

НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ ВЗРОСЛЫХ**

Рекомендации утверждены
на IV Конгрессе гематологов России
(апрель 2018г)

2018

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко

Авторы и эксперты:

Савченко В.Г.¹, Паровичникова Е.Н.¹, Афанасьев Б.В.², Троицкая В.В.¹, Гаврилина О.А.¹, Соколов А.Н.¹, Кузьмина Л.А.¹, Клясова Г.А.¹, Бондаренко С.Н.², Капланов К.Д.³, Самойлова О.С.⁴, Капорская Т.С.⁵, Константинова Т.С.⁶, Зинина Е.Е.⁷, Лапин В.А.⁸, Гальцева И.В.¹, Обухова Т.Н.¹, Судариков А.Б.¹

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г.Москва
2. НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России г.Санкт-Петербург
3. ГБУЗ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, г. Волгоград
4. ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко», г.Нижний Новгород
5. ГБУЗ Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница, Иркутск
6. ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», г. Екатеринбург
7. БУ «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут
8. ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», г.Ярославль

Рекомендации обсуждены на заседании Проблемной комиссии по гематологии (март 2018г).

Оглавление

1. Ключевые слова.....	5
2. Список сокращений.....	6
3. Термины и определения понятий.....	7
4. Краткая информация о заболевании.....	12
4.1. Определение.....	12
4.2 Эпидемиологические характеристики.....	12
4.3 Классификация ВОЗ.....	13
4.4 Коды согласно МКБ-10.....	13
5. Диагностика ОЛЛ.....	14
5.1 Клинические проявления ОЛЛ.....	14
5.2 Лабораторная диагностика ОЛЛ.....	14
5.3 Инструментальная диагностика ОЛЛ.....	19
5.4 Иная диагностика ОЛЛ.....	20
5.5 Динамическое наблюдение.....	21
6. Прогностические факторы.....	21
7. Лечение впервые выявленных ОЛЛ.....	29
7.1 Основные принципы химиотерапии ОЛЛ.....	29
7.2 Лечение больных Rh-негативными ОЛЛ/лимфомами.....	35
7.3 Лечение больных Rh-позитивными ОЛЛ.....	45
7.4 Ведение больных ОЛЛ с особыми ситуациями.....	50
<u>7.4.1 Гиперлейкоцитозы</u>	50
<u>7.4.2 Беременность</u>	52
7.5 В-зрелые ОЛЛ/Беркитт лейкоз.....	55
7.6 Лечение лимфобластных лимфом.....	58
8. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови.....	65
9. Лечение больных с рефрактерными формами и рецидивами ОЛЛ.....	66
10. Сопроводительная терапия.....	79
Список литературы.....	86
Приложения.....	87
Состав экспертной группы.....	87
А. Протоколы лечения.....	89

Б. Алгоритмы ведения пациентов.....108

1. Ключевые слова.

В-клеточный острый лимфобластный лейкоз/лимфома

Имунофенотипирование бластных клеток

Молекулярно-генетическое исследование бластных клеток

Нейролейкемия

Острый лимфобластный лейкоз

Первичная резистентность

Полная ремиссия

Программная многокомпонентная химиотерапия

Пунктат костного мозга

Ранняя летальность

Рецидив

Спинномозговая жидкость

Стандартное цитогенетическое исследование бластных клеток

T-клеточный острый лимфобластный лейкоз/лимфома

Трансплантация стволовых гемопоэтических клеток

Трепанобиопсия

Экстремедуллярные очаги поражения

2. Список сокращений

Алло-ТГСК - трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Ауто-ТГСК - трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

БРВ – безрецидивная выживаемость

Брт- бортезомиб

ВОЗ классификация - классификация Всемирной организации здравоохранения

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

Декса – дексаметазон

ИТК – тирозинкиназный ингибитор первого поколения

ИТК-2,3- тирозинкиназный ингибитор второго, третьего поколения

ЛБЛ – лимфобластная лимфома

МДС - миелодиспластический синдром

Мито – митоксантрон

МРБ - минимальная резидуальная болезнь

ОВ – общая выживаемость

ОЛЛ - острый лимфобластный лейкоз

ОМЛ- острый миелоидный лейкоз

ОПН – острая почечная недостаточность

ОРДС – острый респираторный дистресс синдром

ПР - полная ремиссия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция в реальном времени

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТКМ - трансплантация костного мозга

ЦНС – центральная нервная система

ЦФ – циклофосфан

CD - кластер дифференцировки

EWALL - Европейская исследовательская группа по изучению ОЛЛ.

FISH-исследование - исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ*

GMALL – Немецкая исследовательская группа по изучению ОЛЛ

GRAALL – Французская исследовательская группа по изучению ОЛЛ

MD Anderson CRC – Американская исследовательская группа онкологического научного центра имени М.Д. Андерсона

Ph-ОЛЛ или Ph-негативный ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, при котором

не обнаруживается транслокация t(9;22)

Rh+ОЛЛ или Rh-положительный ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, при котором определяется транслокация t(9;22)

VP-16 – этопозид

3. Термины и определения.

Острые лимфобластные лейкозы – это гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, возникающих вследствие мутации в Т или В-клетках- предшественницах

Rh-негативные ОЛЛ – это группа, объединяющая несколько подтипов ОЛЛ, при которых не обнаруживается t(9;22). В нее включены все В-клеточные и Т-клеточные ОЛЛ, лимфомы.

Rh-положительный ОЛЛ – это вариант острого лимфобластного лейкоза, при котором методом стандартного цитогенетического исследования (G-banding) или методом FISH определяется транслокация t(9;22). Диагноз Rh-положительного ОЛЛ не может быть основан только на методе молекулярной детекции химерного транскрипта. Цитогенетическое или FISH исследование являются обязательными. Методом ПЦР определяется вариант химерного транскрипта, который в дальнейшем используется для мониторинга МРБ.

Полной ремиссией принято называть то состояние кроветворной ткани, при котором в пунктате костного мозга обнаруживается 5% и менее бластных клеток при нормальном соотношении всех ростков кроветворения, при количестве нейтрофилов в периферической крови более $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, при количестве тромбоцитов более или равном $100 \cdot 10^9/\text{л}$, при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкемического роста. Констатация морфологически полной ремиссии (соответственно, оценка резистентности) осуществляется либо после первой фазы индукционной терапии, либо после второй. При отсутствии ПР после завершения двух этапов индукции регистрируется рефрактерная форма ОЛЛ. В этой связи необходимо подчеркнуть, что у ряда больных после завершения второй фазы индукции на фоне восстановления кроветворения после цитостатического воздействия в ранние сроки после его завершения может определяться увеличенный процент бластных клеток (до 10-12%). В этом случае (особенно, если ПР ремиссия была зафиксирована после первой фазы индукции) целесообразно выполнить повторную стерильную пункцию через неделю на фоне восстановленного кроветворения.

Полная ремиссия (ПР) подразделяется на три основных типа: 1) цитогенетическая (ПРц), 2) молекулярная (ПРм), 3) с неполным восстановлением показателей периферической крови, когда число нейтрофилов менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$, а тромбоцитов менее

100*10⁹/л (ПРН). Последняя категория оговаривается специально, поскольку по ряду данных, прогноз у таких больных несколько хуже. При этом эксперты не рекомендуют констатировать у таких больных полную ремиссию. Тем не менее, вне клинических исследований эту формулировку ответа применяют редко.

Термин “частичная ремиссия” или, точнее, “частичный ответ” рекомендуют использовать только в клинических исследованиях I-II фазы, оценивающих противоопухолевую эффективность, токсичность, переносимость новых препаратов и определяющих оптимальные дозы этих препаратов.

Резистентная форма констатируется при отсутствии полной ремиссии после завершения двух фаз индукционной терапии.

Ранняя смерть – смерть больного в период индукционной терапии (двух фаз индукции для ОЛЛ). Следует подчеркнуть, что этот критерий является обобщающим для понятия гибели больного в процессе индукционной терапии. Чаще используют термин «смерть в период индукции», что более четко отражает ситуацию, поскольку в ряде случаев смерть больных происходит на второй фазе индукции, при этом у них была зарегистрирована полная ремиссия после первой фазы индукции. В этих случаях смерть рассматривают как смерть в консолидации, или смерть после достижения ПР.

Рецидив констатируется при обнаружении в пунктате костного мозга более 5% бластных клеток. Рецидив заболевания не констатируется при обнаружении в очередном контрольном пунктате костного мозга более 5% бластных клеток, но менее 10%, в тех случаях, когда пункция костного мозга производится в ранние сроки после курса химиотерапии или использовались ростовые гемопоэтические факторы с целью сокращения периода нейтропении, при этом анализ периферической крови нормальный и отсутствуют экстрамедуллярные поражения. Вторая диагностическая пункция осуществляется через 7-10 дней после первой. Если сохраняется процент бластных клеток выше 5% или отмечается их увеличение (например, с 7% до 13%), то констатируется рецидив.

Ранним рецидив называется в том случае, если он регистрируется раньше, чем через 30 месяцев от начала терапии, но раньше, чем через 6 месяцев от окончания основного курса терапии. Выделяют еще понятие **очень раннего рецидива** – который развивается ранее чем 18 месяцев от начала терапии. **Поздним** считается тот **рецидив**, который возникает более чем через 30 месяцев от начала терапии.

Рецидивом также является и внекостномозговое поражение (нейролейкемия, поражение

яичек, увеличение селезенки и т.д.) даже при отсутствии изменений крови и костного мозга. **Внекостномозговые рецидивы** (особенно поражение ЦНС) при использовании современных протоколов лечения встречаются приблизительно в 4-8% случаев. Если констатирован изолированный внекостномозговой рецидив, то, кроме локальной терапии (лечение нейролейкемии, облучение/удаление яичка, удаление лейкоемического очага в яичнике и т.д.), обязательно проведение и системной индукционной терапии по протоколам, предусмотренных для таких рецидивов.

Минимальной резидуальной болезнью (МРБ), или минимальной остаточной болезнью называют небольшую популяцию опухолевых клеток, которая не может быть зафиксирована с помощью светового микроскопа, но обнаруживается более тонкими методами исследования, выявляющими 1 лейкоемическую клетку на 10^{4-6} исследуемых. Основными методами детекции МРБ являются проточная цитометрия и ПЦР. Методы стандартного цитогенетического исследования и метод FISH не используются в целях оценки МРБ.

Цитогенетическая ремиссия – это полная клинико-гематологическая ремиссия, при этом методами стандартной цитогенетики не выявляются исходные аномалии кариотипа; кариотип должен быть нормальным, а число проанализированных метафаз должно составлять не менее 20. Цитогенетическая ремиссия - новое понятие, появившееся при регулярном использовании методов цитогенетики для исследований пунктатов костного мозга в период полной ремиссии.

Цитогенетический рецидив ОЛЛ констатируется при наличии в пунктате костного мозга митозов с хромосомными aberrациями, которые обнаружены в дебюте заболевания на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

Молекулярная ремиссия – это полная клинико-гематологическая ремиссия при отсутствии в костном мозге исходно определявшихся методом ПЦР молекулярных маркеров острого лейкоза с чувствительностью метода 10^{-4} . Это также новое понятие, ставшее в настоящее время ключевым. Следует отметить, что может быть достигнута цитогенетическая ремиссия, но при этом молекулярные маркеры могут еще определяться.

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

Важным и одним из самых точных способов оценки эффективности терапии острых лейкозов является применение статистических методов и построение кривых

выживаемости больных, которым проводили то или иное лечение. Чаще всего оценивают общую, безрецидивную, бессобытийную выживаемость и вероятность сохранения полной ремиссии (или обратное понятие - вероятность развития рецидива).

Общая выживаемость. Для построения кривой общей выживаемости анализируют временные параметры всех больных, включенных в исследование. Точкой отсчета является день начала терапии. Событием считается только смерть больного от любой причины (ранняя летальность, смерть в период ремиссии от любой причины, смерть в период рецидива). Событие на кривой выживаемости графически отображается ступенькой, идущей вниз. Больных, живых во время проведения анализа, расценивают, как случай, и отмечают на кривой черточкой, то есть цензурируют. Больных, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы. Больных, отказавшихся от лечения, цензурируют в день отказа от терапии.

Безрецидивная выживаемость. При построении кривой безрецидивной выживаемости учитывают данные только тех больных, у которых была достигнута полная ремиссия. Точкой отсчета считается дата достижения полной ремиссии. Событиями считаются рецидив и смерть от любой причины (в период консолидации или поддерживающего лечения, от рецидива, в период ремиссии от другой причины, например, суицида). Цензурируют только тех больных, которые были живы и находились в полной ремиссии в момент проведения анализа. Больных, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы в полной ремиссии. Больных, у которых была достигнута полная ремиссия, но они отказались от лечения в ремиссии, цензурируют в день отказа от терапии.

Вероятность сохранения полной ремиссии (обратное от вероятности развития рецидива). При построении кривой вероятности сохранения полной ремиссии учитываются данные только о тех больных, у которых достигнута полная ремиссия. При этом точкой отсчета служит дата достижения полной ремиссии. Событием считается только рецидив заболевания. Цензурируют всех больных, кто жив в полной ремиссии в момент проведения анализа. Больные, умершие в период полной ремиссии от осложнений, связанных с лечением, или от других причин, цензурируют в день смерти, как больных, находившихся в полной ремиссии. Больных, судьба которых неизвестна, цензурируют на тот момент, когда было известно, что они живы в полной ремиссии. Больных, у которых была достигнута полная ремиссия, и они отказались от лечения в период ремиссии, цензурируют в день отказа от терапии.

Вероятность сохранения полной ремиссии является тем показателем, который позволяет оценивать истинную противоопухолевую эффективность какой-либо терапии без учета таких субъективных моментов как выхаживание больных от осложнений, связанных с самим лечением.

Бессобытийная выживаемость. Этот показатель оценивает выживаемость всех больных, включенных в анализ, с момента начала терапии. Событием считается ранняя летальность, факт недостижения полной ремиссии через два месяца от начала лечения, смерть в период ремиссии от осложнений химиотерапии или других причин, а также рецидив заболевания. Цензурят только больных, у которых была достигнута полная ремиссия в течение первых двух курсов химиотерапии, и они остаются живыми, сохраняя полную ремиссию, на момент проведения анализа.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови. Выделяют 2 основных типа трансплантации: аллогенную, то есть предполагающую трансфузию гемопоэтических клеток донора, и аутологичную, то есть трансфузию собственных клеток пациента, полученных в ремиссии заболевания. Среди алло-ТГСК выделяют родственную и неродственную трансплантации. Под родственной подразумевается трансплантация от полностью совместимого сиблинга (родного брата или сестры). Неродственная трансплантация выполняется клетками донора, который может быть полностью совместимым (по 10 из 10 локусам HLA), или частично совместимым (8-9 локусов из 10). В последние годы широкое распространение приобретает ТГСК от гаплоидентичного донора, чаще всего которыми являются родственники (мать, отец, брат, сестра, ребенок), которые имеют совпадение по 5 из 10 локусов по HLA.

4. Краткая информация о заболевании

4.1 Определение

Острые лимфобластные лейкозы/лимфомы (ОЛЛ/лф) представляют собой гетерогенную группу злокачественных клональных заболеваний системы крови, происходящих из клеток-предшественниц гемопоэза преимущественно лимфоидной направленности дифференцировки и характеризующиеся чаще всего исходным поражением костного мозга, вытеснением нормального кроветворения и вовлечением различных органов и систем организма (ЦНС, яички, лимфатическая ткань любой локализации), а также возможностью исходного поражения органов лимфатической ткани без вовлечения костного мозга [1-5].

4.2 Эпидемиологические характеристики

ОЛЛ может встречаться у лиц любого возраста, начиная с младенческого возраста и заканчивая пожилым, однако максимальные значения заболеваемости приходятся на детский возраст (60% больных ОЛЛ моложе 20 лет).

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является самой распространенной опухолью кроветворной ткани у детей, составляя 30% всех злокачественных опухолей детского возраста. У пациентов моложе 15 лет ОЛЛ диагностируется в 75% случаев всех ОЛ. Пик заболеваемости ОЛЛ приходится на возраст 3-4 года, затем частота его снижается, и второй подъем, хотя не столь существенный, отмечается в возрасте 50-60 лет [1-5]. В РФ в 2014 году диагноз ОЛЛ был установлен у 1731 пациента, половина из которых это лица моложе 18 лет.

4.3 Классификация ВОЗ

По данным последнего пересмотра классификации ВОЗ в 2016 году, в этой ВОЗ-классификации острые лимфобластные лейкозы рассматриваются в разделе опухолей из предшественников Т- и В-лимфоцитов [3]:

- 1) лимфобластный лейкоз/лимфома из В-предшественников (острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток – синоним);
- 2) лимфобластный лейкоз/лимфома из Т-предшественников (острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток – синоним).

Возможно равноценное использование описанных определений, и авторы классификации

лишь полагают, что при проценте бластных клеток в костном мозге 25 и более целесообразно говорить об остром лейкозе, а менее 25% - о лимфобластной лимфоме. Но чаще всего эти терминологические сложности умозрительны, поскольку терапия одинакова.

В- лимфобластный лейкоз/лимфома

- В-лимфобластный лейкоз/лимфома, без специфических характеристик (NOS – not otherwise specified)
- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с повторяющимися хромосомными аномалиями
 - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(9;22) (q34;q11.2); *BCR/ABL1*
 - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(v;11q23.3); *KMT2A* rearranged
 - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*
 - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с гипердиплоидией
 - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с гиподиплоидией (гиподиплоидный ОЛЛ)
 - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH*
 - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3/PBX1*
 - (ранее в классификации ВОЗ 2008 не представленный) В-лимфобластный лейкоз/лимфома, BCR-ABL1-подобный (BCR-ABL1-like)
 - (ранее в классификации ВОЗ 2008 не представленный) В-лимфобластный лейкоз/лимфома с iAMP21

Т -лимфобластный лейкоз/лимфома

- (ранее в классификации ВОЗ 2008 не представленный) из ранних предшественников Т-лимфобластный лейкоз/лимфома
- (ранее в классификации ВОЗ 2008 не представленный) НК-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома

4.4 Коды заболевания согласно МКБ классификации

- C91.0 Острый лимфобластный лейкоз
- C91.5 Т-клеточный лейкоз взрослых
- C91.7 Другой уточненный лимфоидный лейкоз
- C91.8 Неуточненный лимфоидный лейкоз
- C83.5 Лимфобластная (диффузная) лимфома
- C83.7. Опухоль Беркитта

5. Диагностика ОЛЛ

5.1 Клинические проявления ОЛЛ

Жалобы и анамнез.

Клинические проявления у больных ОЛЛ очень неспецифичны и связаны с развитием тех или иных симптомов, обусловленным вытеснением опухолевыми клетками нормального кроветворения. Основные симптомы заболевания - слабость, лихорадка, не связанная с инфекцией, оссалгии и артралгии, геморрагический синдром. Инфекционные осложнения встречаются нечасто, и в основном в тех случаях, когда число нейтрофилов не превышает $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$. У 1% больных отмечаются головные боли, тошнота, рвота, чаще всего при вовлечении центральной нервной систем [1-5].

Физикальное обследование.

При физикальном обследовании могут обнаруживаться различной степени бледность кожных покровов, петехиальные высыпания, синяки, кровоточивость десен, повышение температуры тела, лимфаденопатия, в том числе увеличение небных миндалин, спленомегалия, гепатомегалия, увеличение размеров почек, болезненность при поколачивании костей. Вовлечение кожи при ОЛЛ бывает редко, и если диагностируется, то ассоциируется с пре-B иммунофенотипом [1-4]. **Рекомендовано** при ОЛЛ тщательный сбор анамнеза заболевания с уточнением терапии, которая проводилась в связи с данным заболеванием и ранее по поводу других заболеваний, а также подробное описание жалоб больного. **Рекомендуется** при осмотре больного ОЛЛ включает измерение роста и массы тела, температуры тела; оценку состояния кожных покровов, костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома; наличие гепатоспленомегалии, лимфаденопатии; наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной системы.

5.2 Лабораторная диагностика ОЛЛ

При диагностике ОЛЛ **рекомендуется** выполнение общего анализа периферической крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа тромбоцитов. При диагностике ОЛЛ у части больных показатели крови могут быть нормальными. Число лейкоцитов может варьировать от $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ до $700 \cdot 10^9/\text{л}$; увеличение числа лейкоцитов выше $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ отмечается у 60% больных, выше $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$ – у 10%; тромбоцитопения менее $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ определяется у 60% больных.

Рекомендуется выполнить морфологическое исследование аспирата костного мозга.

Диагноз острого лейкоза устанавливают при обнаружении в костном мозге 20% и более бластных клеток. Однако, для острых лимфобластных лейкозов из клеток-предшественников лимфопоэза и для лимфобластных лимфом из тех же клеток-предшественников существует иное общепринятое определение: диагноз ОЛЛ (В-клеточного или Т-клеточного) устанавливают при обнаружении 25% и более бластных клеток в костном мозге. Если процент бластных клеток в костном мозге менее 25%, или бластные клетки отсутствуют в костном мозге, но присутствуют в иных очагах поражения (лимфатические узлы любой локализации, тимус, кожа, и т.д.), то устанавливают диагноз Т- или В-лимобластной лимфомы. Терапевтические подходы во всех случаях одинаковы [1-5].

Рекомендуется выполнить морфоцитохимическое исследование костного мозга. При цитохимическом исследовании лимфоидные бласты часто содержат PAS-положительные гранулы, они негативны в реакции на миелопероксидазу и другим миелоидным цитохимическим реакциям. Нередко при выполнении цитохимического исследования бластные клетки определяют, как недифференцируемые, поэтому ключевым методом диагностики ОЛЛ является иммунофенотипирование. Например, Т-клеточные бластные элементы чаще бывают PAS-негативны, в них выявляются кислая фосфатаза, неспецифическая эстераза в форме крупных одиночных гранул в цитоплазме в отличие от лимфобластов В-линии, где продукт реакции располагается в виде мелких гранул.

