид лейкоза у детей и подростков, на его долю приходится 75-80% всех опухолевых заболеваний кроветворной системы у детей (3-4 случая на 100 тысяч детей в год). Чаще всего ОЛЛ возникает в возрасте до 14 лет; пик детской заболеваемости приходится на возраст 2-5 лет. У мальчиков эта болезнь встречается чаще, чем у девочек. Термин «острый» означает быстрое развитие болезни, в противоположность хроническому лейкозу. Термин «лимфобластный» означает, что незрелые клетки, составляющие основу болезни, являются лимфобластами, то есть предшественниками лимфоцитов.

ОЛЛ характеризуется множеством различных признаков и у разных пациентов может проявляться по-разному. Большинство наблюдаемых симптомов, однако, обусловлено тяжелыми нарушениями [кровообразования](#). Обычно наблюдаются слабость, бледность, снижение аппетита, потеря веса, учащенное сердцебиение (тахикардия) – проявления [анемии](#) и опухолевой интоксикации. Недостаток [тромбоцитов](#) проявляется мелкими кровоизлияниями на коже и слизистых оболочках, кровотечениями из десен, носовыми и кишечными кровотечениями, кровоподтеками, синяками. Из-за накопления бластных клеток часто увеличиваются [лимфоузлы](#) – в частности, шейные, подмышечные, паховые. Нередко увеличиваются также печень и селезенка. Дефицит полноценных лейкоцитов приводит к ослаблению иммунитета, развиваются частые инфекции с высокой температурой.

Распространяясь по организму, лейкоэмические клетки приводят не только к изменениям в составе крови. Так как лейкозные клетки заполняют костные полости и костный мозг, то появляются боли в костях и суставах, иногда возникают патологические (то есть вызванные заболеванием) переломы костей. Опухолевые клетки могут скапливаться в печени, селезенке и лимфатических узлах; могут наблюдаться боли в животе. В некоторых случаях ОЛЛ вызывает изменения и в других органах: глазах, почках, яичках у мальчиков и яичниках у девочек, причем у мальчиков поражение половых органов наблюдается чаще. Нередко возникает поражение центральной нервной системы – [нейролейкемия](#).

Так как все наблюдаемые симптомы могут быть связаны и с другими заболеваниями и не специфичны для ОЛЛ, перед началом лечения необходима лабораторная диагностика, которая в срочном порядке производится в условиях медицинской организации.

При ОЛЛ возникают изменения в обычном [клиническом анализе крови](#): могут быть понижены уровни [эритроцитов](#) и [тромбоцитов](#), появляются [бластные клетки](#), может быть увеличено

количество лейкоцитов. Но для окончательной диагностики необходимо получить клетки костного мозга, для этой цели необходима костномозговая [пункция](#).

При морфологическом исследовании диагноз «острый лимфобластный лейкоз» ставится при обнаружении более 25% [бластных клеток](#) в костном мозге. Но обязательно производятся более тонкие исследования: цитохимическое (окрашивание клеток, позволяющее более точно установить их природу), [цитогенетическое](#) (изучение строения хромосом в лейкемических клетках), [иммунофенотипирование](#) (изучение белковых молекул на поверхности клеток). Дело в том, что важно не только диагностировать ОЛЛ, но и определить конкретный вариант ОЛЛ. Это важное условие для планирования терапии.

Как только диагноз лейкоза поставлен, для планирования терапии необходимо выяснить, насколько в процесс вовлечены другие органы, кроме костного мозга. Более точную информацию дают такие методы диагностики как ультразвуковое и рентгеновское исследование, магнитно-резонансная и компьютерная томография и др.

В ходе диагностики ОЛЛ также необходимо исследовать состояние центральной нервной системы. Анализ спинномозговой жидкости ([ликвора](#)) позволяет определить, нет ли у пациента поражения центральной нервной системы – [нейролейкемии](#). Образец ликвора для анализа получают посредством [пункции](#) спинномозгового канала (люмбальная пункция).

Перед лечением (и в процессе) у ребенка проверяют, как работает сердце (электрокардиограмма – ЭКГ и эхокардиограмма – ЭхоКГ). Комплексные лабораторные исследования помогают объективно оценить состояние ребенка и обнаружить нарушения обмена веществ или функций каких-либо органов. Эти изменения обязательно учитываются во время лечения. Для возможно необходимых переливаний крови устанавливают группу крови пациента.

Центральное место в лечении ОЛЛ занимает химиотерапия. У некоторых пациентов дополнительно облучается центральная нервная система и/или проводится трансплантация стволовых клеток. Цель лечения – по возможности полностью уничтожить лейкемические клетки во всем организме. Интенсивность и продолжительность химиотерапии, необходимость лучевой терапии и трансплантации, а также прогноз зависят от типа лейкоза, различных факторов и ответа на терапию.

Химиотерапия – это лечение медикаментами (цитостатиками), которые блокируют деление клеток или убивают опухолевые клетки. Для наиболее эффективного лечения применяют различные комбинации препаратов.

Современное лечение ОЛЛ основано на разделении пациентов на группы риска, от которой зависят прогноз заболевания и планируемое лечение. Так, говорят о стандартном риске, высоком риске и т.д. Отнесение к той или иной группе зависит от многих факторов. Соответственно, пациенты, относящиеся к группам более высокого риска (то есть те, у кого изначальный прогноз хуже), получают более интенсивную терапию, а в группах более низкого риска можно использовать менее интенсивную терапию и тем самым избегать излишней токсичности и тяжелых осложнений.