Рекомендуется обязательно выполнить иммунофенотипическое исследование бластных клеток аспирата костного мозга. Иммунофенотипирование выполняют с помощью мультипараметрической проточной цитофлюориметрии (обычно как минимум 3- или 4-цветной). Его используют для более четкого определения принадлежности бластных клеток к той или иной линии клеточной дифференцировки после установления морфологического диагноза ОЛЛ. Иммунофенотипическая характеристика бластных клеток при острых лимфобластных лейкозах представлена в **табл. 1**. ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов (70-80 % случаев) могут классифицироваться на четыре группы в зависимости от экспрессии антигенов дифференцировки В-клеток, а также цитоплазматических и поверхностных иммуноглобулинов (Ig). ОЛЛ из предшественников Т-лимфоцитов (20-30 % случаев) также могут делиться на четыре группы в зависимости от уровня зрелости тимоцита и экспрессии антигена. sCD3+ Т-ОЛЛ могут дополнительно классифицироваться в зависимости от субтипа рецептора Т-клеток (TCR). В ряде случаев бластные клетки имеют одновременно лимфоидные и миелоидные маркеры. В классификации ВОЗ (2016) эти случаи определяются как смешанный фенотип острых лейкозов (MPAL) (В-/миелоидный, Т-/миелоидный). При отсутствии экспрессии

маркеров, специфичных для лимфоидного или миелоидного ростков, устанавливают диагноз недифференцированный лейкоз.

Таблица 1. Иммунологическая классификация ОЛЛ.

Ключевые маркеры для диагностики ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов: CD19+ и CD79a+ и/или cyCD22+	
CD 10-	ОЛЛ из про-В-лимфобластов (В-I)
CD10+ cylg- cylg+ slg- slg+	Common- ОЛЛ (В-II) ОЛЛ из пре-В-лимфобластов (В-III) ОЛЛ из зрелых В-лимфоцитов (В-IV)
Ключевые маркеры для ОЛЛ из предшественников Т-лимфоцитов: cyCD3+ и CD7+	
cyCD3+ CD7 только CD2+ и/или CD5+ CD1a+	ОЛЛ из про-Т-лимфобластов (Т-I) ОЛЛ из пре-Т-лимфобластов (Т-II) ОЛЛ из кортикальных Т-лимфобластов (Т-III)
sCD3+ CD1a- sCD3+ анти-TCR α/β + sCD3+antiTCR γ/δ +	ОЛЛ из зрелых Т-лимфоцитов (Т-IV) α/β + Т-клеточный ОЛЛ (группа а) γ/δ + Т-клеточный ОЛЛ (группа b)

Рекомендуется выполнить стандартное цитогенетическое исследование аспирата костного мозга. Стандартное цитогенетическое исследование является необходимым компонентом диагностических процедур у пациента с подозрением на ОЛ. Для определения кариотипа достоверным считается только исследование как минимум 20 метафаз. Аномалии в кариотипе могут устанавливаться и на основании исследования клеток периферической крови. Хромосомные аномалии при ОЛЛ могут быть разделены на количественные или структурные, ассоциирующиеся с количественными, либо являющиеся изолированными. Гиперплоидия представляет собой приобретение дополнительных хромосом таким образом, что общее число хромосом в одной клетке становится больше 46. При ОЛЛ этот процесс, как представляется, не является случайным. Гиперплоидия обнаруживается в 5-15 % случаев ОЛЛ у взрослых, и ее ассоциация с благоприятным прогнозом менее очевидна, нежели при ОЛЛ у детей, когда гиперплоидность обнаруживается приблизительно в трети случаев. Гипоплоидия (количество хромосом меньше 46) обнаруживается в 2-8 % случаев ОЛЛ и ассоциируется с неблагоприятным исходом. Большинство хромосомных аномалий, обнаруживающихся при ОЛЛ, являются структурными и обычно представляют собой транслокации. Идентифицировано более 30 различных неслучайных транслокаций. Специфические хромосомные перестройки являются независимыми диагностическими и прогностическими маркерами, и служат в выборе тактики терапии. При отсутствии поражения костного мозга, которое бывает у больных с лимфобластными лимфомами,

цитогенетическое исследование должно быть выполнено на субстрате биопсированного опухолевого образования.

Всем больным ОЛЛ **рекомендуется** выполнить детекцию реарранжировок генов методом флюоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) из аспирата костного мозга для определения транслокации t(9;22) (q34;q11) - BCR-ABL1 и t(4;11) – MLL-AF4 у больных В-клеточными ОЛЛ и ОЛ смешанного фенотипа, особенно у тех, у кого метод стандартной цитогенетики оказался неинформативным. Преимуществом метода FISH является возможность исследовать десятки и сотни не только делящихся клеток, но и тех, что находятся в интерфазе. Но необходимо иметь в виду, что метод FISH позволяет анализировать только те участки хромосом, для выявления которых имеются молекулярные зонды, а не весь хромосомный набор целиком. Метод позволяет быстро (в течение максимум 2-х дней) выявить искомые поломки. Детекция t(9;22) (q34;q11) - BCR-ABL1 и t(4;11) – MLL-AF4 во время проведения предфазы определяет всю дальнейшую терапевтическую тактику. Стандартное цитогенетическое исследование является единственным методом, позволяющим анализировать весь хромосомный набор клетки целиком. Однако его выполнение требует достаточно длительного времени, а также в ряде случаев констатируется отсутствие делящихся клеток (митозов). В этих случаях целесообразно выполнять FISH исследование на ключевые перестройки t(9;22) (q34;q11) - BCR-ABL1 и t(4;11) – MLL-AF4 при В-ОЛЛ.

Рекомендуется выполнить молекулярное исследование аспирата костного мозга на наличие химерных генов BCR-ABL, c-MYC-IgH, MLL-AF4 и других, в зависимости от выявленных цитогенетических поломок с целью дальнейшего мониторинга эффективности химиотерапии и оценки МРБ в рамках клинических исследований. Детекция химерных генов BCR-ABL, c-MYC-IgH, MLL-AF4 необходима с целью мониторинга противоопухолевого ответа и принятия терапевтических решений. Молекулярное исследование других многочисленных поломок хотя и является в настоящее время за рубежом одним из ключевых методов стратификации больных на группы риска, в РФ этот подход не может быть применен в широкой практике. Детекция химерных транскриптов, мутации генов, перестройки и дупликация генов доступны только в больших исследовательских центрах.

Рекомендуется выполнить молекулярное исследование аспирата костного мозга на Т- или В-клеточную клональность. С молекулярной точки зрения все случаи ОЛЛ развиваются из клеток-предшественников В- или Т-лимфоцитов, поэтому все они демонстрируют клональные перестройки генов тяжелых цепей Ig и/или генов TCR. Этот феномен позволяет определять пациент специфические перестройки и использовать их в

качестве молекулярного маркера заболевания при мониторинге МРБ. Помимо пациентспецифических маркеров, ОЛЛ имеют большое количество генетических и молекулярных перестроек, мутаций, в которых участвуют различные гены. Перечень основных молекулярно-генетических аномалий, идентифицированных при ОЛЛ у взрослых и детей и используемых в настоящее время при молекулярной диагностике, приведен в таблице 2. Данный перечень не является полным и представляет собой компромисс между современным и более адекватным молекулярным методом выявления или исключения аномалии, а также наиболее часто используемой методикой.

Таблица 2. Основные генетические аномалии при ОЛЛ.

ОЛЛ	Аномалия	Вовлеченные гены	Частота	Метод детекции
В-клеточный	t(9;22)(q34;q11)	BCR ABL	Взрослые: 30 % Дети: 3 %	РТ-ПЦР
	t(12;21)(p33;q22)	TEL AML1	Взрослые: <1 % Дети: 20 %	РТ-ПЦР
	t(4;11)(q21;q23)	MLL AF4	Взрослые: 5 % Дети младшего возраста: 60 %	РТ-ПЦР
	t(1;19)(q23;p33)	E2A PBX1	5 %	РТ-ПЦР
	t(8;14)(q24;q32)	c-MYC IgH	1 %	FISH
	t(17;19)(q22;p33)	E2A HLF	<1 %	РТ-ПЦР
	t(11;19)(q23;p33)	MLL ENL	<1 %	РТ-ПЦР
		Мутации JAK1/2/3	10 %	Секвенирование
Т-клеточный	t(10;14)(q24;q11)	HOX11 TCR α/β	Взрослые: 31 %	РТ-ПЦР
	t(7;10)(q34;q24)	HOX11 TCRP	Дети: 7 %	
	t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2 TCR α/β	Взрослые: 13 % Дети: 20 %	РТ-ПЦР, FISH
	t(1;14)(p32;q11)	TALI TCR α/β	1-3 %	РТ-ПЦР
	Нормальный lp32	SIL TALI	9-30 %	РТ-ПЦР
	inv(7)(p15q34), t(7;7)	Гены HOXA TCRP	5 %	FISH, РТ-ПЦР
	t(10;11)(p33;q14-21)	CALM AF10	10 %	FISH
	t(9;9)(q34;q34)	NUP214 ABL1	6 %	FISH
	t(9;14)(q34;q34)	EML1 ABL1	<1 %	FISH
	Мутации NOTCH 1	NOTCH1	50 %	Секвенирование
Мутации JAK1	JAK1	18 %	Секвенирование	

Рекомендуется выполнить люмбальную пункцию с исследованием ликвора. При ряде вариантов ОЛЛ высока вероятность вовлечения оболочек головного мозга. Поэтому всем больным показано выполнение диагностической люмбальной пункции с морфологическим исследованием ликвора. Если уровень тромбоцитов не удается повысить до $30 \times 10^9/\text{л}$ и выше, от пункции можно воздержаться до восстановления

показателей после курса. Если у больного определяется лейкоцитоз выше $100 \times 10^9/\text{л}$, то первую люмбальную пункцию следует отложить до редукции числа лейкоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$.

Рекомендуется выделять и сохранять первичную ДНК и/или РНК из клеток костного мозга больных в биобанке, или направлять материал на хранение в лаборатории Федеральных Центров. Сохранение первичного биологического материала (ДНК, РНК выделенная из клеток костного мозга, или замороженные клетки) для выполнения в будущем молекулярных исследований, позволяющих четко определить группы риска.

Рекомендуется выполнить биохимическое исследование крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, аминотрансферазы, ЛДГ, магний, натрий, калий, кальций, глюкоза). Результаты выполненных анализов позволят определить объем опухолевого поражения, вероятность развития тумор-лизис синдрома, необходимость назначения определенных препаратов.

Рекомендуется выполнить исследование свертывающей системы крови (АЧТВ, протромбиновый индекс по Квику, тромбиновое время, фибриноген). Результаты выполненных анализов позволят определить вероятность развития тяжелых коагуляционных нарушений, как геморрагических, так и тромботических.

Рекомендуется выполнить исследование общего анализа мочи, определить наличие маркеров ВИЧ, сифилис, гепатитов В и С (иммуноферментный метод и ПЦР), определить маркеры герпесвирусной инфекции (иммуноферментный метод и ПЦР).

Рекомендуются выполнить микробиологические исследования (посев со слизистой оболочки рта и кишечника, посев крови, посев мочи).

Рекомендуется определение группы крови с фенотипом по системе резус.

Рекомендуется выполнить исследование на маркеры тромбофилии у больных, особенно которым планируется терапия L-аспарагиназой (коагуляционный фактор V (Leiden), полиморфизм метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR), полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), полиморфизм гена протромбина, полиморфизм гена коагуляционного фактора VII).

5.3 Инструментальная диагностика

Рекомендуется выполнить пункцию костного мозга всем больным независимо от числа лейкоцитов в периферической крови. Выполнять трепанобиопсию костного мозга **рекомендуется** у больных, у которых получен так называемый «сухой пунктат» с целью верификации точного диагноза уже методами иммуногистохимического исследования

Рекомендуется выполнить биопсию очага поражения (кожи, лимфатического узла, образования средостения) у больных без поражения костного мозга с целью точной верификации диагноза. **Не рекомендуется** выполнять пункционную биопсию очага поражения.

Рекомендуется выполнение электрокардиографии (ЭКГ), с целью выявления нарушения проводимости импульсов в сердечной мышце.

Рекомендуется выполнение компьютерной томографии (КТ) головного мозга. **Рекомендуется** выполнение рентгенографии и/или КТ органов грудной клетки, с целью выявления изменений легочной ткани и органов средостения.

Рекомендуется выполнение ультразвукового исследование (УЗИ) органов брюшной полости, внутрибрюшных и периферических лимфатических узлов.

Рекомендуется выполнение Эхо-кардиографии (Эхо-КГ), с целью оценки функционального состояния сердечной мышцы.

Рекомендуется выполнение УЗИ органов малого таза у женщин и предстательной железы у мужчин.

Рекомендуется при наличии клинических симптомов поражения ЖКТ выполнение фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) с целью оценки состояния слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, обнаружения источника кровотечения. **Рекомендуется** выполнение фибробронхоскопии (ФБС) у селектированной группы больных при наличии клинических симптомов (дыхательной недостаточности, обусловленной обширной пневмонией, кровохарканья) с целью оценки состояния слизистой оболочки трахеи, бронхов, обнаружения источника кровотечения.

5.4 Иная диагностика

Рекомендуется выполнение определения статуса больного (по шкалам ECOG/WHO), оценки коморбидности.

Рекомендуется выполнение женщинам репродуктивного возраста теста на беременность.

Рекомендуется выполнение HLA-типирования больного и сиблингов с целью поиска потенциального донора костного мозга.

Рекомендуется консультация невропатолога, окулиста, отоларинголога, гинеколога (для женщин).

Невыполнение указанных в разделах **5.1-5.4** процедур и методов обследования возможно только в крайних случаях, когда больной находится в терминальном состоянии

при поступлении в специализированное учреждение или его соматический статус таков, что никакого специфического лечения выполняться не будет – только паллиативное лечение, или если больной отказывается от обследования и лечения, что должно быть задокументировано в истории болезни.

5.5 Динамическая оценка эффективности терапии

На этапах индукции и консолидации контрольное исследование костного мозга **рекомендуется** выполнять перед началом каждого последующего этапа (оптимально), либо один раз в два месяца (не реже!).

На фоне поддерживающей терапии **рекомендовано** повторять пункции костного мозга один раз в 3 месяца в течение 2-х лет и в дальнейшем, после снятия с лечения, каждые полгода до трех лет наблюдения.

Стандартизованные временные точки взятия костного мозга необходимы при мониторинге МРБ. Мониторинг МРБ является ключевым исследованием во всех современных протоколах лечения ОЛЛ. В России, где в клинические исследования включается минимальное число больных, рекомендовать стандартизованный мониторинг МРБ и принимать терапевтические решения в зависимости от получаемых показателей представляется преждевременным. Это связано с тем, что в большинстве случаев программы терапии ОЛЛ модифицируются, не соблюдаются принципы дозы-интенсивность, интервалы, в ряде случаев отсутствуют предусмотренные конкретным протоколом препараты. Детекция МРБ необходима для решения вопроса о целесообразности выполнения аллогенной ТГСК. Поэтому представляется разумным всех больных ОЛЛ, которые не включены в контролируемые клинические исследования, рассматривать в качестве кандидатов для алло-ТГСК, особенно, если речь идет о родственной трансплантации.

Вопреки сомнительной в условиях РФ рекомендации мониторировать МРБ у больных с Rh-негативными ОЛЛ, мониторинг МРБ у больных Rh-позитивным ОЛЛ является ключевым условием лечения для ВСЕХ (!) пациентов и в условиях РФ, поскольку это напрямую связано с требованием рекомендаций по смене тирозинкиназного ингибитора в случае недостижения молекулярного ответа [1, 2].

6. Прогностические факторы

6.1 Основные положения о прогностических факторах

Положение о прогностических факторах при острых лейкозах возникло с появлением адекватной химиотерапии так, как только использование стандартных

программ позволяет выделить больных с определенными клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими, молекулярно-генетическими характеристиками заболевания, у которых удастся или не удастся добиться эффекта. Детальное изучение причин неуспеха при использовании стандартных протоколов приводит к формированию групп риска и, соответственно, созданию новых дифференцированных подходов к лечению этих больных. Следует подчеркнуть, что наличие у пациента фактора неблагоприятного прогноза ни в коем случае не может быть основанием для перехода к паллиативной терапии. Все факторы прогноза используют и исследуют только в контексте возможности такого изменения терапии, которое повысило бы ее эффективность у таких больных.

В течение как минимум двух десятилетий для взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ), так называемые факторы риска, ассоциированные с эффективностью лечения, остаются неизменными. Исключение составляют Ph-положительные ОЛЛ и В-ОЛЛ со зрелым иммунофенотипом, которые были выделены в совершенно отдельные группы, нуждающиеся в особом терапевтическом воздействии (тирозинкиназные ингибиторы и блоковая иммунохимиотерапия, соответственно), и прогноз при которых вследствие этого изменился существенным образом. При Ph-негативных ОЛЛ, несмотря на интенсификацию терапии, выполнение значительного числа трансплантаций аллогенного костного мозга, на разных протоколах разных исследовательских групп определенные клинико-лабораторные параметры продолжают определять прогноз заболевания, как и несколько десятков лет назад. Для Ph-негативных В-клеточных острых лимфобластных лейкозов факторами риска большинством исследователей признаются - более старший возраст (30 лет и более), инициальный лейкоцитоз ($30 \cdot 10^9/\text{л}$ и более), ранний фенотип (ранний-пре-В или VI по классификации EGIL), увеличение показателя ЛДГ в два раза и более, позднее (более, чем на 35 день) достижение полной ремиссии, обнаружение транслокации t(4;11). Для Т-клеточных ОЛЛ – ранние и зрелый иммунофенотипы (TI/II и TIV по классификации EGIL), позднее достижение полной ремиссии. Помимо этого, последние десять лет ключевым фактором прогноза для всех ОЛЛ стал показатель, оценивающий минимальную резидуальную популяцию опухолевых клеток (МРБ): при ее обнаружении с чувствительностью метода 10^{-4} в течение 6 месяцев лечения прогноз определяется как негативный.

Совершенно очевидно, что выделение тех или иных факторов прогноза напрямую связано с выбором терапевтической тактики и необходимостью использовать в период первой полной ремиссии трансплантацию аллогенного костного мозга (аллогенную ТГСК).

6.2 Модели определения групп риска

При идентификации отдельных групп риска обычно учитывают сочетание основных клинико-прогностических характеристик. Поскольку невозможность достижения полной ремиссии встречается в $\leq 10\%$ случаев, эти прогностические модели в целом используют для определения дальнейшей терапевтической тактики и, в частности, включение в программу лечения трансплантации аллогенного костного мозга.

Различные протоколы лечения ОЛЛ, как уже отмечалось, имеют свои прогностические маркеры, во многом схожие.

По данным российского многоцентрового исследования на протоколе ОЛЛ-2009 для Ph-негативных ОЛЛ факторами риска достоверными являются возраст более 30 лет, инициальный лейкоцитоз более $30 \times 10^9/\text{л}$ и подтверждение MLL реанжировок для В-ОЛЛ, и MLL реанжировки – для Т-ОЛЛ.

Таблица 3. Факторы риска на рекомендуемых к использованию протоколах.

Факторы риска	Исследования				
	GMALL (07/03)	GRAALL05 (05) Ph-	MDACRC (Hyper-CVAD)	MB-2008	ОЛЛ-2009
Возраст $< \geq 30$ -35 лет	+	+	+	+	+
Про-В ОЛЛ	+	+	+	+	-
Про-Т и зрелый Т варианты	+	+	+	+	-
Инициальный лейкоцитоз для В-клеточного ОЛЛ $>30 \times 10^9/\text{л}$	+	+	+	+	+
Обнаружение t(9;22) перестроек MLL-гена, t(1;19)	+	+	+	+	+
Недостижение ремиссии после 35 дня терапии	+	+	+	+	-
МРБ статус на 16 неделе	+	+	+	+	? нет данных

Ввиду того факта, что 40-50 % пациентов, несмотря на отсутствие описываемых факторов риска, рецидивируют, эти модели риска расцениваются в большей степени как рекомендательные, за исключением ряда параметров, характеризующихся выраженным неблагоприятным прогнозом, в частности наличием филадельфийской хромосомы и

транслокации t(4; 11).

Ключевым маркером прогноза, определяющим терапевтическую тактику, во всех европейских исследованиях в настоящее время является обнаружение минимальной резидуальной болезни на определенных сроках лечения ОЛЛ. Также во многих исследованиях сформулированы молекулярно-генетические группы, определяемые по обнаружению тех или иных перестроек, мутаций, дупликаций, которые в настоящее время и определяют тактику терапии и ее эффективность у пациентов.

6.3 Полноценное соблюдение протоколов лечения (режима терапии)

Возможность завершить полный курс индукционно-консолидационной терапии в течение указанного периода времени, а затем выполнять поддерживающую терапию в полном объеме является четким прогностическим фактором, неоднократно продемонстрировавшим свою значимость в Российских исследованиях. С этой концепцией согласны и зарубежные исследователи. Адекватное химиотерапевтическое воздействие остается фундаментом успешного лечения. К сожалению, неадекватность выполнения протоколов лечения до сих пор является одной из основных причин значительно меньшей эффективности лечения больных острыми лейкозами во многих гематологических центрах. Таким образом, **рекомендуется** определение группы риска, по которой определяется терапевтическая тактика, **ТОЛЬКО В РАМКАХ ТОГО ПРОТОКОЛА, КОТОРЫЙ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ У КОНКРЕТНОГО БОЛЬНОГО. Рекомендуется** считать невыполнение протокола терапии, нерегламентированное снижение доз препаратов, длительные интервалы без лечения, не предусмотренные протоколом, грубыми нарушениями химиотерапевтического протокола, и оценивать таких больных как больных с крайне неблагоприятными исходами терапии.

Рекомендуется выполнение стандартного цитогенетического исследования бластных клеток, поскольку наличие филадельфийской хромосомы и транслокации t(4; 11) является фактором крайне неблагоприятного прогноза на любом протоколе.

Не рекомендуется применение описанных за рубежом молекулярно-генетических прогностических моделей, вследствие отсутствия в РФ единого протокола лечения и широкой доступности молекулярно-биологических исследований.

6.4 Минимальная резидуальная болезнь

В настоящее время стандартом мониторинга эффективности лечения ОЛЛ стал мониторинг остаточной опухолевой популяции клеток (МРБ) с помощью методов проточной цитометрии и/или молекулярно-биологических методов. Указанные методы

обладают высокой чувствительностью (обнаруживается 1 лейкемическая клетка на 10^{4-6} нормальных гемопоэтических клеток), и с их помощью можно отслеживать в динамике судьбу лейкемического клона. Обнаружение МРБ после цитостатического воздействия является самым мощным прогностическим фактором у больных ОЛЛ, свидетельствующим о необходимости изменения терапевтической тактики и применения в программе лечения трансплантации аллогенного костного мозга.

6.4.1 Методы оценки МРБ

Разработано несколько методов оценки МРБ при ОЛЛ. Эти методы отличаются по трудоемкости, временным затратам, применимости в отдельных ситуациях, чувствительности, стоимости и некоторым другим аспектам. Самое важное в исследовании МРБ – это многократное исследование, оценка в «динамике», с течением времени.

Как уже отмечалось ранее, методы детекции и мониторинга МРБ позволяют оценивать эффективность проводимого лечения на молекулярном уровне. Оценка МРБ осуществляется ТОЛЬКО у больных, у кого получена полная клинико-гематологическая ремиссия. Мониторинг МРБ может осуществляться методом проточной цитометрии, методом ПЦР, то есть теми методами, у которых чувствительность составляет не менее 10^{-4} (то есть возможность определить одну опухолевую клетку на 10000 нормальных). Метод FISH и метод стандартного цитогенетического исследования для мониторинга МРБ не применяют.

При сравнении результатов мониторинга МРБ методом проточной цитометрии и методом ПЦР большинство исследователей считает, что эффективность двух методов сопоставима, однако ПЦР характеризуется несколько более высокой чувствительностью. При оценке МРБ у больного целесообразно пользоваться только одним из методов для принятия терапевтических решений, при этом мониторинг должен осуществляться с первых дней терапии и выполняться в одной лаборатории. Применение на одной контрольной точке проточной цитометрии, на другой – ПЦР, или чередовать методы детекции – недопустимо.

Анализ МРБ выполняется в образцах костного мозга. С целью унификации обследования и сопоставимости результатов при всех вариантах ОЛЛ **рекомендуется** для мониторинга использовать образцы костного мозга.

При экстрамедуллярных рецидивах (в частности, с поражением ЦНС или яичек) в большинстве случаев в костном мозге определяется минимальная резидуальная популяция опухолевых клеток. Детекция МРБ при экстрамедуллярном рецидиве подтверждает

практические соображения о том, что при рецидиве ОЛЛ необходима системная, а не только местная терапия. Оценка МРБ может быть полезной при принятии решений о степени интенсивности терапии, например, при рецидиве в ЦНС, когда следует избегать дополнительной нейротоксичности у пациентов без МРБ в костном мозге.

6.4.2 Временные точки мониторинга

В разных клинических исследованиях ключевые точки исследования МРБ, определяющие прогноз, соответственно, изменение стратегии терапии несколько отличаются. В целом, исследователи оценивают остаточную популяцию опухолевых клеток в конце первой индукционной фазы (6 нед от начала терапии) и на этапе консолидации (12-16 недель от начала терапии). Представляется целесообразным использовать временные точки оценки МРБ у больных в соответствии используемым протоколом лечения и только при условии его адекватного выполнения (немецкая группа – 10 и 16 недели, французская - 6 и 12 недели (6 неделя для определения тактики лечения), Великобритания - 10 и 15 недели, Италия - 10 -16 -22 недели (22 неделя для определения тактики лечения).

При использовании протокола Российской исследовательской группы ОЛЛ-2009 образцы костного мозга анализируют на 10 и 16 неделе терапии.

6.4.3 Прогностическая значимость МРБ

Известно, что персистенция МРБ после индукционной/консолидационной терапии ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и высокой частотой рецидивов, несмотря на продолжение химиотерапии.

Также крайне неблагоприятным фактором является молекулярный рецидив. Медиана времени от детекции МРБ в костном мозге до развития гематологического развернутого рецидива составляет около 2-4 месяцев. Эти данные позволяют **рекомендовать** лечение молекулярного рецидива в соответствии со стандартами, разработанными для развернутого морфологического рецидива, во всяком случае при ОЛЛ у взрослых.

Наличие молекулярного рецидива может также являться критерием включения в исследования по использованию экспериментальных лекарственных средств. Очевидно, что при констатации недостаточности молекулярного ответа или молекулярного рецидива последующее ожидание морфологического рецидива для того, чтобы пациент мог быть включен в клиническое исследование новых лекарственных препаратов, представляется спорным с этической точки зрения.

Фактором негативного прогноза в плане безрецидивного течения заболевания также является и обнаружение МРБ как до, так и после трансплантации костного мозга. Вероятность развития рецидива достоверно выше у больных, у кого МРБ определяется.

Не рекомендуется выполнять мониторинг МРБ при несоблюдении протоколов химиотерапии. Мониторинг МРБ имеет значение только при проведении адекватной химиотерапии согласно выбранному протоколу, при соблюдении принципа доз-интенсивность, интервалов и этапов лечения.

Оценка МРБ может осуществляться разными методами, но обязательно **рекомендовано:**

- ✓ определение лейкоз-специфических маркеров, пациент-специфических клональных перестроек, аберрантного иммунофенотипа ДО НАЧАЛА ТЕРАПИИ,
- ✓ проведение мониторинга одним из методов либо одновременно двумя (не чередуя, не заменяя один другим),
- ✓ выполнение исследования в одной лаборатории согласно рекомендуемым стандартизованным подходам в четкие сроки, предусмотренные протоколами при их адекватном исполнении.

Не рекомендуется принимать решения об изменении терапевтической тактики при невыполнении конкретного протокола терапии и при определении МРБ в качестве однократного исследования.

6.4.4 Прогностическая значимость МРБ. Пороговые значения МРБ.

Необходимо отметить, что **пороговые величины чувствительности** детекции МРБ и **пороговые значения МРБ** – это разные понятия. Пороговое значение чувствительности представляет собой лабораторный показатель и показывает, какую минимальную величину МРБ было возможно определить в ходе конкретного анализа у конкретного пациента. **В разных протоколах приняты разные пороговые значения МРБ в зависимости от контрольной точки исследования (индукция или консолидация), а также применяемого метода (проточная цитометрия (МПЦ) или ПЦР).** Эти пороговые значения позволяют провести стратификацию пациентов на группы риска. Обычно определение МРБ проводят на начальных этапах терапии (индукции и консолидации), где в пределах одного протокола пациенты с более быстрым клиренсом МРБ имеют более благоприятный прогноз, чем пациенты с более медленным клиренсом и более высокими значениями МРБ в контрольные точки.

Чтобы оценить влияние количественных показателей МРБ на частоту рецидивов, используют анализ выживаемости. По результатам такого анализа, рассчитывают

оптимальные пороговые значения МРБ, по которым можно выделить группы пациентов с разным риском развития рецидивов. В таблице 4 суммированы данные по пороговым значения МРБ, полученных в разных исследованиях.

Таблица 4. Пороговые значения МРБ, полученные в различных исследованиях.

Протокол/Авторы	Метод	Этап терапии	порог	Показатели выживаемости
ОЛЛ				
AALL0232 Borowitz с соавт., 2015	МПЦ	Конец индукции (день 29)	0,01%	5-летняя БСВ 86±1% vs 58±4% P<0,0001
ALL-REZ BFM 2002 Eckert с соавт., 2013	ПЦР	Конец индукции	10 ⁻³	10-летняя БСВ 76±6% vs 18±7% P<0,0001
GMALL Gokbuget с соавт., 2012	ПЦР	День 71 Неделя 16	10 ⁻⁴	Вероятность сохранения ПР день 71: 69±3% vs 42±6% P<0,0001 Неделя 16: 74±3% vs 35±6% P<0,0001
GRAALL Beldjord К с соавт., 2014	ПЦР	Конец индукции	10 ⁻⁴	ВРР 22,9% vs 60,4%
NILG-ALL09/00 Bassan с соавт., 2009	ПЦР	Неделя 16, неделя 22	10 ⁻⁴	БРВ Медиана не достигнута vs 1,16 лет, p=0,001
PETHEMA ALL-AR-03 Ribera с соавт., 2014	МПЦ	Конец индукции (неделя 5-6) и конец консолидации 3 (недели 16-18)	0,1% 0,05%	НД

АIEOP-BFM ALL 2000 Flohr с соавт., 2008	ПЦР	Конец индукции (день 33), конец консолидации (день 78)	10^{-3}	НД
АIEOP-BFM-ALL Basso с соавт., 2009	МПЦ	День 15	0,1%, 10%	5-летняя ВРР <0,1%: 7,5% 0,1%-10%: 17,5% ≥10%: 47,2%
NORHO-92 Björklund с соавт., 2003	МПЦ	Индукция	0,01%	НД

Примечания: *БСВ* – бессобытийная выживаемость, *ВРР* – вероятность развития рецидива, *БРВ* – безрецидивная выживаемость, *НД*- нет данных или количественные данные не представлены.

7. ЛЕЧЕНИЕ ОЛЛ

7.1 Основные принципы химиотерапии ОЛЛ

В настоящее время базисом всей программной терапии ОЛЛ является дифференцированное воздействие – 1) для иммунологически зрелых В-ОЛЛ доказана эффективность мощного импульсного короткого воздействия в сочетании с анти-CD20-моноклональными антителами (90% пятилетняя безрецидивная выживаемость); 2) для Ph-позитивных ОЛЛ ключевым фактором эффективности является использование ингибиторов abl-тирозинкиназы (80% трехлетняя выживаемость); 3) для больных, у кого определяется персистенция минимальной остаточной популяции опухолевых клеток (МРБ), – трансплантация аллогенного костного мозга. При таком дифференцированном подходе долгосрочная выживаемость у взрослых больных ОЛЛ измеряется 50%. Следует признать, что уже на момент диагностики так называемого острого лимфобластного лейкоза/лимфомы необходимо выделять отдельные формы ОЛЛ, которые не должны включаться в общие программы лечения. Для каждой из этих форм предусмотрен свой специфический протокол химиотерапии.

Развитие основных диагностических критериев и дифференцированного лечения ОЛЛ основано в основном на результатах клинических исследований, выполненных большими российскими, европейскими и американскими исследовательскими группами. Все эти исследования посвящены оптимизации химиотерапии, трансплантации стволовых

гемопоэтических клеток, адекватной сопроводительной терапии, планированию терапии в зависимости от факторов риска, а в последние годы — на развитии принципов таргетной (целенаправленной, ассоциированной с конкретными опухольспецифическими маркерами) терапии.

Поскольку острые лимфобластные лейкозы представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний, то, несомненно, при разных вариантах терапевтическая тактика существенно отличается. Однако при любых подходах терапия ОЛЛ является многокомпонентной (число используемых препаратов варьирует от 6 до 8), многоэтапной и длительной.

В настоящее время принципиально выделяют три ключевых, требующих разного лечения, группы ОЛЛ: 1. В-зрелые ОЛЛ; 2. Ph-позитивные ОЛЛ; 3. Ph-негативные ОЛЛ.

Для иммунологически В-зрелого варианта ОЛЛ (Беркитт-лейкоза/лимфомы) принципиальным является использование интенсивного импульсного (блокового) воздействия в сочетании с анти-CD20-моноклональными антителами (ритуксимабом). Обычно после выполнения 4-6 блоков больные снимаются с терапии, им не проводится поддерживающее лечение, они не нуждаются в выполнении ни аутологичной, ни аллогенной ТКМ.

При Ph-позитивных ОЛЛ необходимым является использование тирозинкиназных ингибиторов (ИТК), начиная с иматиниба в первой линии с дальнейшей модификацией таргетного воздействия на основании мониторинга минимальной остаточной популяции опухолевых клеток и наличия мутаций киназного домена BCR-ABL. Это воздействие должно быть постоянным. Однако, что касается объема химиотерапии при Ph-позитивных ОЛЛ, то это до сих пор остается предметом дискуссий. Используют как минимальное цитостатическое воздействие (либо одни глюкокортикоиды, либо глюкокортикоиды в сочетании с винкристином), так и более интенсивное (классические химиотерапевтические протоколы лечения ОЛЛ, высокодозные импульсные протоколы). Большинство исследователей одним из важнейших этапов лечения Ph-позитивных ОЛЛ считают аллогенную ТКМ. При отсутствии совместимых доноров и в случае достижения молекулярной ремиссии альтернативой аллогенной может служить аутологичная ТКМ. После любой из ТКМ необходимо продолжать лечение ИТК минимум в течение двух лет после трансплантации.

В терапии Ph-негативных ОЛЛ многие программы, особенно у подростков (15-21 года) и молодых взрослых (больные в возрасте до 30 лет), ориентированы на современные педиатрические протоколы. Введен даже специальный термин, определяющий их как протоколы, «основанные на педиатрическом подходе» (“pediatric based protocols”).

Следует отметить, что этот термин не вполне корректен, поскольку все без исключения протоколы лечения ОЛЛ у взрослых больных еще в начале 60-ых годов прошлого столетия были заимствованы из педиатрических исследований. По современным представлениям, протоколы, «основанные на педиатрическом подходе», подразумевают применение многих цитостатических препаратов, используемых в программной терапии ОЛЛ, в высоких «педиатрических» дозах (например, метотрексата в дозе 5 г/м²), проведение «блокового» многокомпонентного консолидирующего воздействия, сопровождающегося значительными по длительности цитопениями (FLAG, CLAEГ, HDara-c+HDMtx) и, соответственно, временем без лечения.

У взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ используется в основном два принципа химиотерапевтического воздействия: 1) импульсное, высокодозное с последующей постоянной поддерживающей терапией (программа Hyper-CVAD М.Д. Андерсона онкологического центра) и более 2) традиционное (стандартное) – 8-9-недельная непрерывная индукция с последующими неоднократными высокодозными миелоаблативными курсами и в последующем – поддерживающим лечением. Также, и тот и другой подходы предусматривают большую долю больных, которым показано выполнение аллогенной ТГСК. Третьим подходом, как уже подчеркивалось ранее, является воспроизведение 3) педиатрических протоколов лечения ОЛЛ. Результаты крупнейших исследовательских групп по лечению Ph-негативных ОЛЛ у взрослых в зависимости от принципа химиотерапевтического воздействия отражены в таблице 5.

Таблица 5. Долгосрочные результаты терапии Ph-негативных ОЛЛ взрослых в зависимости от принципа химиотерапевтического воздействия.

Принцип химиотерапевтического воздействия	Исследовательская группа	Больные	Аллогенная ТГСК в 1 ПР	5-летняя ОВ
Импульсное (Hyper-CVAD)	М.Д.Андерсон Раковый центр (Kantarjian et al., CANCER 2004, V101, N 12, p 2788)	n=178	нет	38%
Традиционное	MRC UKALLXII/ ECOG E2993 (Anthony H. Goldstone,	n=1031, 15-55 лет	Реализована у 76%	Есть донор =53% Нет донора =

	BLOOD, 2008 V 111, N 4 p 1827)			45% (p=0,01)
	GMALL (N.Gokbuget et al BLOOD, 2012 V 120, N 9 p 1868)	n=504, 15-55 лет	Реализована у 70% из группы высокого риска	54%
Педиатрический подход	PETHEMA (J.Ribera, JCO V 26 N 11 pp 1843)	n=81, 15-30 лет, группа стандартного риска	нет	До 21 года = 77% В возрасте от 21-30 = 63%
	GRAALL 2003/2005 (N.Dhedin, Blood, 2015, doi:10.1182/blood-2014-09-599894)	n=552, 15-55 лет, группа высокого риска	Реализована у 54% больных	Без ТКМ= 55% С ТКМ = 60%
Неинтенсивное, но непрерывное	ОЛЛ-2009 (Паровичникова ЕН и др, Тер.архив,2016, N7)	n=298, 15-55 лет	Реализована у 7%	60%

Суммируя данные таблицы, можно отметить, что в целом 5-летняя ОВ взрослых больных ОЛЛ, варьируя в зависимости от группы риска и возраста, составляет 45-55%. Результаты Российского исследования абсолютно сопоставимы и даже превышают данные зарубежных исследований, несмотря на малую долю аллогенных ТГСК.

Российская исследовательская группа с 2009 года применяет иные принципы лечения взрослых больных ОЛЛ. В отличие от всех исследовательских групп на протоколе ОЛЛ-2009 была деэскалирована химиотерапевтическая нагрузка, и в его основу был положен принцип, использованный в Российском педиатрическом исследовании МВ-2002 - принцип непрерывности лечения с модификацией доз цитостатических препаратов. Деэскалация заключалась в уменьшении в период индукции ремиссии числа введений антрациклиновых антибиотиков с 4-х до 3-х, числа введений циклофосфана с 2-х до одного, числа цитарабиновых блоков с 4-х до 2-х, а также отсутствие в протоколе мультикомпонентных миелоаблативных курсов консолидации, сопровождающихся

периодами длительной нейтропении. Важным на протоколе ОЛЛ-2009 является возможность ротации этапов лечения после достижения полной ремиссии, смещения времени введения цитостатических препаратов в зависимости от состояния больного при сохранении общего объема цитостатической нагрузки и, что главное, непрерывности воздействия. Интервалы между курсами индукции/консолидации не предусмотрены. Кроме этого, для Т-клеточных ОЛЛ был внедрен этап поздней высокодозной консолидации – трансплантация аутологичного костного мозга после немиелоаблативного режима кондиционирования ВЕАМ, - с последующей поддерживающей терапией по протоколу. Трансплантацию аллогенного костного мозга в первой полной ремиссии в основном предусматривали больным с t(4;11), t(1;19).

При любом принципе химиотерапевтического воздействия в лечении ОЛЛ существует несколько основных этапов терапии - индукция ремиссии, консолидация ремиссии, поддерживающая терапия и профилактика (лечение) нейролейкемии.

Период начального лечения, целью которого является существенное уменьшение опухолевой массы и достижение полной ремиссии, называется периодом **индукции** ремиссии. В терапии ОЛЛ используют две фазы индукции длительностью в 4 недели каждая, перерыв между которыми не предусмотрен. Именно в этот период на фоне применения цитостатических средств количество лейкоэмических клеток в костном мозге уменьшается примерно в 100 раз, т.е. в момент констатации полной ремиссии в костном мозге морфологически определяется менее 5% опухолевых клеток. При использовании импульсного подхода (программы Hyper-CVAD) этапом индукции считаются два курса – собственно двухнедельный курс Hyper-CVAD и следующий за ним после перерыва курс высокодозного цитарабина и метотрексата. В большинстве случаев полная ремиссия достигается уже после первой фазы индукции (или после первого курса Hyper-CVAD, и лишь у части больных (10-30%) – после второй фазы индукции (или второго курса высокодозного цитарабина и метотрексата).

Вторым этапом терапии острых лейкозов является **консолидация** ремиссии (закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта). В настоящее время в большинстве случаев консолидация является наиболее агрессивным и высокодозным этапом в лечении ОЛЛ. Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкоэмических клеток. Чаще всего предусмотрено 1-2 таких курса, затем могут использоваться перед поддерживающим лечением программы реиндукции (более длительные, аналогичные индукционной терапии). В протоколе Российской группы периодом консолидации названы пять продолжительных последовательных (3-4 недельных) этапа, между которыми не

предусмотрены перерывы (!), но изменяется лишь набор лекарственных препаратов, используемых в данный период и модифицируются дозировки ряда цитостатических средств. Следует подчеркнуть, что возможна ротация предусмотренных протоколом этапов консолидации в зависимости от цитопенического синдрома и вариантов осложнений.

После завершения этапов консолидации следует период **поддерживающего лечения**, то есть продолжение цитостатического воздействия в меньших дозах, чем в период индукции ремиссии, на, возможно, остающийся опухолевый клон.

Лечение больных может проводиться в условиях стационарного лечения, так и при отсутствии инфекционных, тромботических осложнений и отсутствия миелотоксического агранулоцитоза в условиях дневного стационара.

Для оптимального ведения больных, особенно на фоне длительной постоянной химиотерапии, необходимо предусматривать условия венозного доступа (решение вопроса о катетеризации центральных вен, установления катетеров Хикмана или порт-системы при необходимости).

У многих больных ОЛЛ, особенно относящихся к так называемым группам высокого риска, одним из этапов лечения становится **трансплантация стволовых гемопоэтических клеток** либо аутологичных (ауто-ТГСК), либо аллогенных (от родственного или неродственного HLA-совместимого донора – алло-ТГСК). В России ауто-ТГСК рассматривается как поздняя высокодозная консолидация чаще всего в лечении Т-клеточных острых лейкозов. В зарубежных исследованиях аутологичная ТГСК рекомендуется у больных в молекулярной ремиссии Ph-позитивного ОЛЛ. Алло-ТГСК является обязательным этапом терапии больных ОЛЛ из группы высокого риска, и ее эффективность связана с формированием постоянного иммунологического контроля за оставшимся после цитостатического воздействия опухолевым клоном (реакции трансплантат против хозяина).

Принципиальным этапом лечения ОЛЛ являются **профилактика** или при необходимости **лечение** нейролейкемии. Этот этап распределяется на все периоды программного лечения - индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающее лечение. Обычно профилактику нейролейкемии (основной период – 5-6 интратекальных введений препаратов) осуществляют в период индукционной терапии, затем в течение всех этапов консолидации и поддерживающей терапии выполняются профилактические пункции с разной частотой на разных этапах (в среднем число профилактических люмбальных пункций (ЛП) должно составлять 15-20).