Терапия ОЛЛ, как правило, состоит из трех этапов:

1. Индукция ремиссии – это начальный этап интенсивной химиотерапии, цель которого уничтожить за короткое время максимально возможное число лейкозных клеток и достичь ремиссии. Лечение длится приблизительно 6-7 недель. Под ремиссией подразумевается содержание менее 5% [бластных клеток в костном мозге и отсутствие их в крови в сочетании с признаками восстановления нормального кроветворения. На этом этапе применяются различные противоопухолевые препараты. Индукция позволяет достигнуть ремиссии более чем у 95% детей.](#)
2. [Консолидация \(закрепление\) ремиссии направлена на уничтожение остаточных аномальных бластных клеток во избежание рецидива заболевания. Общая продолжительность этого этапа составляет несколько месяцев и сильно зависит от конкретного протокола лечения.](#)

[Существует также понятие реиндукции: это периодически повторяемые уже после достижения ремиссии циклы полихимиотерапии](#), аналогичные используемым при индукции. Реиндукция позволяет дополнительно снизить число лейкемических клеток и тем самым повысить «надежность» ремиссии.

3. Поддерживающая терапия проводится для поддержания ремиссии, то есть для дополнительного снижения риска рецидива после этапов индукции и консолидации. На этом этапе назначаются невысокие дозы химиопрепаратов. Особенность заключается в том, что терапия проводится длительное время и непрерывно – до достижения 2 лет от начала лечения.

На этапах индукции и консолидации введение химиотерапевтических препаратов производится в основном внутривенно и внутримышечно, в условиях стационара или дневного стационара. Поддерживающая терапия представляет собой этап наименее интенсивного лечения, пребывание в медицинской организации при этом не требуется (за исключением периода реиндукций).

Для лечения и профилактики [нейролейкемии](#) на перечисленных этапах химиопрепараты должны вводиться интратекально, то есть в спинномозговой канал посредством люмбальных пункций. Иногда лекарства вводят в желудочки (особые полости) головного мозга через специальный [резервуар Оммайя](#), который устанавливается под кожей головы. У некоторых пациентов используется и [облучение](#) головы – краниальное облучение.

В ходе лечения ОЛЛ может применяться [трансплантация костного мозга](#) от родственного или неродственного [донора](#). Если по плану лечения предусмотрена трансплантация, то ее проводят после достижения [ремиссии](#). Как правило, трансплантация показана только при высоком риске, поскольку вероятность хорошего ответа на стандартную терапию при ОЛЛ в среднем высока, особенно у детей.

К сожалению, несмотря на все перечисленные меры, иногда возникает рецидив ОЛЛ – костномозговой, экстрамедуллярный (то есть вне костного мозга – например, с поражением

центральной нервной системы или яичек) или комбинированный. В этом случае проводится противорецидивная терапия.

Химиотерапия ОЛЛ высокоэффективна, но зачастую тяжело переносится и может быть связана с серьезными побочными эффектами. Так, в процессе лечения подавляется [кровообразование](#) и бывают необходимы переливания компонентов донорской [крови](#) – [тромбоцитов](#) во избежание кровотечений при очень низком уровне собственных тромбоцитов пациентов, [эритроцитов](#) для борьбы с [анемией](#). Переливания донорских [лейкоцитов](#) ([гранулоцитов](#)) применяются только в редких случаях при тяжелых инфекционных осложнениях.

В числе побочных эффектов химиотерапии можно также назвать тошноту, рвоту, выпадение волос. У каждого из цитостатиков есть свои побочные эффекты. Чаще всего они возникают временно, но иногда сопровождают весь курс лечения.

Серьезная проблема связана с возможностью аллергических реакций на химиопрепараты, вплоть до анафилактического шока – жизнеугрожающего состояния, которое характеризуется отеком, затруднением дыхания, сильным зудом и т.д. Так, сравнительно часто встречается аллергия на аспарагиназу, и может быть необходимо использование аналогов этого препарата.

Поскольку и лейкоз сам по себе, и используемая при его лечении химиотерапия резко снижают сопротивляемость организма различным инфекциям, то пациентам во время лечения необходимы эффективные антибактериальные и противогрибковые лекарства для профилактики и терапии инфекционных осложнений.

Интенсивное лечение ОЛЛ накладывает серьезные ограничения на образ жизни пациента. Необходимо соблюдать определенную диету и строгие гигиенические требования. Во избежание инфекций ограничиваются контакты с внешним миром. При очень низком уровне тромбоцитов нельзя не только допускать травмы, но даже, например, чистить зубы зубной щеткой - чтобы не спровоцировать кровотечение из десен. После достижения [ремиссии](#) строгость этих ограничений постепенно снижается. Врачи и медсестры сообщают каждому пациенту, что ему можно и что нельзя на текущем этапе лечения.

Без лечения ОЛЛ приводит к гибели пациента в течение нескольких месяцев или даже недель. Однако использование современных протоколов лечения дает при ОЛЛ очень хороший результат: можно вылечить около 80% пациентов детей (некоторые источники приводят и более высокие цифры - например, до 85%).

Приложение Г.