Лечение нейролейкемии осуществляют по иным принципам. Сначала проводят

интратекальные введения цитостатических препаратов с частотой один раз в два-три дня до нормализации показателей цереброспинальной жидкости и получения минимум трех нормальных ЛП. Затем пункции в течение полугода проводятся с частотой один раз в две-три недели, с последующим переходом на профилактический режим введения. В большинстве случаев облучении головы в дозе 2400 рад не требуется. Этот подход может быть использован лишь у тех больных, у кого вследствие различных причин (анатомические особенности, крайне тяжелая переносимость ЛП) профилактика нейрорлейкемии с помощью интратекальных введений цитостатических препаратов выполнена быть не может. Также вопрос о применении облучения головы поднимается при рефрактерном течении нейрорлейкемии (отсутствие полного ответа через 5-6 введений препаратов).

7.2 Лечение Ph-негативных ОЛЛ

7.2.1 Выбор программы индукционной терапии у больных в возрасте до 55 лет.

Четкая и прецизионная диагностика различных вариантов острого лимфобластного лейкоза является залогом успеха терапии. Как ранее отмечалось, ключевым для выбора программы терапии является выделение больных Ph-позитивным ОЛЛ (1) и ОЛЛ из зрелых В-лимфоцитов (2), при которых необходимо использование тирозинкиназных ингибиторов (1) и импульсной блоковой высокодозной терапии (2), соответственно. Для остальных вариантов ОЛЛ терапия в целом унифицирована.

Если у больного определен иммунологический вариант ОЛЛ из ранних В-предшественников (про-В, common, пре-В), то до определения цитогенетического варианта может быть начата предфаза – инициальная 7-дневная терапия, направленная на циторедукцию, определение чувствительности опухолевых клеток к преднизолону.

При установлении диагноза Ph-негативного ОЛЛ из В-предшественников и Т-клеточного ОЛЛ после проведения предфазы необходимо четко с самого начала определить, по какому протоколу будет осуществляться терапия. Смена одного протокола на другой в ходе лечения недопустима, поскольку факторы риска, которые определяют программу лечения могут отличаться на различных протоколах. Единственным универсальным негативным прогностическим фактором для всех протоколов является обнаружение перестроек MLL-гена, транслокации (4;11), при которых во всех случаях необходима как можно более ранняя трансплантация аллогенного костного мозга. Остальные, наиболее часто обсуждаемые факторы риска в разных исследованиях по-разному определяют долгосрочную эффективность. Например, недостижение полной ремиссии после первой фазы индукции во многих исследованиях рассматриваются как

крайне негативный фактор, и все больные становятся кандидатами на аллогенную ТГСК. Однако, при лечении по протоколу Российской исследовательской группы ОЛЛ-2009, этот фактор утрачивает свою значимость, так как показатели безрецидивной выживаемости больных, у которых полная ремиссия получена после первой или второй фазы индукции, не отличаются.

Таким образом, определяя тот или иной протокол лечения, врач с самого начала берет на себя ответственность за его четкое выполнение и соблюдение предписанных конкретным протоколом рекомендаций. После решения вопроса о том, по какому протоколу будет осуществляться лечение больного, сразу на основании уже исходных характеристик ОЛЛ необходимо определить, будет ли включена в программу лечения трансплантация аллогенного костного мозга. Два «динамических» фактора – достижение полной ремиссии после первой индукционной фазы и детекция минимальной остаточной болезни – оцениваются в ходе лечения. Если у больного два «динамических» фактора неблагоприятного прогноза отсутствуют, но исходно больной был отнесен к высокой группе риска, намерение выполнить аллогенную ТГСК остается. Следует подчеркнуть, что определение группы риска и решение вопроса об аллогенной ТГСК можно осуществлять ТОЛЬКО при адекватном выполнении каждого из протоколов. Конечно, при этом оценивается и соматический статус, индекс коморбидности, а также принимаются во внимание социально-демографические факторы (наличие донора, возможность осуществлять поиск неродственного донора).

Рекомендуется больным с Rh-негативным ОЛЛ в возрасте моложе 55 лет выполнять терапию по протоколу ОЛЛ-2009. **Рекомендуется** в качестве альтернативы для молодых пациентов в возрасте до 30 лет выполнять протокол Российской педиатрической группы по лечению ОЛЛ – MB-2008. **Рекомендуется** в качестве альтернативы протоколу ОЛЛ-2009 применение программ лечения немецких исследователей (GMALL), французских (GRAAL) и американских (MDAnderson CRC) (программы терапии приведены в приложении).

Рекомендуется, в независимости от выбранного протокола терапии, больных ОЛЛ с t(9;22), t(4;11) относить к группе очень высокого риска и у всех с самого начала рассматривать возможность выполнения аллогенной ТГСК.

Рекомендуется при грубых нарушениях любого протокола переводить больного в группу очень высокого риска и принимать решение о возможности выполнении аллогенной ТГСК.

7.2.2 Индукционная терапия

Предфаза.

Монотерапия глюкокортикостероидами является основой предфазы - инициальной терапии ОЛЛ, рассчитанной на циторедукцию и определение чувствительности к преднизолону. Длительность предфазы составляет 7 дней, и непосредственно после нее следует индукционная фаза I. Предфаза позволяет стабилизировать состояние больных, которые поступают в отделение гематологии с тяжелыми инфекционными осложнениями, метаболическими нарушениями и/или серьезными кровотечениями (антибиотиками и противогрибковыми средствами, трансфузионной терапией, заместительной терапией, гипоурекемической терапией), и начать первую фазу индукции без задержки или с минимальными отклонениями. Во время выполнения предфазы осуществляется цитогенетическая диагностика, что позволяет выделить больных с Ph-позитивным ОЛЛ и без отлагательств начать им первую фазу индукции по менее токсичному протоколу для Ph-позитивных ОЛЛ. Есть небольшая доля взрослых больных ОЛЛ, у которых регистрируется очень высокая чувствительность опухолевых клеток к преднизолону, и полная ремиссия может быть достигнута после 7 дней монотерапии глюкокортикоидами.

Несмотря на то, что в ряде протоколов предфаза не является обязательным компонентом, например, в программе Нурег-CVAD, Российские эксперты полагают, что выполнение предфазы крайне целесообразно.

I фаза индукции.

Данная фаза является наиболее критичной, ее продолжительность составляет 4 недели (или 2 недели в протоколе Нурег-CVAD). Именно во время выполнения этого этапа индукционной терапии регистрируется самое большое число осложнений как токсических, так и инфекционных, с ожидаемой частотой ранних летальных исходов приблизительно 5%. В Российском многоцентровом исследовании, включившем информацию по 300 больным ОЛЛ в возрасте от 15 до 55 лет, показатель ранней летальности составил 9%.

В этот период необходимо выполнять весь объем сопроводительной терапии, включая мониторинг и коррекцию плазменного гемостаза, тромбоцитопении, анемии, лечение инфекционных осложнений, метаболических нарушений (в том числе гипергликемию), психических расстройств, неврологической симптоматики, острых гепатитов, панкреатитов и т.д. В случае развития крайне тяжелых осложнений и/или глубокой цитопении (лейкоцитов менее 500 кл в мкл) цитостатическая терапия должна быть прервана (кроме глюкокортикостероидов) и возобновлена с момента остановки при

коррекции осложнений и восстановлении показателей крови. В среднем на Российском протоколе перерывы в период первой фазы индукции приходится делать у 20-25% больных, при этом, нейтропения менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$ регистрируется у ~70% больных, а длительность перерыва составляет около 12 дней.

Все программы лечения включают винкристин, преднизолон и антрациклины (даунорубицин). Применение того или иного глюкокортикостероидного гормона (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) определяется выбранным протоколом лечения. Преднизолон иногда заменяют на дексаметазон после оценки чувствительности к нему, поскольку дексаметазон обладает более выраженным цитостатическим эффектом и проникает в ЦНС. В Российском протоколе ОЛЛ-2009 преднизолон заменяют на дексаметазон при констатации инициальной нейрорлейкемии или на 7 день, если процент бластных клеток в костном мозге после предфазы равен или превышает 25%. Дексаметазон более токсичен и требует тщательного контроля физикальных и лабораторных показателей с целью снижения риска серьезных инфекций. Что касается антрациклинов, то оптимальным препаратом можно считать даунорубицин. Способ их введения может отличаться (три дня подряд, один раз в неделю, два раза через две недели), но этот параметр не оказывает влияния на частоту достижения полных ремиссий и их продолжительность.

Часто в первой фазе индукции применяют L-аспарагиназу, которая в дальнейшем может использоваться и на протяжении всей программы лечения ОЛЛ. Полагают, что применение этого препарата увеличивает продолжительность ПР, но не вероятность ее достижения. Однако ранняя отмена L-аспарагиназы вследствие развития токсических реакций не оказывала влияния на долгосрочные результаты, в то время как нарушения коагуляционного гемостаза отмечаются часто (более, чем у 60% пациентов) и требуют мониторинга коагуляционных параметров и при необходимости – заместительной терапии с целью повышения уровня антитромбина III и/или фибриногена. Пегилированная аспарагиназа, обладающая более высокой активностью, может быть использована в протоколах индукции. Ее применение может быть очень ранним (на 3 день индукции), как в российском протоколе лечения детских ОЛЛ, так и более поздним.

В период первой фазы индукции должно быть выполнено 5 люмбальных пункций с профилактическим введением трех препаратов (метотрексат, цитарабин, дексаметазон).

II фаза индукции.

Этот этап терапии составляет по длительности 3-4 недели в большинстве протоколов и предусматривает использование циклофосфамида, стандартных доз цитарабина и

меркаптопурина. На этом этапе также выполняют люмбальные пункции – в том числе те, которые не удалось сделать на первой фазе, а также регламентированные собственно на второй фазе.

В протоколе Hyper-CVAD второй этап индукционной терапии представляет собой высокодозный курс с включением цитарабина и метотрексата.

На Российском протоколе частота развития нейтропении составляет около 50%, и у 25% больных приходится выполнять перерывы в лечении в среднем на 9 дней. В целом за период индукции, 1 и 2 фазы, без перерывов проходит около 50% больных. Недостижение полной ремиссии после этой фазы индукции расценивается как рефрактерность, и больные переводятся на программы лечения рефрактерных форм ОЛЛ, которые существенно отличаются в зависимости от иммунофенотипического варианта.

Рекомендуется осуществлять мониторинг физикального статуса и состояния больного ежедневно на фоне терапии. **Рекомендуется** выполнять мониторинг гемограммы 2-3 раза в неделю, мониторинг биохимических показателей (креатинин, билирубин, калий, натрий, общий белок) 2 раза в неделю. **Рекомендуется** выполнять мониторинг коагуляционных параметров (АЧТВ, протромбин, фибриноген, антитромбин, антиХа-активность, фибринолиз) два раза в неделю, особенно в период введения Л-аспарагиназы.

Рекомендуется при развитии инфекционных осложнений выполнение необходимых для диагностики очага инфекции процедур обследования (УЗИ, КТ, посевы крови и нестерильных локусов).

Рекомендуется с 15 дня от начала лечения на всех этапах индукции выполнять профилактику пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазолом (480 мг 1 раз в день ежедневно).

Рекомендуется выполнять весь необходимый объем заместительной и сопроводительной терапии.

7.2.3 Консолидационная терапия

Терапия, которую проводят после достижения полной ремиссии – консолидация, в разных протоколах лечения существенно отличается по своей интенсивности. Большинство европейских исследовательских групп применяют высокодозные протоколы, с включением нескольких курсов цитарабина и метотрексата в высоких дозах, обладающих значимым миелосупрессивным эффектом и сопровождающихся длительными периодами миелотоксического агранулоцитоза с возможными периодами перерывов в лечении. В американском протоколе Hyper-CVAD под этапом консолидации

подразумевают 4 последовательных чередующихся курса, аналогичных индукции, два из которых – высокодозные. Принципиально отличающимся подходом является этап консолидации на российском протоколе ОЛЛ-2009, который представляет собой непрерывное цитостатическое низкодозное воздействие. Интервал между завершением второй фазы индукции и началом этапа консолидации составляет 7 дней, все остальные этапы консолидации (1,2,3 этапы) проводят без перерывов. Консолидация 4 в протоколе ОЛЛ-2009 представлена однократным введением метотрексата в высокой дозе (1,5 г/м²) на фоне трех дней терапии дексаметазоном и однократным введением Л-аспарагиназы; консолидация 5 – однодневным введением цитарабина в дозе 2 г/м² 2 раза в день на фоне трех дней терапии дексаметазоном и однократным введением Л-аспарагиназы.

Хотелось бы отметить, что в российских гематологических центрах фактически отсутствует возможность мониторинга концентрации метотрексата, что неукоснительно требуется при выполнении высокодозной терапии метотрексатом. Вследствие этого даже однократное использование метотрексата в высокой дозе может сопровождаться летальностью в период полной ремиссии, связанной с токсичностью препарата. В связи с этим хотелось бы обратить внимание гематологов, которые выбирают иные зарубежные программы лечения, на то, что в этих протоколах метотрексат в высоких дозах применяют неоднократно, и применение такой терапии без наличия адекватного мониторинга концентрации метотрексата с высокой вероятностью может привести к смерти пациента.

Рекомендуется выполнять программу консолидирующего лечения согласно исходно выбранному протоколу. Не рекомендуется использование индукции по одному протоколу, консолидации – по-другому.

Рекомендуется использование метотрексата в высоких дозах согласно протоколам лечения только в гематологических центрах, где есть возможность осуществлять измерение концентрации препарата в сыворотке крови. При отсутствии этой возможности целесообразно выбирать протоколы без высокодозных курсов с метотрексатом.

Рекомендуется неукоснительно соблюдать временной регламент протоколов, особенно ОЛЛ-2009, где НЕ предусмотрены на консолидационном этапе перерывы между курсами (!).

Рекомендуется на всех этапах консолидации выполнять профилактику пневмоцистной пневмонии ко-тримаксазолом (480 мг 1 раз в день ежедневно).

Рекомендуется во время консолидирующего лечения выполнять контрольное обследование с выполнением цитологического исследования пунктата костного мозга после каждого этапа оптимально, либо не реже 1 раза в 3 месяца.

Рекомендуется в ходе этапов консолидации мониторинг лабораторных показателей не реже одного раза в неделю, а при развитии осложнений 1 раз в 2-3 дня.

7.2.4 Профилактика и лечение нейролейкемии

В рамках общей программы химиотерапии всем больным ОЛЛ необходима терапия поражения центральной нервной системы. В отсутствие профилактики поражения мозговых оболочек рецидивы в ЦНС в течение нескольких месяцев с момента регистрации полной ремиссии возникают приблизительно у трети пациентов. Рецидив в ЦНС при ОЛЛ у взрослых характеризуется неблагоприятным прогнозом, поскольку за ним обычно следует гематологический рецидив. При этом подходы к лечению поражения ЦНС и его профилактике различаются и учитывают характеристики пациента, его возраст и другие прогностические факторы.

Рекомендуется начало профилактики поражения ЦНС как ключевого компонента терапии ОЛЛ одновременно с началом системной индукционной терапией.

Рекомендуется интратекальное введение химиопрепаратов выполнять всем больным в момент первой, так называемой, диагностической люмбальной пункции. **Не рекомендуется** при высоком инициальном лейкоцитозе (более 50 тыс), особенно с высоким содержанием бластных клеток в периферической крови, выполнение люмбальной пункции в первый день терапии, ее выполнение должно быть отложено до момента снижения числа бластных клеток в периферической крови.

Рекомендуется в качестве профилактики нейролейкемии осуществлять люмбальные пункции с интратекальным введением метотрексата (15 мг), цитарабина (30 мг), преднизона (40 мг) или дексаметазона (4 мг).

Не рекомендуется профилактическая лучевая терапия (в дозе 24 Гр) в рамках Российского протокола, но является частью индукционной терапии в ряде зарубежных протоколов. Облучение может стать основой профилактики в случае технических сложностей вследствие анатомических особенностей при выполнении люмбальных пункций.

Рекомендуется исследовать полученную спинномозговую жидкость на наличие бластных клеток (диагноз нейролейкемии устанавливают при обнаружении в спинномозговой жидкости бластных клеток (в любом количестве) или так называемого цитоза более 15/3 (или 5 клеток в микролитре)). **Рекомендуется** при констатации нейролейкемии в момент первой диагностической люмбальной пункции перевести больного на дексаметазон в последующей терапии, как препарат, проникающий через гематоэнцефалический барьер.

Рекомендуется при диагностике нейрорлейкемии увеличить частоту люмбальных пункций и их выполнять в среднем 1 раз в 3 дня до трех люмбальных пункций без бластных клеток.

7.2.5 Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия является неотъемлемой и необходимой частью стандартной терапии ОЛЛ у взрослых за исключением ОЛЛ из зрелых В-лимфоцитов. Ее продолжительность составляет в среднем 2 года. Практически на всех протоколах поддерживающее лечение состоит из: ежедневного приема 6-меркаптопурина, метотрексата – 1 раз в неделю, пульсов глюкокортикостероидных гормонов и винкристина – один раз в месяц. Этот этап лечения может осложняться развитием миелотоксического агранулоцитоза, поэтому необходимо четко выполнять рекомендации по коррекции доз цитостатических препаратов.

Рекомендуется поддерживающее лечение выполнять с учетом рекомендаций по редукции доз с целью минимизации числа инфекционных осложнений, связанных с развитием цитопенического синдрома. **Не рекомендуется** проведение поддерживающей терапии после аллогенной ТГСК (исключением является Rh-положительный ОЛЛ — где показано применение ИТК после аллогенной ТГСК в течение 2 лет).

Рекомендовано проведение поддерживающей терапии после аутологичной ТГСК с учетом редукции доз препаратов и жесткого мониторинга показателей гемограммы и инфекционных осложнений.

Рекомендовано проведение профилактики ко-тримоксазолом (480 мг в день) с целью профилактики пневмоцистной пневмонии на весь период поддерживающей терапии.

7.2.6 Лечение экстрамедуллярного ОЛЛ

При ОЛЛ поражение лимфатических узлов, печени, селезенки, средостенных лимфоузлов и тимуса не относят к экстрамедуллярным, поскольку вышеперечисленные органы являются частью лимфатической системы организма, и при ОЛЛ их вовлечение в процесс является обычным проявлением заболевания. К экстрамедуллярным очагам поражения относят нейрорлейкемию (см. выше), поражение кожи (конжные лейкемиды), мягких тканей, костей, яичек, яичников и др.

Рекомендуется во всех случаях экстрамедуллярного поражения (даже в отсутствии поражения костного мозга) проводить терапию по протоколу лечения ОЛЛ. **Не рекомендуется** вводить дополнительные лекарственные препараты в протокол терапии.

Рекомендуется при оценке эффективности лечения сравнивать размеры поражения до начала терапии и после терапии на всех этапах химиотерапевтического воздействия (по снимкам КТ или УЗИ исследования очага поражения).

Рекомендуется выполнить облучение средостения в дозе 36 Гр в конце консолидации или после аутологичной ТГСК, если размеры средостения после выполнения всех этапов консолидации остаются увеличенными (3 см и более).

7.2.7 ОЛЛ у пожилых больных

Заболеваемость ОЛЛ у пациентов пожилого возраста неуклонно возрастает. Согласно данным регистров ежегодная частота ОЛЛ увеличивается с 0,39 случаев на 100 000 населения — в возрасте 35–39 лет, до 2,1 случая на 100 000 населения — в возрасте ≥ 85 лет. Кроме того, приблизительно 30% ОЛЛ диагностируется в возрасте ≥ 60 лет. Пациенты пожилого возраста редко включаются в контролируемые клинические исследования. Результаты лечения у пожилых пациентов значительно хуже, нежели у детей и более молодых взрослых. Это объясняется ограниченными возможностями проведения интенсивной терапии за счет соматического статуса больных и сопутствующих заболеваний в пожилом возрасте, а также неблагоприятными факторами прогноза, присущими больным данной возрастной группы. Больные ОЛЛ пожилого возраста в настоящее время определяются как отдельная группа пациентов, требующая использования специфичных для данного возраста протоколов. В большинстве исследования для ОЛЛ в старшую возрастную группу включают больных в возрасте 55 лет и старше.

Лечение неослабленных пожилых пациентов в удовлетворительном соматическом статусе (без коморбидности).

Протокол лечения Rh-негативного ОЛЛ предусматривает использование комбинированной химиотерапии, включающей индукцию, консолидацию ремиссии и поддерживающую терапию, позволяющую достичь ПР у 58% пожилых больных, резистентность констатируется в 29% случаев, индукционная летальность составляет 12%. Хотя у ряда пациентов наблюдаются длительные ремиссии, 3-летняя вероятность общей выживаемости составляет менее 10 %.

С учетом токсичности стандартных программ ХТ, и как следствие, высокой индукционной летальностью, достигающей 36%, многие исследовательские группы разрабатывают протоколы, направленные на коррекцию интенсивности терапии в отдельных подгруппах, выделенных в соответствии с возрастом. И результаты этих

исследований подтверждают возможность использования в пожилом возрасте менее интенсивной индукционной терапии, позволяющей реализовать запланированный режим консолидации ремиссии и обеспечить аналогичные результаты, что и более агрессивные режимы. Однако, проблемой остается высокая частота рецидивов, с чем, возможно, позволит справиться использование новых препаратов, характеризующихся снижением токсичности и в том числе миелотоксичности, и/или обладающих более высокой специфичностью для конкретных вариантов заболевания (липосомальные формы препаратов, рикутсимаб при CD20+ ОЛЛ, новые пуриновые аналоги, в частности, неларабин при Т-ОЛЛ). Трансплантация костного мозга выполнима с кондиционированием сниженной интенсивности в отдельных группах пожилых ОЛЛ, находящихся в первой или последующей ПР.

Лечение пожилых ослабленных пациентов (с коморбидностью).

Под ослабленными пациентами понимают тех, кому проведение интенсивной химиотерапии не представляется возможным вследствие плохого соматического статуса, обусловленного возрастом и/или сопутствующей патологией.

Целью лечения ослабленных пациентов является продление жизни при сохранении ее приемлемого качества. В частности, важно обеспечивать возможность пребывания большую часть времени больных дома, выполняя преимущественно сопроводительную терапию с добавлением цитостатических препаратов. В качестве сопроводительной терапии выполняются трансфузии эритроцитарной и тромбоцитарной массы, антибиотикотерапия (с целью профилактики или лечения инфекций) и адекватное питание.

Рекомендуется при выборе адекватной тактики лечения ОЛЛ у пожилых больных проведение полного клинического обследования, использование индексов сопутствующей патологии и гериатрических индексов.

Рекомендуется лечение у пожилых пациентов начинать с предфазы глюкокортикостероидами.

Рекомендуется неослабленным больным Ph-негативными ОЛЛ проводить индукционную терапию цитостатическими препаратами в сниженных дозах с последующими курсами консолидации и поддерживающей терапией.

Рекомендуется у больных в возрасте до 65 лет выполнение аллогенной ТГСК в немиелоаблативных режимах кондиционирования после оценки рисков трансплантационной летальности и коморбидности.

Не рекомендуется больным ОЛЛ в возрасте старше 65 лет рассматривать

возможность выполнения аллогенной ТГСК и проводить им лечение по программам химиотерапии без коррекции доз цитостатических препаратов.

Рекомендуется ослабленным больным (с коморбидностью) Rh-негативными ОЛЛ выполнение паллиативной терапии, в том числе цитостатическими препаратами (например, 6-меркаптопурин) и трансфузионными средами.

7.3 Rh-позитивные ОЛЛ

7.3.1 Основные характеристики

Филадельфийская хромосома (Ph) определяется у 20-30% взрослых больных В-ОЛЛ. В то время как Rh+ ОЛЛ составляет у детей менее 5% всех случаев, его частота возрастает до 40% у взрослых в возрасте 40 лет, а затем на 10% в течение каждого последующего десятилетия жизни.

7.3.2 Диагностика

Выделение этого варианта среди всех ОЛЛ является крайне необходимым, так как эта группа больных нуждается в особых подходах терапии. Характерной для Rh+ОЛЛ является реципрокная транслокация $t(9;22)(q34;q11)$, приводящая к слиянию гена BCR (области кластера точки разрыва) хромосомы 22 с геном ABL (тирозинкиназы Абельсона) хромосомы 9. При стандартном цитогенетическом исследовании это приводит к укорочению хромосомы 22, что получило название филадельфийской хромосомы; данное изменение может также определяться при флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). На молекулярно-генетическом уровне транскрипт *bcr-abl* может определяться посредством РТ-ПЦР. Расположение точки разрыва в гене BCR определяет размер образующегося белка (транскрипта) и это приводит к тому, что может образовываться 2 различных транскрипта: p190, который выявляется в 66,3% случаев Rh+ ОЛЛ, или p210, который составляет 31,2%. В остальных случаях определяются транскрипты обоих типов, либо атипичные транскрипты. Дополнительные хромосомные аберрации, представленные второй Ph хромосомой ($+der(22)t(9;22)$), аномалией короткого плеча хромосомы 9, моносомией 7 хромосомы и трисомией 8 хромосомы, встречаются в 10 до 79% случаев Rh+ ОЛЛ, и являются фактором негативного прогноза, обуславливая уменьшение безрецидивной выживаемости и увеличением частоты рецидивов.

Основной целью первичной дифференциальной диагностики является дифференцирование Rh+ОЛЛ с лимфоидным бластным кризом хронического миелолейкоза (ХМЛ), в пользу которого может свидетельствовать наличие в анамнезе

ХМЛ, базофилии или эозинофилии костного мозга, либо гигантская спленомегалия. Основным дифференциальным критерием является выявление транскрипта p190, что в части случаев позволяет исключить ХМЛ.

7.3.3 Лечение Ph-положительных ОЛЛ

Обнаружение у ~30% больных ОЛЛ транслокации t(9;22) и, соответственно, химерного транскрипта *BCR-ABL1* позволяет использовать в лечении этой формы ОЛЛ иматиниба мезилата – ингибитора тирозинкиназы (ИТК) первого поколения, подавляющего активность тирозинкиназы BCR-ABL, позволяющего достичь в монорежиме гематологический ответ у 70% больных, с частотой достижения полной ремиссии лишь в 19-20% случаев. В связи с чем в настоящее время разрабатываются различные комбинированные схемы с использованием цитостатических препаратов, позволяющих достичь ПР у 90-95% больных, а также улучшить качества ответа перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Принципы лечения больных молодого возраста

В настоящее время стандартным подходом к лечению молодых пациентов является проведение комбинированной химиотерапии с использованием режима, включающего 4-5 цитостатических препаратов, обычно применяемых при ОЛЛ, в сочетании с иматинибом в суточной дозе менее 600 мг. Причем, доказано преимущество по частоте достижения полных молекулярных ремиссий, одновременного использования иматиниба с химиотерапией по сравнению с чередующимся подходом (52% и 19% соответственно).

Принципы лечения больных пожилого возраста

При данной форме ОЛЛ у пожилых пациентов использование иматиниба в качестве монотерапии (600-800 мг), либо в сочетании с кортикостероидами позволяет достичь ПР практически у всех больных, однако 2-летняя общая выживаемость составляет лишь 41%. Поэтому использование иматиниба в монотерапии является достаточным и безопасным в индукции ремиссии. Данная терапия с последующей консолидацией на основе иматиниба и поддерживающей терапией, позволяет улучшить результаты, как в отношении длительности ремиссии, так и общей выживаемости больных. Однако, учитывая высокую частоту рецидивов, у пожилых больных Ph+ ОЛЛ необходимо рассматривать вопрос выполнения аллогенной ТГСК в режимах кондиционирования пониженной интенсивности. Для сохраненных пациентов, имеющих HLA-идентичного донора, терапия на основе иматиниба должна выступать в качестве «мостика» к трансплантации. Кроме

того, иматиниб не проникает через гематоэнцефалический барьер, и необходимо проводить профилактику нейролейкемии.

Поддерживающая терапия

При проведении поддерживающей терапии у пациентов, которым невозможно выполнение аллогенной ТГСК иматиниб используется в качестве монотерапии или в комбинации с классической поддерживающей терапией ОЛЛ, в частности, с низкими дозами метотрексата и 6-меркаптопурином.

Профилактика поражения ЦНС

Иматиниб недостаточно проникает через гематоэнцефалический барьер, и его концентрация в спинномозговой жидкости достигает лишь 1-2% от таковой в сыворотке крови. Поэтому всем пациентам с Ph+ ОЛЛ необходимо проведение активной нейропрофилактики (интратекальные введения метотрексата 15 мг, цитарабина 30 мг, дексаметазона 4 мг).

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

В настоящее время большинство исследовательских групп ОЛЛ рассматривают терапию на основе иматиниба с последующим выполнением ТГСК (от совместимого по HLA донора-родственника или неродственного донора) в первой ПР стандартом лечения первой линии Ph+ОЛЛ. Однако, ввиду более высокой активности ИТК второго поколения и их способности подавлять широкий спектр мутаций BCR-ABL проводятся исследования по сравнению эффективности стандартных подходов терапии с использованием ТГСК и терапии на основе ИТК следующих поколений без выполнения ТГСК. В посттрансплантационном периоде, особенно при выявлении МРБ-позитивности, показано возобновление терапии ИТК в качестве поддерживающей терапии.

Механизмы резистентности к терапии и прогрессирования заболевания

Бластные клетки при Ph+ОЛЛ характеризуются приобретенными генетическими аномалиями, что значимо влияет на его прогноз и способствует прогрессированию заболевания. У взрослых наличие цитогенетических аномалий, помимо Ph-хромосомы, отмечается приблизительно в трети случаев.

Приблизительно у 50-80% пациентов, достигших ПР на фоне терапии иматинибом, в течение 1 года развивается рецидив, что часто ассоциируется с наличием точечной мутации киназного домена BCR-ABL, что делает BCR-ABL нечувствительным к

препарату. Приблизительно 80% пациентов с Ph+ ОЛЛ, у которых отмечается рецидив на фоне терапии иматинибом, имеют мутации *bcr-abl*, среди которых доминируют T315I. При терапии дазатинибом рецидив значительно чаще ассоциируется с появлением мутации T315I.

Оценка минимальной резидуальной болезни

При Ph+ ОЛЛ молекулярный мониторинг МРБ в процессе терапии, а именно количественное определение транскрипта p190 или p210, стал важным инструментом оценки исходов, а также независимым прогностическим фактором рецидива. Больные, у которых достигается быстрая МРБ-негативность, характеризуются достоверно лучшим прогнозом, нежели пациенты, у которых ответ отсрочен или недостаточен. Поэтому уровень МРБ может быть добавлен к другим широко используемым прогностическим факторам, в частности, к возрасту, лейкоцитозу и цитогенетическим аномалиям при выделении прогностических групп больных Ph+ОЛЛ.

На протоколе российской исследовательской группы ОЛЛ-2012 было доказано достоверное улучшение результатов терапии у пациентов с МРБ-позитивным статусом на момент окончания индукционной терапии при смене иматиниба на дазатиниб. Больные с недостаточным молекулярным ответом характеризуются низкой химиочувствительностью. Они являются кандидатами для включения в клинические исследования и/или выполнения аллогенной ТГСК в наикратчайшие сроки после индукции ремиссии.

Ингибиторы тирозинкиназ второго и последующих поколений

Дазатиниб является мультитаргетным ингибитором киназ BCR-ABL, SFK, киназы рецептора эфрина, PDGFR и Kit. Дазатиниб является более активным препаратом, нежели иматиниб, и эффективен при резистентных к иматинибу конформациях киназного домена. Он способен ингибировать пролиферацию и активность киназы дикого типа, а также 14 из 15 мутантных вариантов BCR-ABL, за исключением мутации T315I. В клинических исследованиях II фазы была подтверждена эффективность дазатиниба при резистентном к иматинибу Ph+ ОЛЛ, а также у пациентов, не переносивших данный препарат. Дазатиниб хорошо переносится, однако часто осложняется гематологической токсичностью 3-4 степени, особенно в распространенных фазах заболевания. Негематологическими побочными эффектами данного препарата являются диарея, тошнота, головная боль, периферические отеки и плевральный выпот. Однако проблемой также является резистентность к дазатинибу, причем мутация T315I является наиболее частой причиной

этого.

В настоящее время нилотиниб и босутиниб могут рассматриваться в качестве альтернативы иматинибу и дазатинибу. В то же время до сих пор они формально для лечения ОЛЛ не зарегистрированы.

В связи с тем, что на фоне терапии ИТК первого и второго поколения развивается рефрактерность, чаще всего вследствие появления мутаций в киназном домене BCR-ABL в клиническую практику все больше внедряются методы детекции этих мутаций. Назначение того или иного ИТК должно быть осуществлено после определения мутационного статуса.

Рисунок 1. Препараты выбора при определении различных мутаций в BCR-ABL киназном домене.



Рекомендуется молодые взрослым больным с Ph+ ОЛЛ (в возрасте <55 лет, либо кандидаты для выполнения аллогенной ТГСК) терапия иматинибом (600 мг/сутки) в комбинации с химиотерапией на основе 4-5 препаратов.

Рекомендуется при недостижении МРБ-негативного статуса на момент окончания индукционной терапии смена иматиниба на дазатиниб в дозе 140 мг в сутки.

Рекомендуется пациентам пожилого возраста (>55-60 лет, не являющимся кандидатами для выполнения ТГСК) терапия иматинибом с возможным добавлением к нему глюкокортикостероидов и/или химиотерапии.

Рекомендуется выполнение аллогенной ТГСК от сиблинга или неродственного

HLA-совместимого донора всем больным с Ph+ ОЛЛ, кому это может быть выполнено.

Рекомендуется выполнение аутологичной ТГСК при отсутствии HLA-идентичного донора у МРБ-негативных пациентов с последующей поддерживающей терапией ИТК.

Рекомендуется больным Ph+ ОЛЛ проведение индукционной терапии иматинибом (в дозе 600 – 800 мг/сутки) +/- стероидами +/- винкристином с последующей консолидационной терапией, режим которой включает иматиниб (600 – 800 мг/сутки) +/- многокомпонентный режим консолидационной терапии в сниженной дозе и поддерживающую терапию.

Рекомендуется пожилым больным Ph-позитивным ОЛЛ выполнять аллогенную ТГСК в немиелоаблативных режимах кондиционирования после оценки рисков трансплантационной летальности и коморбидности.

Рекомендуется использование иматиниба в качестве поддерживающей терапии после аллогенной ТГСК кроме тех случаев, когда пациент был переведен на другие ИТК в связи с резистентностью к иматинибу и/или при условии отсутствия мутаций, ассоциированных с резистентностью к иматинибу.

Рекомендуется переход на ИТК второго поколения при развитии резистентности к иматинибу (выбор препарата должен быть основан на анализе мутационного статуса).

Рекомендуется осуществление мониторинга транскрипта *bcr-abl* посредством количественной ПЦР в реальном времени, которая должна комбинироваться со скринингом на предмет мутаций BCR-ABL домена тирозин киназ в случае подозрения на резистентность.

Рекомендуется использование дазатиниба и nilотиниба, а также, в рамках клинических исследований, и других ИТК при персистенции МРБ, резистентном течении и рецидиве (в том числе молекулярном) в отсутствии мутаций, ассоциированных с резистентностью к ним.

7.4 Особые состояния при лечении ОЛЛ

7.4.1 Гиперлейкоцитозы

Число лейкоцитов в гемограмме $>100 \times 10^9/\text{л}$ в дебюте ОЛЛ наблюдается 10-30% ОЛЛ и является, как и при других вариантах острых лейкозов, фактором неблагоприятного прогноза. Чаше гиперлейкоцитоз при ОЛЛ развивается в молодом возрасте, у мужчин, при Т-клеточном варианте (в 38% случаев число лейкоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$), при наличии поражения средостения, массивной гепатоспленомегалии, нейролейкемии, а также при Ph+ ОЛЛ и MLL-лейкемии.

Клинические проявления гиперлейкоцитоза при ОЛЛ обусловлены проявлениями лейкостазов. Однако, тяжесть их течения значительно меньше чем при ОМЛ и соответственно, ниже ранняя летальность (2-6%). Реже встречается клиника лейкостазов, проявляющаяся признаками тканевой гипоксии, ДВС-синдромом, органной дисфункцией, геморрагическими осложнениями, в том числе в ЦНС (2-3%), а также поражением легочной ткани с развитием с ОРДС (6%) и почечной недостаточностью.

Терапия данного состояния при ОЛЛ преимущественно направлена на предотвращение тумор-лизис синдрома и ДВС-синдрома на фоне начала химиотерапии. Для этого применяются лейкоцитаферезы, однако, эффективность их при ОЛЛ значимо ниже, чем при ОМЛ. Показанием для проведения лейкоцитафереза при бессимптомном течении гиперлейкоцитоза является число лейкоцитов $>300 \times 10^9/\text{л}$, при наличии клиники лейкостазов - $>150 \times 10^9/\text{л}$.

Также необходимо, максимально быстрое начало медикаментозной циторедуктивной терапии, в частности предфазы преднизолоном на фоне приема аллопуринола. С целью профилактики синдрома массивного опухолевого распада, целесообразно глюкокортикостероиды в первый день предфазы водить в уменьшенной на 50% дозе, со 2-го дня – в полных дозировках. В дальнейшем, при неэффективности преднизолона, показана смена его на дексаметазон уже на этапе предфазы и раннее (до 8-го дня курса) начало введения цитостатических препаратов.

С целью профилактики синдрома массивного опухолевого распада должна проводиться адекватная гидратационная терапия (до 3 л/м^2), при необходимости – форсированный диурез, а также сеансы плазмоферезов с целью удаления токсичных продуктов распада опухолевых клеток. При неэффективности профилактики и консервативной терапии синдрома массивного опухолевого распада с развитием острой почечной недостаточности, показано проведение заместительной почечной терапии (гемодиализа) и прекращение терапии до момента разрешения тумор-лизис синдрома.

Учитывая высокую вероятность развития ДВС-синдрома при гиперлейкоцитозе, больному показано проведение массивной заместительной гемокомпонентной терапии.

Рекомендуется проведение сеансов лейкоцитафереза при бессимптомном течении гиперлейкоцитоза при числе лейкоцитов $>300 \times 10^9/\text{л}$, а при наличии клиники лейкостазов - $>150 \times 10^9/\text{л}$.

Рекомендуется с момента диагностики ОЛЛ проведение терапии аллопуринолом, адекватная гидратационная терапия (до 3 л/м^2), при необходимости – форсированный диурез.

Рекомендовано при быстром снижении числа лейкоцитов на фоне циторедуктивной терапии, проведение сеансов плазмаферезов с целью удаления токсичных продуктов распада опухолевых клеток.

Рекомендовано, с целью профилактики синдрома массивного опухолевого распада, глюкокортикостероиды в первый день предфазы водить в уменьшенной на 50% дозе, со 2-го дня – в полных дозировках, и в дальнейшем, при неэффективности преднизолона - смена его на дексаметазон уже на этапе предфазы и раннее (до 8-го дня курса) начало введения цитостатических препаратов.

Не рекомендована циторедуктивная терапия гидроксимочевиной.

Рекомендуется при неэффективности профилактики и консервативной терапии синдрома массивного опухолевого распада с развитием острой почечной недостаточности, проведение заместительной почечной терапии (сеансов гемодиализа) и прекращение специфической терапии до момента разрешения тумор-лизис синдрома.

7.4.2 ОЛЛ при беременности

Частота злокачественных новообразований, ассоциированных с беременностью, относительно низкая и составляет 0,02–0,1% всех беременностей. Лейкозы в период беременности встречаются редко (приблизительно 1 случай на 75 000 – 100 000 беременностей). Большинство из них представляют собой острые лейкозы, треть которых приходится на ОЛЛ. Относительная редкость этих патологических состояний является основным лимитирующим фактором, затрудняющим проведение крупных проспективных исследований, оценку принципов лечения и исходов; в результате описаны лишь небольшие ретроспективные исследования и отдельные случаи. Также беременность является критерием исключения в большинстве клинических исследований, что также ограничивает возможность выработки единых подходов к ведению этих больных и оценке результатов их лечения. В рамках многоцентрового клинического исследования (ALL-2009) (ClinicalTrials.gov public site; NCT01193933) было принято решение о включении в исследование женщин, диагноз ОЛЛ которым был установлен на различных сроках беременности.

Всего с 1990 по 2016 годы врачами Российской исследовательской группой по лечению лейкозов проведено 28 беременных женщин с ОЛЛ. Распределение по иммунологическим вариантам ОЛЛ соответствует таковой в общей популяции больных ОЛЛ: в 68% случаев диагностирован В-ОЛЛ и в 32% – Т-ОЛЛ. Из них 15 женщин с 2009 по 2016 г. были включены в Многоцентровое клиническое исследование. Что является наиболее многочисленной группой беременных женщин, диагноз ОЛЛ которым был

установлен на различных сроках гестации, а лечение выполнялось по единому протоколу в рамках Многоцентрового исследования.

Среди них ОЛЛ был диагностирован в I триместре в 20% случаев, в 26,7% - во II и у 53,3% больных - в III триместре беременности. Медиана возраста составила 28 (18-41) лет. Была отмечена более высокая частота встречаемости факторов негативного прогноза у больных на фоне беременности, так MLL-лейкемия (t(4;11)) была выявлена практически в 10 раз чаще на фоне беременности, в сравнении с общей популяцией обследованных больных ОЛЛ (27,3% и 3,2% соответственно). Также, по совокупности факторов прогноза и ответа на предфазу преднизолоном, практически все больные были отнесены к группе высокого риска. При проведении терапии по протоколу ОЛЛ-2009 у беременных женщин, надо отметить, что в сравнении с общей популяцией больных, статистически значимых различий как в частоте инфекционных и токсических осложнений, так и длительности интервалов в лечении по протоколу, выявлено не было.

Рекомендуется проведение лечения ОЛЛ на фоне беременности мультидисциплинарной командой врачей, включающей гематолога, акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, в стационаре, имеющей возможности оказания акушерской помощи родоразрешения в экстренных ситуациях.

Рекомендуется беременным женщинам выполнять полный объем диагностических исследований при ОЛЛ, как и у не беременных больных, в соответствии с классификацией ВОЗ.

Не рекомендуется выполнение стандартных рентгенологических методов обследования при беременности. **Рекомендуется** при диагностике применение магнитнорезонансного исследования, а также ультразвуковые исследования, в том числе легочной ткани.

Не рекомендуется при установлении диагноза ОЛЛ во время беременности отсрочка начала специфического лечения.

Рекомендуется, при диагностике ОЛЛ в течение первого триместра беременности, рассмотреть вопрос об искусственном прерывании беременности по медицинским показаниям. Однако, если женщина и ее семья настаивают на пролонгировании беременности, лечение может быть начато и в первом триместре беременности.

Рекомендуется при диагностике ОЛЛ на сроке беременности 13-34 недели (после завершения первого триместра беременности) начало проведения ПХТ на фоне беременности при условии адекватного мониторинга и акушерской помощи.

Рекомендовано при диагностике ОЛЛ после 36 недели родоразрешение в ходе предфазы преднизолоном с последующим проведением химиотерапии.

Рекомендуется использовать любые лекарственные вещества, в том числе цитостатические и противомикробные препараты, во время беременности руководствуясь соотношением риска-пользы для матери и плода.

Рекомендуется соблюдение доз цитостатических препаратов, в соответствии с выбранной программой лечения (без редукции доз), рассчитанных на поверхность тела больной с корректировкой по весу во время лечения.

Рекомендуется, с учетом возможного тератогенного воздействия метотрексата, выполнение интратекальных введений цитостатических препаратов на фоне беременности без использования метотрексата.

Рекомендуется, с учетом возможных коагулологических нарушений, перенести введения L-аспарагиназы на этапы лечения после родоразрешения.

Рекомендуется в ходе химиотерапии на фоне беременности выполнять регулярное УЗИ и фетальное доплерографическое мониторирование плода.

Рекомендуется при Rh+ОЛЛ на фоне беременности проведение терапии иматинибом в сочетании с глюкокортикоидами.

Рекомендовано применять метилпреднизолон и преднизолон вместо дексаметазона ввиду возможности развития неблагоприятных неврологических последствий у плода.

Рекомендуется планировать срок родоразрешения с учетом дней введения цитостатических препаратов - не ранее чем через 2-3 недели после введения цитостатических препаратов, с целью уменьшения вероятности миелосупрессии у плода.

Рекомендуется определять выбор способа родоразрешения состоянием плода, соматическим статусом пациента, гематологическими показателями и строго в соответствии с акушерскими показаниями. Самопроизвольные роды могут быть выбраны как способ родоразрешения только при наличии у больной ремиссии ОЛЛ, удовлетворительных показателей гемограммы, хорошем соматическом статусе пациента и состоянии плода. В остальных ситуациях предпочтительно выполнять родоразрешение методом кесарева сечения.

Не рекомендуется выполнять эпидуральную анестезию при тромбоцитопении $<80 \times 10^9/\text{л}$ и/или нейтропении ($<1 \times 10^9/\text{л}$).

Рекомендуется при плановом преждевременном родоразрешении на сроке 24-35 недель проводить профилактику ОРДС плода – введение дексаметазона 8-12 мг/сутки 2 дня в течение недели до родов.

Рекомендуется при плановом преждевременном родоразрешении на сроке до 30 недель выполнить введение сульфата магния за 24 часа до родоразрешения, с целью профилактики церебрального паралича.

Рекомендовано в послеродовом периоде проведение утеротонической терапии окситоцином и медикаментозное подавление лактации.

7.5 Лимфома и лейкемия Беркитта

7.5.1 Краткая информация о лейкозе/лимфоме Беркитта

Лейкоз/лимфома Беркитта (ЛБ) – высоко агрессивное лимфопролиферативное из иммунологически зрелых В-клеток с преимущественно экстранодальной локализацией. Клинически выделяют 3 варианта ЛБ: эндемический, спорадический и ВИЧ-ассоциированный. Эндемический вариант ЛБ характерен для темнокожих детей-аборигенов экваториальной Африки и мигрантов из Африки в Новую Гвинею. В клинической картине часто наблюдается поражение лицевого скелета: верхней и нижней челюстей, орбиты, а также почек, яичек, яичников, слюнных, молочных желез и центральной нервной системы. Спорадический вариант ЛБ – типичная ЛБ по морфологическим, иммунофенотипическим и цитогенетическим признакам, возникающая вне эндемичной зоны. Иммунодефицит-ассоциированный вариант ЛБ – возникающая на фоне иммунодефицитных состояний (у больных ВИЧ-инфекцией, после трансплантации органов, у больных первичными иммунодефицитами). Чаще всего встречается у ВИЧ-инфицированных больных, причем на ранних этапах развития (до снижения CD4+ клеток). Болеют преимущественно мужчины. Частыми проявлениями заболевания являются лимфаденопатия, спленомегалия, вовлечение в опухолевый процесс костного мозга. У детей ЛБ составляет около 30-50% всех лимфом. Соотношение мальчики:девочки 3-4:1, средний возраст 8 лет. У взрослых ЛБ встречается значительно реже, в 2% случаев всех лимфом. Болеют преимущественно молодые мужчины, соотношение мужчины:женщины - 3:1, средний возраст 25-30 лет. Клинические проявления ЛБ обусловлены локализацией и объемом опухоли. Практически всегда есть В-симптомы, чаще всего - быстро развивающаяся потеря массы тела (до 10 кг и более за месяц). Для ЛБ характерна экстранодальная локализация опухоли. Наиболее часто поражаются органы брюшной полости: тонкая кишка (чаще ее терминальный отдел), брыжейка, а также желудок, толстая кишка, брюшина, печень, селезенка. Специфическое поражение костного мозга наблюдается в 25-35% случаев, центральной нервной системы - в 20-25% случаев. Типично вовлечение почек, яичников, яичек, абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов (особенно в илеоцекальной области), реже периферических лимфатических узлов. В 10-15% случаев ЛБ отмечено вовлечение кольца Вальдейера, слюнных желез, верхней и нижней челюсти, орбиты. Средостение поражается редко. Характерным симптомокомплексом при ЛБ является клиника «острого живота» как

результат обструктивной кишечной непроходимости, острого аппендицита, желудочно-кишечного кровотечения или перфорации вследствие специфической инфильтрации желудка и/или кишечника. При физикальном осмотре у больного можно обнаружить увеличение живота за счет опухоли и асцита. Рост опухоли происходит стремительно, и в большинстве случаев к моменту госпитализации поражение органов брюшной полости представлено массивным опухолевым конгломератом, с вовлечением несколько внутренних органов. Как правило, больные ЛБ поступают в стационар в тяжелом или крайне тяжелом состоянии, обусловленным большой опухолевой массой, интоксикацией, истощением вплоть до кахексии, электролитными нарушениями. Нередко основной терапевтической проблемой у больных ЛБ на инициальном этапе является прогрессирующая острая почечная недостаточность (ОПН). Наиболее частыми причинами ее развития являются специфическое поражение почек, синдром острого лизиса опухоли и нарушение уродинамики за счет сдавления мочеточников опухолевым конгломератом с развитием постренальной анурии.

Достоверными неблагоприятными прогностическими факторами, отмечавшимися в большинстве клинических исследований, являются распространенное заболевание, значительная опухолевая масса (> 10 см) и повышение активности ЛДГ выше нормы. Роль вовлечения ЦНС при использовании современных протоколов терапии противоречива. Невозможность достижения полной ремиссии на фоне терапии первой линии является неблагоприятным прогностическим фактором. Для взрослых были разработаны и широко используются две системы стадирования: Сент-Джуд/Мерфи и Анн-Арбор [5, 8]. Выделение категорий риска основано на клинической стадии заболевания, полноте оперативного вмешательства, степени повышения уровня ЛДГ, а также вовлечения ЦНС и костного мозга. При высокой эффективности современных режимов терапии, показания к оперативным вмешательствам ограничиваются биопсией. Определение категорий риска, используемых в настоящее время, основано на использовании международного прогностического индекса, применимого ко всем лимфомам. При этом факторами риска являются: возраст, стадия заболевания, активность ЛДГ и большая опухолевая масса (> 10 см).

7.5.2 Диагностика

Рекомендуется выполнение плана обследования, изложенного в главе по диагностике ОЛЛ (гемограмма, биохимический анализ крови, анализ мочи, УЗИ органов брюшной полости, КТ органов грудной клетки и брюшной полости, КТ/ МРТ головы, люмбальная пункция).

Рекомендуется диагностический процесс, получение и исследование материала, проводить в режиме оказания неотложной помощи, целью которой является верификация диагноза и срочное начало соответствующей ему адекватной терапии.

Рекомендуется при наличии специфического асцита, плеврита, нейтролейкемии, лейкоэмического поражения костного мозга выполнить морфологическое, иммунофенотипическое (проточная цитометрия) и цитогенетическое исследования опухолевых клеток биологических жидкостей, поскольку диагноз может быть установлен без большего вмешательства.

Рекомендуется при поражении желудка, толстой кишки выполнение малоинвазивных вмешательств: гастроскопии/ колоноскопии с множественными биопсиями (при отсутствии видимых изменений слизистой – множественные слепые биопсии) с последующим гистологическим, иммуногистохимическим исследованиями и цитогенетическим исследованием (FISH) на отпечатках опухоли.

Рекомендуется при отсутствии легкодоступных к биопсии субстратов выполнение открытой биопсии опухолевых образований.

Рекомендуется у больных в тяжелом состоянии, а также в случае наличия признаков ОПН – анализ крови на кислотно-щелочное состояние.

Рекомендуется обязательное проведение цитогенетического/FISH исследования для выявления транслокации c-myc/IgH, и исключения реаранжировки BCL-2, BCL-6.

7.5.3 Определение стратегии лечения

Рекомендуется лечение начать в кратчайшие сроки и проводиться в режиме оказания неотложной медицинской помощи. **Рекомендуется** экстренное купирование имеющихся хирургических осложнений (кишечная непроходимость, кровотечения, перфорация), коррекция электролитных нарушений, купирование инфекционных осложнений, болевого синдрома.

Рекомендуется при наличии ОПН химиотерапию начать на фоне ежедневных сеансов гемодиализа.

Рекомендуется как основной метод лечения ЛБ применять короткие импульсные высокоинтенсивные курсы химиотерапии +/- ритуксимаб.

Рекомендуется в терапии ЛБ строго соблюдать принцип “интервал- дозы”, т.е. проведение курса в полных дозах с соблюдением междокурсового интервала. За исключением ситуаций развития жизнеугрожающих осложнений **не рекомендуется** прерывать начатый курс химиотерапии. В исключительных случаях при наличии тяжелых инфекционных осложнений, с которыми не удалось справиться к окончанию

межкурсового перерыва, возможно увеличение интервала между курсами.

Рекомендуется в первой линии лечения применение интенсивных протоколов ПХТ: R-Hyper-CVAD, ЛБ-М-04+/-R, LMB 95, CODOXM/IVAC+/-R, R-NHL-BFM 90/95, В-НХЛ 2004. **Не рекомендуется** проведение программы R-СНОР больным ЛБ вследствие ее неэффективности (!).

Рекомендуется пациентам старшей возрастной группы без поражения ЦНС (не кандидатам для интенсивной ПХТ) лечение по протоколу R-DA-EPOCH.

Рекомендуется всем пациентам с ЛБ устанавливать центральный венозный катетер.

Рекомендуется при проведении первого курса терапии проводить профилактику и лечение синдрома массивного цитолиза опухоли: аллопуринол 10 мг/кг/сут и инфузионная терапия 3 л/м²/сутки с защелачиванием раствором соды 40-80 ммоль/л под контролем диуреза и плановым назначением фуросемида, лабораторным контролем кислотно-основного состояния. При применении высоких доз метотрексата рекомендован контроль его элиминации (определение концентрации в сыворотке!) и коррекция дозы лейковорина.

Рекомендовано терапию ЛБ у пациентов, инфицированных ВИЧ, проводить по аналогичным протоколам на фоне постоянного приема ВААРТ (антиретровирусной терапии). **Рекомендуется** в связи с увеличением количества инфекционных осложнений и высоким риском смерти от них ритуксимаб не вводить ВИЧ-инфицированным пациентам при количестве CD4 клеток менее 100/мкл.

Рекомендуется профилактика нейролейкемии путем интратекального введения 3 препаратов (цитозар 30 мг, метотрексат 15 мг, дексаметазон 4 мг) 1 раз за курс в течение всего периода терапии. **Рекомендуется** лечение нейролейкемии в соответствии со стандартными правилами: люмбальные пункции с введением цитостатиков выполняют 3 раза в неделю до получения 3 нормальных анализов ликвора. На последующих блоках химиотерапии (после санации ликвора) люмбальные пункции с интратекальным введением цитостатиков проводят дважды за курс.

Не рекомендуется лучевая терапия при достижении ремиссии.

Рекомендуется выполнять аутологичную трансплантацию гематopoэтических клеток при рецидиве, отвечающем на лечение, или во второй ремиссии. **Не рекомендуется** выполнять аллогенную ТГСК в первой ремиссии заболевания.

Не рекомендуется проведение поддерживающей терапии больным ЛБ.

7.6 Лимфобластные лимфомы

7.6.1 Основные положения.

Согласно классификации ВОЗ 2016 лимфобластные лимфомы с и без поражения

костного мозга объединяются в единую группу лимфобластные лейкозы/лимфомы из предшественников В- или Т-клеток. Несмотря на широко распространенную точку зрения о том, что ОЛЛ и ЛБЛ характеризуются различными клиническими проявлениями одного и того же заболевания, в процессе недавно выполненного анализа экспрессии генов было показано четкое разделение между Т-клеточной ОЛЛ и Т-клеточной ЛБЛ ввиду различия экспрессии отдельных генов. Ряд этих различий может быть обусловлен специфичными механизмами, имеющими отношение к стромальным клеткам. В то же время имеются доказательства в пользу того, что важные сигнальные пути, регулирующие рост клеток при Т-клеточных ОЛЛ и Т-клеточных ЛБЛ, могут быть различны, что частично объясняет различие клинических проявлений обоих заболеваний [4]. ЛБЛ быстро прогрессирующие высоко агрессивные опухоли, без лечения заканчиваются фатально в течение нескольких месяцев. При использовании современных программ терапии результаты долгосрочной выживаемости достигают 80%.

Диагностика.

Диагностика проводится по стандартам, рекомендованным больным лимфомами и лейкозами. Если процент бластных клеток из Т- или В-предшественников менее 25%, то рекомендуется определять опухоль как лимфобластную лимфому.

Имунофенотипические характеристики.

Приблизительно 80% ЛБЛ характеризуются экспрессией Т-клеточных маркеров, в отличие от ОЛЛ, при котором > 70% относятся к В-клеточным. Поэтому среди всех ЛБЛ доминирует Т-клеточный субтип. Принципы дифференцировки на подтипы иммунофенотипические (VI-III, TI-III) те же, что и при ОЛЛ.

Имунофенотипические характеристики опухолевых клеток при Т-ЛБЛ позитивны: терминальная дезоксирибонуклеотидил трансфераза (TdT), CD7 и цитоплазматическая CD3; переменны CD 1a, CD2, CD4, CD5, CD8; может быть коэкспрессия CD4 и CD8, CD10 +/-; редко определяется коэкспрессия миеломаркеров CD 13; 33; 117. В трети Т-ЛБЛ выявлены транслокации с участием генов Т-клеточных рецепторов (α , β , γ , δ) и различных партнерских генов, включая MYC, TAL1, HOX11 и др. Необходимо помнить о необходимости выполнения маркера CD1a при Т-ЛБЛ, как и при ОЛЛ, который определяет наиболее благоприятный вариант заболевания – тимический.

Имунофенотипические характеристики опухолевых клеток при В-ЛБЛ позитивны: TdT (ядерная окраска), HLA-DR, CD 19 и цитоплазматическая (cyt)CD79a; CD20 и CD22 переменны. Иногда в цитоплазме определяются легкие цепи иммуноглобулина (cyt- μ). Поверхностные иммуноглобулины чаще отсутствуют, однако их обнаружение не исключает диагноза В-ЛБЛ; CD45 может быть негативен. Молекулярно-генетические

особенности охарактеризованы мало, не имеют прогностического значения.

Клинические характеристики.

ЛБЛ чаще встречается у мужчин (61-75%). У большинства (58-95%) пациентов на момент постановки диагноза заболевание имеет III-IV стадию. У значительной доли пациентов определяется лихорадка, ночная потливость и снижение массы тела (16-48%), а также повышение активности ЛДГ (48-84%). Частота первичного поражения ЦНС аналогична данному показателю при ОЛЛ (0-10%). Больные Т-клеточной ЛБЛ имеют более молодой возраст по сравнению с больными В-клеточной ЛБЛ, более высокую частоту поражения лимфоузлов средостения и костного мозга, а также IV стадию заболевания, в то время как экстранодальное поражение встречается чаще при В-клеточных ЛБЛ. В противоположность ОЛЛ при ЛБЛ параметры периферической крови, в частности, концентрация гемоглобина и количество тромбоцитов, в целом приближались к нормальным значениям, что свидетельствовало о потенциально более высоком костномозговом резерве и лучшей переносимости химиотерапии.

7.6.2 Принципы терапии ЛБЛ.

Ранние публикации об использовании стандартных протоколов химиотерапии, предназначенных для лечения НХЛ, в частности СНОР подобных режимов, приводили к достижению крайне низкой частоты полных ремиссий (ПР) (53-71%) и выживаемости без признаков заболевания 23-53%. С середины 70 годов в лечении лимфобластных НХЛ у взрослых используют ОЛЛ-ориентированные программы ПХТ, основными элементами которых являются: - длительная, продолжительностью суммарно 24 – 30 месяцев, непрерывная программная лекарственная терапия, меняющаяся по интенсивности выполнения и дозовых нагрузок, - базовые препараты – глюкокортикоиды и винкаалкалоиды, антрациклины, средне-/высокодный метотрексат, +/- L-аспарагиназа, цитарабин; - непрерывная поддерживающая терапия – до 1,5 – 2-х лет в составе 6-меркаптопурина (6-МП) (постоянный прием внутрь) + метотрексат в низких дозах еженедельно – важнейший элемент лечения. Нарушения выполнения поддерживающего этапа лечения могут быть причиной рецидивирования болезни. Интенсивность терапии определяется стадией ЛБЛ. Профилактика и лечение поражения ЦНС включает интратекальное введения цитостатиков +/- краниальное облучение 12-18 Гр; стандартом является выполнение лучевой терапии на линейном γ -ускорителе. Независимо от иммуноварианта (Т- или В - лимфобластного) протоколы лечения ЛБЛ включают:

- фазы индукции, основные препараты (глюкокортикостероиды, винкристин, антрациклины, L-аспарагиназа; интратекально -метотрексат и цитозар, дексаметазон;

- фазы консолидации (к указанным препаратам добавляются циклофосфан, цитозар, 6-меркаптопурин, высокодозовый метотрексат; продолжается интратекальная профилактика (лечение) поражения ЦНС;

- длительная - до 2 лет - поддерживающая терапия, основные препараты 6-меркаптопурин (6-МП) 50 – 75 мг/м²/д р.о. ежедневно, и метотрексат 20- 30 мг/м²/д еженедельно р.о. или в.м. с модификацией по анализу крови (лейкоцитоз).

От использования краниального облучения для профилактики ЦНС поражения в большинстве протоколов отказались, его применяют только больным с инициальным поражением ЦНС. Для интенсификации профилактики поражения ЦНС предложено увеличить количество интратекальных введений метотрексата в фазах индукции и консолидации.

Лечение ЛБЛ у взрослых включает химиотерапию, профилактику поражения центральной нервной системы, воздействие на медиастинальные лимфоузлы, а также трансплантацию стволовых клеток. Принципы химиотерапии ЛБЛ у взрослых в значительной степени изменились (таблица 6). На первом этапе использовались стандартные протоколы для неходжкинских лимфом (НХЛ), затем – модифицированные протоколы для лимфом, а затем были разработаны протоколы интенсивной комбинированной химиотерапии, используемые при низкодифференцированных НХЛ и ОЛЛ, включающие, в том числе, профилактическое облучение головного мозга (как в большинстве протоколов для лечения ОЛЛ), а также профилактическую или лечебную лучевую терапию на средостение. Кроме того, при лечении данной патологии используется трансплантация стволовых клеток (ТСК), в частности, аутологичная. Эти различные подходы к лечению в сочетании с различиями характеристик пациентов (в частности, медианы возраста и доли пациентов, имеющих III/IV стадию заболевания), могут объяснять значительное различие исходов.

Таблица 6. Сводные результаты терапии лимфобластной лимфомы у взрослых.

	Количество исследований	Количество пациентов	Возраст (медиана)	ПР	выживаемость без признаков заболевания
Стандартная терапия НХЛ	5	114	28-45	58% (53-71%)	36% (23-53%)
Модифицированная терапия НХЛ	5	112	14-22	92% (79-100%)	49% (23-56%)

Низкодифференцированная НХЛ	4	64	25-34	67% (57-84%)	51% (35-75%)
Протоколы для ОЛЛ	9	282	22-37	80% (55-100%)	56% (45-67%)

В настоящее время для лечения ЛБЛ могут быть рекомендованы следующие протоколы ПХТ [все – III, V]: терапия по протоколу ОЛЛ-2009, Hyper-CVAD±R, GRAALL-2003, PETHEMA ALL-96, GMALL-2003.

Критерии достижения ремиссии при лечении ЛБЛ из Т- и В-предшественников.

Ремиссия считается полной, если на 70-й день индукционной терапии (либо после индукции):

1. отсутствуют доказательства наличия остаточного образования (при массивном поражении могут оставаться резидуальные образования менее 2 см);
2. в костном мозге присутствуют менее 5% бластов при восстановлении показателей нормального кроветворения.
3. отсутствуют лимфобласты при исследовании ликвора на 29 день протокола 1.

Тактика при резидуальных медиастинальных образований.

Быстрое достижение ПР характеризуется прогностическим значением при ЛБЛ у детей. Лишь у 3 из 64 больных Т-клеточными ЛБЛ, достигших полного ответа к 33 дню на фоне индукционной терапии, отмечалось местное прогрессирование (5%) по сравнению с 3 из 35 (9%), у которых отмечалась лишь частичная ремиссия. При Т-клеточных ЛБЛ у взрослых менее благоприятные исходы регистрировались у пациентов, у которых не отмечалось полного ответа на индукционную терапию, что, преимущественно, было обусловлено наличием резидуального поражения лимфоузлов средостения. С другой стороны, у пациентов, получавших режимы терапии на основе HD-MTX, случаев резидуальных объемных образований средостения, которые рецидивировали бы после завершения индукционной терапии, среди трех пациентов не отмечалось.

Наиболее частым подходом к профилактике рецидива в средостении, обусловленного резидуальной опухолью, является облучение средостения. При этом имеются две главные стратегии: облучение всех пациентов, имеющих поражение медиастинальных лимфоузлов на момент постановки диагноза, либо облучение пациентов, имеющих резидуальную опухоль после индукционной химиотерапии.

Данные множества исследований подчеркивают тот факт, что эффективное лечение опухолевого поражения лимфоузлов средостения имеет высокую важность при лечении Т-клеточных ЛБЛ у взрослых. При ЛБЛ у детей низкая частота рецидивов в средостении достигается за счет использования интенсивной химиотерапии, что, однако, может быть невозможно у взрослых. Поэтому облучение средостения сохраняет свою роль при лечении ЛБЛ у взрослых. Поскольку дозы лучевой терапии в 24 Гр может быть недостаточно, новый протокол GMALL для Т-клеточных ЛБЛ предусматривает проведение профилактического облучения средостения в дозе 36 Гр, что соответствует дозе, предусмотренной в протоколах для лечения НХЛ. При этом лучевая терапия проводится после завершения индукционной терапии, не сопровождаясь химиотерапией, с целью снижения гематологической токсичности. В то же время проведение лучевой терапии может приводить к удлинению периода до начала следующих циклов химиотерапии. Ввиду этой дилеммы оптимальная стратегия воздействия на лимфоузлы средостения при Т-клеточных ЛБЛ у взрослых в настоящее время не определена.

У многих больных Т-клеточным ЛБЛ, имеющих массивное поражение медиастинальных лимфоузлов исходно после завершения индукционной терапии при рентгенографии или компьютерной томографии (КТ) остаются резидуальные образования. Целью дополнительных диагностических процедур является получение ответа на вопрос, представляют ли эти образования участки некротической или рубцовой ткани, либо содержат жизнеспособные опухолевые клетки. Лучевые методы исследования, в частности позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), вероятно полезны при стадировании заболевания. Было показано, что позитивные результаты ПЭТ позволяют с высокой вероятностью прогнозировать резидуальное или рецидивное поражение при НХЛ. Комбинирование ПЭТ с КТ позволяет оценить важные параметры ответа при Т-клеточных ЛБЛ, подтвердить на ранних этапах развитие полной ремиссии, либо при выявлении патологических изменений по данным ПЭТ начать альтернативную терапию, например, новыми препаратами, или выполнить трансплантацию стволовых клеток.

Прогностические факторы.

В рамках выполненных исследований не удалось доказать значимости каких-либо факторов. В частности, возраст, стадия заболевания, активность ЛДГ и результаты иммунофенотипирования, как представляется, не оказывали влияния на выживаемость без признаков заболевания [5]. Поэтому снижение значимости отдельных прогностических факторов может являться следствием более эффективной химиотерапии при ЛБЛ у взрослых, а также у детей.

МРБ при Т-клеточных ЛБЛ.

При Т-клеточных ЛБЛ в настоящее время отсутствуют методы оценки МРБ. В то же время в недавно опубликованном сообщении было показано, что для выявления циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) использовалась экспрессия CD3+/TdT+. Результаты, полученные в серии наблюдений за детьми с Т-клеточными ЛБЛ, показали, что у 40 из 70 (68,6%) пациентов отмечалось наличие ЦОК в костном мозге. При сравнении результатов 33 пациентов, у которых не отмечалась МРБ ($<10^{-3}$), с результатами, полученными у 24 пациентов, имевших МРБ ($>10^{-3}$), было показано, что частота системных рецидивов достоверно различалась. В частности, у пациентов, не имевших МРБ, рецидивов не было зафиксировано, в то время как у МРБ+ пациентов было зафиксировано 8 рецидивов.

Трансплантация стволовых клеток при Т-клеточных ЛБЛ.

Опыт выполнения аллогенной ТГСК при ЛБЛ в первой ПР ограничен. В целом, получены результаты что применение ТГСК в первой ремиссии не улучшает результаты терапии. ТГСК остается терапией выбора при рецидивах и рефрактерном течении, после достижения ответа на химиотерапию.

Рекомендуется биопсийный материал, используемый преимущественно для гистологического подтверждения диагноза, также использовать для иммунофенотипирования с целью оценки субтипов Т-клеточных ЛБЛ и для выполнения молекулярно-генетических исследований, что позволит разработать новые таргетные стратегии терапии.

Рекомендовано проводить лечение ЛБЛ по протоколам лечения ОЛЛ, которые обеспечивают более благоприятные результаты чем при выполнении протоколов для лечения лимфом.

Рекомендовано проводить профилактическую терапию поражения ЦНС.

Рекомендовано при размерах резидуального образования более 3 см по данным КТ и/или ПЭТ проводить лучевую терапию на область образования. Вопрос об оптимальной дозе в данном случае (24 или 36 Гр) остается открытым. Четкое определение размера резидуальной опухолевой массы средостения отсутствует и показания к лучевой терапии на основании КТ и ПЭТ исследований.

Рекомендовано выполнение аутологичной ТГСК при выполнении протокола лечения, предусматривающего это.

Рекомендовано выполнение аллогенной ТГСК в первой линии терапии при наличии факторов риска таких как MLL-лейкемия, персистенция МРБ после консолидации.

8. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

8.1 Аллогенная ТГСК

Рекомендуется рассматривать показания к выполнению аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (алло-ТГСК) в зависимости от конкретного, выбранного гематологическим центром, протокола лечения (ОЛЛ-2009, GMALL, GRAALL, MB2008, HyperCVAD).

Рекомендуется на протоколе ОЛЛ-2009 алло-ТГСК от совместимого родственного или неродственного донора выполнять у больных ОЛЛ в возрасте до 55 лет из группы очень высокого риска, которая устанавливается в дебюте заболевания (цитогенетические нарушения t(4;11) или t(1;19)), а также Ph⁺ ОЛЛ (t(9;22/BCR-ABL)), в связи высоким риском развития рецидива заболевания.

Рекомендуется рассматривать возможность выполнения алло-ТГСК у больных в возрасте старше 55 лет из группы очень высокого риска при наличии полностью HLA-совместимого донора и только при отсутствии значимой коморбидности, чтобы риск трансплантационной летальности не превышал риски развития рецидива. Во многих исследованиях летальность, связанная с ТГСК составляет 23-25%.

Рекомендуется выполнение алло-ТГСК у пациентов с персистенцией МРБ, однако это показание значимо только для определенных протоколов и для этого необходимо выполнять весь объем химиотерапии и мониторинг МРБ в предусмотренные временные точки.

Рекомендуется выполнение аллогенной ТГСК от родственного донора в первой полной ремиссии при неадекватном выполнении любого из протоколов программной терапии.

Рекомендуется рассматривать возможность выполнения алло-ТГСК у больных во второй и более ремиссиях заболевания. Алло-ТГСК в рецидиве заболевания и при рефрактерности к химиотерапевтическому воздействию **не рекомендуется**.

Рекомендуется при необходимости алло-ТГСК выполнять ее от альтернативного донора (гаплоидентичного, трансплантация пуповинной крови в рамках клинических исследований) при отсутствии HLA-идентичного донора.

Рекомендуется у всех больных при оценке возможности проведения алло-ТГСК учитывать факторы риска, связанные с аллогенной ТГСК.

Таблица 7. Тактика проведения аллогенной трансплантации костного мозга/гемопозитических стволовых клеток при ОЛЛ.

Риск в дебюте заболевания	Показания к алло-ТГСК	Донор ГСК	ТГСК от альтернативного донора
Высокий риск ОЛЛ	Все пациенты в 1ПР, в первые 3-4 мес после диагностики ОЛЛ	HLA-идентичный родственный, неродственный*	Экспериментальное лечение
Стандартный риск ОЛЛ	При персистенции МРБ	HLA-идентичный родственный, неродственный*	Не рекомендуется
Рецидив заболевания (в т.ч., молекулярный)	Всем пациентам после достижения ремиссии заболевания	HLA-идентичный родственный, неродственный*	Экспериментальное лечение

*Совместимость по антигенам HLA 10/10 или 9/10.

8.2 Аутологичная ТГСК (ауто-ТГСК)

Рекомендуется выполнение ауто-ТГСК у пациентов с Ph⁺ ОЛЛ (в случае невозможности выполнения алло-ТГСК) при отсутствии минимальной резидуальной болезни, с проведением поддерживающей терапии после трансплантации ингибиторами тирозинкиназ.

Рекомендуется выполнение ауто-ТГСК в рамках протокола ОЛЛ-2009 для пациентов с Т-ОЛЛ после завершения консолидации по протоколу ОЛЛ-2009 с последующим проведением поддерживающей терапии.

9. РЕФРАКТЕРНОСТЬ И РЕЦИДИВЫ ПРИ ОЛЛ

Лечение рецидивов Ph-негативных ОЛЛ (Ph⁻ ОЛЛ) у взрослых больных остается нерешенной терапевтической проблемой. Результаты лечения заболевания в этой фазе неудовлетворительны, и рецидивы ОЛЛ до настоящего времени считают инкурабельными. Несмотря на то, что у некоторых больных возможно достижение второй полной ремиссии (ПР 2), частота ее остается низкой, а медиана выживаемости после рецидива — короткой. Общеизвестно, что больные во второй ремиссии не могут быть излечены только с помощью химиотерапии. Единственный вариант радикального лечения после появления рецидива с целью достижения ПР 2 — трансплантация алло-ТГСК. Относительно стойкую ПР 2 можно достигнуть на фоне противорецидивной терапии, которая должна сопровождаться минимальной токсичностью. Вполне очевидно, что рецидивы, развившиеся после алло-ТГСК, представляют еще более сложную терапевтическую

проблему. Неблагоприятные исходы у этих больных диктуют необходимость разработки и внедрения новых лекарственных средств. Вселяет оптимизм то, что получены многообещающие результаты при использовании новых препаратов, в частности, флударабина, клофарабина, неларабина и моноклональных антител. Таким образом, одно из клинических решений для больных с рецидивами Rh-негативных ОЛЛ, — стандартная противорецидивная химиотерапия или экспериментальная терапия, но в любом случае любое решение должно сопровождаться алло-ТГСК, если возможно.

В одном из крупнейших исследований А. Fielding и соавт. (Великобритания) оценили все методы лечения рецидивов и рефрактерных форм ОЛЛ и представили следующие неутешительные результаты: 5-летняя ОВ больных только после химиотерапии составила 4%, после ауто-ТГСК — 15%, алло-ТГСК от родственного донора — 23%, от неродственного — 16%. Эти результаты говорят о том, что даже алло-ТГСК не позволяет подавляющему числу больных с рецидивами ОЛЛ прожить 5 лет [1]. Общие исходы рецидивов ОЛЛ у взрослых описаны еще в 4 исследованиях: из Онкологического центра М. Д. Андерсона (MDACC), Французско-бельгийско-шведско-австралийской исследовательской группы LALA, Научно-медицинского совета по изучению ОЛЛ у взрослых Великобритании (UKALL), Многоцентровой онкологической исследовательской группы Востока США (ECOG) и Испанской научной группы РЕТНЕМА. В эти исследования включали больных Rh+ ОЛЛ. В качестве противорецидивной терапии с целью индукции ПР 2 использовали широкий спектр различных режимов, включавших: винкристин и преднизон (VP) или винкристин, доксорубин и дексаметазон в сочетании с циклофосфамидом или без него (VAD, CVAD, HyperCVAD); режимы на основе метотрексата и L-аспарагиназы; режимы, напоминающие таковые, используемые при лимфомах и ОМЛ; режимы на основе цитарабина в промежуточных или высоких дозах, на основе флударабина и ГМ-КСФ либо без него (IDAC, HDAC, FLAG, IDA-FLAG); или стандартную индукционную терапию ОЛЛ I линии, используемую у больных с впервые выявленным заболеванием. Небольшому числу больных была проведена ТКМ. Частота достижения ПР 2 колебалась от 31 до 50%. Длительная ОВ после рецидива была очень низкой и находилась в диапазоне от 3 до 7% в течение 5 лет. В этих исследованиях выполнен анализ прогностических факторов, влияющих на исходы заболевания после констатации рецидива. В рамках однофакторного анализа идентифицированы следующие параметры, имеющие прогностическую ценность: пожилой возраст; пол; индекс общего состояния; длительность ПР 1; категория (согласно Французско-американско-британской (FAB) классификации); результаты иммунофенотипирования; показатели крови, в том числе

количество лейкоцитов, тромбоцитов и уровень гемоглобина; процент бластных клеток в костном мозге и в периферической крови; концентрация альбумина в сыворотке крови; концентрация билирубина и активность ЛДГ; локализация рецидива в ЦНС или других экстрамедуллярных областях. Интересно то, что различные режимы противорецидивной терапии не влияли на исходы заболевания. Можно полагать, что все они либо эквивалентны, либо адекватно выбраны исследователями. Тем не менее, учитывая широкий спектр режимов терапии, использовавшихся в этих ретроспективных исследованиях, сложно сделать вывод об отсутствии влияния каждого из них на исходы. Методология многофакторных анализов несколько различалась между исследованиями. Однако, в целом, основными идентифицированными прогностическими факторами, которые могли оказывать влияние на выбор терапии, являлись возраст, длительность ПР 1 и гематологические показатели при выявлении рецидива (преимущественно, количество лейкоцитов или циркулирующих бластных клеток). Специфичная прогностическая значимость экстрамедуллярного рецидива по сравнению с изолированным костномозговым рецидивом остается предметом дебатов. В одном из исследований международной 2038 группы LALA сравнили данные 109 больных, у которых первый рецидив был костномозговым и экстрамедуллярным, с 600 больными, у которых первый рецидив протекал без поражения ЦНС, и установили отсутствие различий в исходах заболеваний. В исследовании UKALL/ECOG комбинированный рецидив в костном мозге и в ЦНС приводил к неблагоприятному исходу заболевания, результаты лечения больных с экстрамедуллярными рецидивами, без поражения ЦНС, были лучше.

По данным A. Oriol и соавт., опубликованным в 2010 г., на долгосрочные результаты лечения существенно влияли возраст моложе 30 лет и длительность ПР 1. Так, результаты лечения рецидивов у больных в возрасте моложе 30 лет в сочетании с длительностью ПР 1 более 2 лет были значительно лучше (5-летняя ОВ и БРВ составила 38% и 53%), чем у больных старшего возраста с меньшей продолжительностью ПР 1 (5-летняя ОВ и БРВ составила 7% и 13%) [2]. В исследовании MDACC оценили результаты лечения рецидивов ОЛЛ у взрослых по программе интенсифицированного режима HyperCVAD: общий ответ получен у 64% больных, частота ПР 2 составила 47% [3]. Однако эта программа эффективна только в первой линии противорецидивного лечения. У всех остальных больных со вторым и последующими рецидивами, первичной рефрактерностью результаты 2039 лечения неудовлетворительные. В целом, даже ТКМ после достижения ремиссии ведет к 5-летней ОВ на уровне 10%. Особого замечания заслуживает широко используемая программа FLAG-Ida. Германская группа GMALL изучала долгосрочные результаты лечения в рамках клинических исследований (оценивала программы

возобновления индукционной терапии, программы с флударабином (FLAG-Ida), клофарабином (CLAEГ), с цитарабином в высоких дозах и митоксантроном) и в исследованиях 06/99 и 07/03 пришла к выводу, что единственным эффективным подходом к лечению ранних рецидивов В-клеточных ОЛЛ является программа FLAG-Ida, потому что позволяет достичь ПР у 42% больных. При этом было показано, что преимуществ FLAG-Ida перед возобновлением исходного индукционного протокола в случае лечения позднего рецидива ОЛЛ не имеет: частота достижения ПР 2 при возобновлении индукции составила 88%. Кроме этого, программа FLAG-Ida оказалась единственной программой, эффективной при лечении рецидивов В-клеточных ОЛЛ после ТКМ. Результаты немецких исследователей позволяют рассматривать программу FLAG-IDA как своеобразный эталон лечения рецидивов В-клеточных ОЛЛ, с которым можно сравнивать результаты лечения по другим программам. Также была показана эффективность неларабина для лечения рецидивов Т-клеточных ОЛЛ, но число наблюдений было небольшим. Выбор тех или иных антрациклиновых антибиотиков или антрацендиона в лечении рецидивов ОЛЛ до сих пор остается актуальным. Так, рандомизированное проспективное исследование по оценке эффективности митоксантрона или идарубицина в лечении первого рецидива ОЛЛ у детей (ALL R3) показало большую эффективность митоксантрона. ОВ при использовании митоксантрона составила 69% в сравнении с 45,2% при применении идарубицина, а БРВ составила 64,6% и 35,9% соответственно. Это исследование дало возможность составления более эффективных сочетаний цитостатических препаратов в выборе лечения рецидивов ОЛЛ на основе митоксантрона.

Рецидивы после трансплантации.

Рецидив после алло-ТГСК остается частым событием и представляет собой большую терапевтическую проблему при ОЛЛ. Как и при других гемобластозах, принципы индивидуального лечения этих больных определяются их возрастом, временем, прошедшим от даты алло-ТГСК до рецидива, наличием сопутствующей патологии, в частности, РТПХ или инфекции, а также наличием донорского химеризма. При поздних рецидивах можно получить положительные результаты от стандартной реиндукционной терапии ОЛЛ с последующим выполнением у молодых больных второй трансплантации от альтернативного донора в тех случаях, когда это возможно. При более ранних рецидивах у больных с установленным смешанным химеризмом гемопоэза можно провести более интенсивную химиотерапию, в том числе с использованием новых препаратов, с последующими инфузиями донорских лимфоцитов. У больных с В-клеточными ОЛЛ, на опухолевых клетках которых определяется экспрессия CD19,

высокую эффективность в лечении рецидивов после алло-ТГСК проявляют биспецифические антитела — блинатумомаб. Пожалуй, по эффективности и профилю токсичности этот подход является оптимальным для достижения повторной ремиссии.

Общие подходы

Если учесть очевидную неоднородность больных ОЛЛ и различия в анализируемых их группах и критериях отбора, существование немалого числа исследовательских центров, становится понятным, что непосредственное сравнение результатов всех исследований по противорецидивной терапии фактически невозможно. Количество больных обычно было относительно небольшим, и ни в одном из этих исследований не формировалась контрольная группа. Добавим к этому, что более ранние исследования могли заканчиваться более благоприятными результатами только вследствие проведения менее интенсивной терапии первой линии. По этой причине отсутствует современный стандартный режим терапии для взрослых больных, страдающих рецидивами и рефрактерными формами ОЛЛ. Кроме этого, исходная индукционная терапия ОЛЛ может оказывать и, несомненно, оказывает влияние на выбор противорецидивной программы и ее эффективности, поэтому при констатации рефрактерного течения или рецидива ОЛЛ необходимо не только учитывать возраст больного, сроки развития рецидива, но и тот протокол, который использовали при первичной терапии. У больных ОЛЛ с рецидивом через 2 года после постановки диагноза ОЛЛ и начала терапии, представляется оправданным использовать в качестве противорецидивной терапии стандартные программы индукционной и консолидационной терапии ОЛЛ. У больных с более ранними рецидивами целесообразно использовать протоколы с высокой интенсивностью дозы, в частности, включающие специфичные препараты, которые могут быть предпочтительны при ОМЛ, в том числе высокие дозы цитарабина. По итогам европейских исследований, ранним рецидивом считают тот, который развивается в течение 2 лет от даты достижения ПР, поздним — более 2 лет после ПР и после завершения лечения. В настоящее время существуют, конечно, универсальные подходы для лечения рецидивов В-клеточных ОЛЛ (например, биспецифические антитела блинатумомаб) и рецидивов Т-клеточных ОЛЛ (например, неларабин + этопозид + циклофосфамид), однако оптимальной представляется та программа химиотерапии, которая рекомендуется в рамках определенного протокола. Так, например, в протоколе ОЛЛ-2009, независимо от сроков развития рецидива, оптимальной программой противорецидивного лечения считается бортезомиб в сочетании с дексаметазоном, митоксантроном, винкристином и L-аспарагиназой. Если использовать другие индукционные протоколы, например, немецкой группы GMALL03/07, при ранних

рецидивах наиболее оптимальной представляется программа FLAG-Ida, а при поздних — индукционная схема. Таким образом, суммируя анализ литературных данных, можно выделить следующие основные подходы к лечению рецидивов и резистентных форм ОЛЛ:

- высокодозная химиотерапия (aHyperCVAD, высокодозные блоки NHL-BFM, FLAG-Ida);
- повторение исходной индукционной терапии;
- химиотерапия с бортезомибом;
- химиотерапия с клофарабином;
- химиотерапия, основанная на применении неларабина (для Т-клеточных ОЛЛ);
- химиотерапия, основанная на низкодозном воздействии;
- применение биспецифических антител;
- применение одной из программ лечения в сочетании с ИТК (в зависимости от выявленных молекулярных аберраций);
- трансфузии лимфоцитов донора (после алло-ТГСК);
- иммунотерапия Т-клетками с модифицированным Т-клеточным рецептором к CD19.

Новые препараты, используемые при рецидивах Ph- ОЛЛ

Бортезомиб.

Программы с бортезомибом при лечении рецидивов ОЛЛ, которые исследовали последние 10—15 лет, показывают высокую эффективность. Так, Zhao с соавт. продемонстрировали 50% вероятность 5-летней ОВ при использовании бортезомиба в сочетании с HyperCVAD или HDMTX для лечения рецидивов В-клеточных ОЛЛ и Т-клеточных ОЛЛ с последующей алло-ТГСК [6]. Программа, сочетающая бортезомиб с винкристином, дексаметазоном, пэгаспаргазой, доксорубицином, перед ТГСК также показала обнадеживающие результаты в педиатрическом исследовании: при В-клеточных ОЛЛ у 80% больных получили ПР или ПР с неполным восстановлением показателей периферической крови. Эта программа у больных с Т-клеточными ОЛЛ не привела к ремиссиям. Вероятность 2-летней ОВ составила около 40% [7]. Эти результаты, а также данные о еще большей эффективности митоксантрона по сравнению с другими антрациклинами позволили другой педиатрической группе (Children's Mercy Hospital Kansas City) модифицировать дизайн этого протокола лечения рецидивов В-клеточных ОЛЛ (идентификатор в базе данных ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02535806). Специалисты этой группы предложили два введения митоксантрона, дробное введение дексаметазона, уменьшили число введений пэгаспаргазы по сравнению с исходным

режимом. В НМИЦ гематологии МЗ РФ первые эффективные противорецидивные курсы с использованием бортезомиба применяли в сочетании с идарубицином, дексаметазоном и винкристином в соответствии с описанными в протоколе педиатрической группы [7]. Вместо пэгаспаргазы использовали L-аспарагиназу по 10 000 МЕ/м² в те же дни, что были предусмотрены для пэгаспаргазы. Только благодаря этой программе были получены ПР 2 в случае развития рецидивов В-клеточных ОЛЛ при лечении по протоколу ОЛЛ-2009, все иные подходы (повторение индукционного курса, блоки из протокола BFM-REZ, FLAG-Ida) были токсичны и малоэффективны (ни одной ПР 2). С 2015 г. пролечено 2 больных, и у всех были получены ПР 2, которые без реализации алло-ТГСК сохраняются на фоне поддерживающей терапии. С 2017 г. в НМИЦ гематологии МЗ РФ было инициировано исследование по применению модифицированного курса — бортезомиб в сочетании с 2 введениями митоксантрона и переносом введений L-аспарагиназы на конец курса (7-дневные 8-часовые введения препарата). При введении L-аспарагиназы и в течение 2 недель после ее окончания необходим контроль концентрации фибриногена, АТ III в крови. Исследования выполняют перед первым введением аспарагиназы и далее 2—3 раза в неделю. При снижении концентрации АТ III ниже 70% используют СЗП, 600—1000 мл/сут. При снижении показателя АТ III менее 50% следует рассмотреть вопрос о назначении препарата антитромбина III. До начала курса целесообразно исследовать маркеры тромбофилии. Оценку достижения гематологической ремиссии осуществляют после I курса. В случае отсутствия ПР 2, переходят на другие протоколы терапии. При констатации ПР 2 проводят еще 2—3 курса с бортезомибом. Учитывая использование 2 препаратов, способных вызывать периферическую полинейропатию, в случае появления признаков периферической нейротоксичности дозу винкристина уменьшают до 1 мг. Можно полностью отказаться от винкристина в случае прогрессирования периферической полинейропатии, принимая во внимание необратимость последствий далеко зашедшей периферической нейротоксичности. Всем больным в возрасте до 60 и в удовлетворительном общем состоянии следует планировать выполнение алло-ТГСК от родственного или неродственного донора. При использовании этой программы получены ПР2 у 3 из 3 пролеченных больных. Исследование продолжается.

Клофарабин.

В нескольких педиатрических исследованиях по изучению эффективности комбинации клофарабина с циклофосфамидом и этопозидом у больных с рецидивами и рефрактерными формами ОЛЛ показано достижение второй ремиссии на уровне 42—56%

с показателем ОВ 39% в течение 18 мес. Помимо глубокой миелосупрессии комбинированный режим отличается высокой токсичностью, включающей септические осложнения и фатальную веноокклюзивную болезнь [12—14]. При лечении взрослых больных с рецидивами и рефрактерными формами ОЛЛ использовали комбинированные программы: дексаметазон, митоксантрон, этопозид, пэгаспаргазу, клофарабин (VANDEVOL), а также сочетание клофарабина с циклофосфамидом (ENDEVOL) у больных более старшей возрастной группы (французская исследовательская группа GRAALL). У 29% больных выполнена алло-ТГСК. Ранняя летальность при лечении по программам VANDEVOL (n = 37) и ENDEVOL (n = 18) составила 5 (13%) против 1 (5%). Ремиссии достигли в 43—50% случаев, а медиана ОВ составила 6,5 месяцев, включая больных с алло-ТГСК [15]. Предварительные результаты применения комбинированного протокола VANDEVOL и ENDEVOL свидетельствуют о сравнимой с FLAG-IDA эффективности. В НМИЦ гематологии МЗ РФ клофарабин в лечении рецидивов ОЛЛ не применяли.

Неларабин.

Неларабин — это нуклеозидный аналог, утвержденный для лечения рецидивов или рефрактерных Т-ОЛЛ. Исследование II фазы монотерапии неларабином у детей и подростков с рецидивами и рефрактерными Т-клеточными ОЛЛ или Т-лимфобластными лимфомами (n = 121) показало частоту ремиссий на уровне 55% при первом костномозговом рецидиве и относительно высокую частоту ремиссий у больных со вторыми и последующими костномозговыми рецидивами. Основное осложнение неларабина в высоких дозах (1,2 г/м² в течение 5 дней) — неврологическая токсичность 3 степени и выше (периферическая полинейропатия и поражение ЦНС) — встречается у 18% больных. Неларабин в качестве монотерапии применяли в исследовании II фазы и у взрослых больных Т-клеточными ОЛЛ. Ремиссии достигнуты в 31% случаев. Медианы БРВ и ОВ составили 20% и 20%, 1-летняя ОВ — 28%. Сочетание неларабина, этопозиды и циклофосфамида в лечении рецидивных/рефрактерных Т-лимфобластных лейкозов и лимфом у детей — значимая веха в лечении рецидивов. Следует отметить, что неларабин в этой программе используют в значительно более низких дозах — 650 мг/м², при этом ПР 2 была получена у всех 5 включенных в исследование больных. Эту программу можно применить и у взрослых больных с рецидивами Т-клеточных ОЛЛ, поскольку она менее токсичная. В НМИЦ гематологии МЗ РФ у 6 из 8 больных с рефрактерным течением или рецидивом Т-клеточного ОЛЛ, которым на этапе лечения впервые выявленного ОЛЛ проводили терапию по протоколу ОЛЛ-2009, были получены ПР при

использовании неларабина, этопозиды и циклофосфида. После получения ПР 2 до алло-ТГСК курс с неларабином повторяют 2—3 раза. У этих больных всегда вторым этапом противорецидивного лечения должна быть алло-ТГСК. Без этого этапа повторный рецидив неизбежен. Однако уже после первого-второго курса могут отмечаться тяжелые проявления неврологической токсичности. В этих случаях вариант поддерживающей терапии до алло-ТГСК следует согласовывать с координационным центром.

Блинатумомаб.

Блинатумомаб представляет биспецифичные анти-CD3/CD19 моноклональные антитела, которые исследовали в режиме монотерапии у больных с рецидивами и рефрактерными формами ОЛЛ. Препарат был одобрен FDA в США для лечения рецидивов и рефрактерных форм ОЛЛ после публикации данных большого исследования II фазы, включавшего 189 больных Rh-негативных ОЛЛ, которое продемонстрировало достижение ПР и ПР с неполным гематологическим восстановлением у 43% больных после первых 2 курсов лечения. Одно из побочных действий блинатумомаба — синдром высвобождения цитокинов; этот синдром наблюдается преимущественно в первые 2 дня лечения. Основные проявления синдрома: высокая температура, головная боль, тошнота, астения, гипотензия, увеличение активности трансаминаз. Неврологическая токсичность наблюдается у половины больных (3 степени и выше — у 15%) с медианой до начала — 7 дней.

Инотузумаб озогамицин.

В настоящее время проходит клинические испытания инотузумаб озогамицин — анти-CD22 конъюгат моноклонального антитела и цитотоксического препарата калихеамицина, который сам по себе ведет к ремиссиям у 57% больных с рецидивами/рефрактерными ОЛЛ (n=49). В текущем исследовании III фазы сравнивают инотузумаб с химиотерапией: ПР и ПР с неполным гематологическим восстановлением достигнуты в 80,7% и 33,3%), их медианы — 4,6 мес и 3,1 мес, вероятность достижения МОБ-негативного статуса — 78,4% 28,1% соответственно. Терапия инотузумабом осложнилась печеночной токсичностью в 9% случаев (при химиотерапии — в 3%), в том числе веноокклюзивной болезнью у 15 больных (при химиотерапии — у 1). В НМИЦ гематологии инотузумаб использовали у 2 больных при рефрактерном течении ОЛЛ с экстрамедуллярным поражением. К сожалению, эффекта от лечения не было.

Трансфузии лимфоцитов донора (рецидив после алло-ТГСК).

Одним из давно применяемых методов лечения рецидивов ОЛЛ после ТКМ является адоптивная клеточная терапия донорскими лимфоцитами с целью индуцирования эффекта «трансплантат против лейкоза». Однако этот метод имеет значительный риск развития РТПХ, и при ОЛЛ его эффективность не столь высока, как при ХМЛ и ОМЛ. В НИИЦ гематологии МЗ РФ трансфузии лимфоцитов донора осуществляют в периоде аплазии после противорецидивного курса (в среднем через 7 дней после его окончания). В настоящее время для рецидивов В-клеточных ОЛЛ после алло-ТГСК представляется более целесообразным и эффективным применение блинатумаба по обычной схеме. Вероятность достижения ПР 2 очень высокая, она достигается с меньшей токсичностью, потенцирует реакцию «трансплантат против лейкоза». После достижения ПР 2 после трансфузии лимфоцитов донора целесообразно обсудить вопрос о продолжении постоянной поддерживающей терапии ОЛЛ с применением таргетных препаратов, например, сорафениба при обнаружении мутаций гена FLT3, дазатиниба в сочетании с АТРА при выявлении мутаций IKZF1.

CAR T-клеточная терапия.

В последнее время исследователи сконцентрировали внимание на использовании собственных Т-лимфоцитов больного в лечении рецидивов ОЛЛ. С помощью вирусного вектора удается достичь экспрессии аферезными Т-клетками больного химерного антигена-рецептора (CAR Т-клетки), который способен связываться с опухолевыми клетками, экспрессирующими CD19. Этот подход позволяет преодолеть феномен иммунологического ускользания опухолевых клеток от цитотоксических Т-лимфоцитов. Вирусный вектор вызывает экспансию и пролиферацию *ex vivo* в течение 2 нед инкубации. Возвращенные больному клетки после манипулирования вызывают лизис опухолевых клеток в течение 1 недели. CAR Т-клетки длительно существуют в организме больного, обеспечивая продолжительный иммунологический контроль над остаточной популяцией опухолевых клеток. Исследования, пока охватывающие небольшие группы больных, демонстрируют очень высокую частоту ремиссий (88—93%). Долгосрочные положительные результаты напрямую коррелируют с длительностью жизни CAR Т-клеток. Доказано, что флударабин обеспечивает лимфодеплецию перед трансфузией CAR Т-клеток, что значительно повышает их выживаемость, и подавляет анти-CAR иммунный ответ лимфоцитов больного на трансгенный продукт. Опыта применения CAR Т-клеток при лечении взрослых больных с рецидивами ОЛЛ в НИИЦ гематологии МЗ РФ пока нет.

Низкодозное химиотерапевтическое воздействие.

Особого внимания заслуживает исследование трех программ при лечении рецидивов ОЛЛ: FLAG, CAG (акларубицин в малых дозах, 8 дней, + цитарабин в малых дозах, 2 нед, + Г-КСФ) и HDCAG (акларубицин в малых дозах, 14 дней, + цитарабин в малых дозах, 2 нед, + Г-КСФ), поскольку последние две программы, сочетающие малые дозы цитарабина и акларубицина, использовали и у больных старшей возрастной группы. В то время, как ни одна из них не показала преимуществ в лечении В-клеточных ОЛЛ (их эффективность в достижении ПР 2 была сопоставима: FLAG — 66% , CAG — 55%, HDCAG — 49%), две программы на основе МДЦ в сочетании с акларубицином в малых дозах продемонстрировали лучшие результаты в лечении больных Т-клеточными ОЛЛ (FLAG — 34%, CAG — 45%, HDCAG — 51%). Но, следует отметить, что долгосрочные результаты оставались хорошими только при последующей ТКМ. Учитывая, что в России акларубицин недоступен, возможно применение аналогичного подхода для лечения рецидивов и рефрактерных форм Т-клеточных ОЛЛ с использованием митоксантрона в дозе 1—2 мг/м².

Таргетная терапия.

Яркий пример таргетных препаратов, применяемых при лечении Ph-позитивных ОЛЛ, — ингибиторы ABL-тирозинкиназ: иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, босутиниб. В сочетании со стандартной химиотерапией или химиотерапией пониженной интенсивности ИТК позволяют достичь ПР у подавляющего большинства больных Ph-позитивными ОЛЛ. В-клеточные ОЛЛ, при которых происходят мутации генов, связанных с вовлечением тех же сигнальных путей, что и при Ph+ ОЛЛ (CRLF2, JAK1, JAK2; ABL1, ABL2; PDGFRb; EPOR; IKZF1), но при отсутствии t(9;22), называют Ph-подобными ОЛЛ. Их доля составляет около 15—20% от всех Ph- ОЛЛ. При этих заболеваниях возможно применение стандартных программ химиотерапии в сочетании с ИТК. Например, у больных с рецидивом ОЛЛ при обнаружении мутаций IKZF1 целесообразно сочетать противорецидивный курс ПХТ с постоянным приемом дазатиниба и полностью транс-ретиноевой кислоты (ATRA). При обнаружении мутаций в генах CRLF2, JAK1, JAK2, EPOR можно использовать JAK2-ингибитор (руксолитиниб); в генах ABL1, ABL2, PDGFRb — дазатиниб или иматиниб. Все эти препараты применяют только на фоне химиотерапии. Конечно, эти подходы являются экспериментальными и требуют дальнейших исследований. В подобных клинических ситуациях целесообразно связаться с координационным центром НМИЦ гематологии МЗ РФ. Использование лекарственных средств по показаниям, не утверждённым государственными регулирующими органами, не упомянутыми в инструкции по применению или препаратов, не зарегистрированных в

РФ, разрешается по решению врачебной комиссии при наличии жизненных показаний или после получения разрешения МЗ РФ.

Профилактика и лечение нейролейкемии.

Во всех без исключения случаях при констатации рефрактерного течения или развитии рецидива ОЛЛ больным возобновляют профилактику или лечение нейролейкемии. После констатации изолированного рецидива в ЦНС необходимо возобновить системную химиотерапию. Все программы противорецидивного лечения целесообразно выполняться дексаметазоном. Принципы профилактики и лечения не отличаются от таковых при первичной диагностике ОЛЛ. Если констатируют развитие рецидива в виде изолированной нейролейкемии, необходимо после санации ликвора с помощью интратекального введения препаратов облучить головной мозг (доза 24 Гр), если раньше лучевая терапия не проводилась на эту область. Приходится констатировать, что при лечении по протоколу ОЛЛ-2009 зарегистрирована существенная частота изолированных рецидивов в ЦНС, особенно ранних и особенно при Т-клеточных ОЛЛ, что послужило основанием для увеличения числа профилактических люмбальных пункций (с 16 до 21) особенно на этапах индукции и консолидации. Практически все изолированные ЦНС рецидивы при Т-клеточных ОЛЛ рефрактерны к любому из применяемых воздействий. Ни в одном из таких случаев не удалось получить длительной БРВ.

Определение рефрактерности при ОЛЛ, используемые в российских протокола ОЛЛ-2009/ОЛЛ-2016.

Первичная резистентность констатируется, если не достигнута первая ПР после завершения двух фаз индукции по протоколу ОЛЛ-2009/2016. Следует напомнить, что у 15—20% больных ПР наступает только после II фазы индукции. При лечении по протоколу ОЛЛ-2009 недостижение ПР после I фазы индукции не было неблагоприятным фактором прогноза. При выполнении программного лечения по протоколу ОЛЛ-2009/2016 могут возникать такие ситуации (особенно, при Т-клеточных ОЛЛ), когда после завершения II фазы индукции на фоне цитопении (на 70-й день) в пунктате костного определяется повышенное содержание бластных клеток (от 5% до 15%). В этих случаях целесообразно дождаться восстановления показателей периферической крови (7—10 дней) и выполнить повторное исследование костного мозга. Рецидив констатируется при обнаружении в костном мозге более 5% бластных клеток и/или обнаружении экстрамедуллярных поражений (изолированная нейролейкемия, поражение позвонков,

мышц и других очагов). В тех случаях, когда нет изменений в анализах крови, а процент бластных клеток невелик (до 15%), целесообразно выполнить повторное исследование костного мозга через 7—10 дней. При повторном обнаружении повышенного содержания бластных клеток констатируют рецидив.

Алгоритм выбора тактики противорецидивной терапии (российские исследования).

В России с 2009 г. многие гематологические центры используют протокол ОЛЛ-2009 для лечения Rh-негативных лейкозов взрослых. Опыт Российской исследовательской группы по применению протокола ОЛЛ-2009 показал, что небольшое число рецидивов, развившихся при лечении по этой программе, совершенно инкурабельные, как при использовании высокодозных режимов для лечения ранних рецидивов, так и при возобновлении индукции для лечения поздних. Оптимизированная терапия первичного ОЛЛ основана на непрерывном противоопухолевом воздействии, которое в большинстве случаев достаточно эффективно останавливает пролиферативную активность лейкемического клона, однако в некоторых случаях приводит к формированию селектированных рецидивов ОЛЛ, устойчивых к методам лечения, принятым в мировой практике. Все рецидивы, возникающие при использовании протокола ОЛЛ-2009/2016, в настоящее время не делят для выбора терапии на ранние или поздние, их всегда рассматривают как крайне неблагоприятные события. Поздние рецидивы, развившиеся при лечении по этому протоколу, не следует лечить с помощью повторения индукционного лечения. Всем больным В-клеточными ОЛЛ с первичной рефрактерностью при лечении по протоколу ОЛЛ-2009/2016 (отсутствует ПР после 2 фаз индукционной терапии) или с рецидивами — ранними или поздними — рекомендуется программа с бортезомибом. Эта программа включает бортезомиб в сочетании с митоксантроном (его можно заменить на идарубицин), дексаметазоном, винкристином и L-аспарагиназой, которую вводят в/в длительно (8 ч) в последние дни курса. При обнаружении определенных мутаций к химиотерапии добавляют ИТК. После завершения 3—4 противорецидивных курсов поддерживающая терапия продолжается в соответствии с протоколом ОЛЛ-209 или ОЛЛ-2016 на фоне постоянного приема ИТК (при наличии определенной мутации). Всем больным необходимо рассмотреть возможность выполнения алло-ТГСК. Альтернативный метод лечения рецидива при В-клеточных ОЛЛ — блинатумомаб в качестве монотерапии или в сочетании с ИТК (при обнаружении определенных мутаций). При невозможности использовать программы с бортезомибом или блинатумомабом, а также при необходимости применения второй линии

противорецидивной терапии, можно использовать программу или FLAG-Ida, или интенсифицированный режим HyperCVAD, или «блоковое» воздействие. Больным Т-клеточными ОЛЛ с первичной рефрактерностью при лечении по протоколу ОЛЛ-2009/2016 или с рецидивами выполняют программу с неларабином в сочетании с этопозидом и циклофосфамидом. После 3—4 курсов начинают поддерживающую терапию по протоколу ОЛЛ-2009/2016. Если ПР 2 не достигнута после применения неларабина или при отсутствии возможности применения неларабина, можно рекомендовать любую из существующих высокодозных программ химиотерапии (с включением цитарабина в высоких дозах в сочетании с антрациклиновыми антибиотиками, блоковые программы), а также программы низкодозного цитостатического воздействия). Всем больным после достижения ПР 2 необходимо рассмотреть возможность выполнения алло-ТГСК.

Рекомендуется при позднем рецидиве использовать стандартную терапию ОЛЛ первой линии.

Рекомендуется при раннем рецидиве использовать экспериментальные комбинации в рамках клинических исследований, новые препараты, которые обычно не используются в качестве терапии первой линии. В качестве возможных химиотерапевтических комбинаций **рекомендовано** использовать программы IdaFLAG или Hyper-CVAD. Рекомендовано также использование бортезомиба в комбинации с митоксантроном, дексаметазоном и L-аспарагиназой.

Рекомендовано в лечении рецидивов предпочтительно использовать митоксантрон вместо антрациклиновых антибиотиков даунорубицина, доксорубицина или идарубицина.

Рекомендовано предпочтительное использование дексаметазона вместо преднизолона при рецидивах.

Рекомендовано пациентам, у которых достигнута вторая ремиссия, рассмотрение возможности выполнения им трансплантации от HLA-совместимого донора аллогенного костного мозга.

Рекомендовано при возможности предпочтительное для пациентов в возрасте 15-39 лет с рецидивом и рефрактерным ОЛЛ участие в клинических исследованиях.

10. Сопроводительная терапия

10.1 Общие мероприятия

Протоколы лечения ОЛЛ предусматривают проведение интенсивной индукционной и консолидационной химиотерапии. При этом использование цитостатиков и иммуносупрессантов, наряду с основным заболеванием, может приводить к широкому

спектру тяжелых осложнений, в частности, к инфекциям, кровотечениям, мукозиту, проявлению токсичности со стороны различных органов, рвоте и т.д. По этой причине больные ОЛЛ нуждаются в тщательном мониторинге, а также в проведении соответствующей профилактической и поддерживающей терапии.

Рутинный лабораторный мониторинг в течение индукционной терапии у больных ОЛЛ.

Рекомендуется осуществлять клинический мониторинг на фоне терапии:

- Клинический анализ крови с лейкоформулой (каждые 2 дня до восстановления количества нейтрофилов $> 1,0 \times 10^9$ /л).
- Биохимический анализ крови, в том числе активность печеночных ферментов, концентрации креатинина и электролитов (минимум 1 раз в неделю).
- Коагулограмма (1 раз в неделю; чаще – на фоне терапии аспарагиназой).
- Общий анализ мочи (1 раз в неделю).
- Микробиологическое исследование, в том числе мазков из носоглотки, полости рта и мочи (до начала химиотерапии).

При необходимости проводятся также и другие исследования. В случае развития любых нежелательных явлений в кратчайшие сроки необходимо проведение адекватной терапии.

10.2 Антиэметики

В последние годы антиэметики стали незаменимой частью ведения больных острыми лейкозами. Современная терапия антиэметиками преследует цель полной профилактики тошноты и рвоты у пациентов, получающих химиотерапию.

Таблица 8. Рекомендации по профилактической противорвотной терапии.

Риск эметогенности	
Высокий	<p>Комбинация антагониста 5-НТЗ рецепторов, дексаметазона и апрепитанта</p> <p>Антагонист 5-НТЗ рецепторов (выбирается один из приведенного перечня):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ондансетрон (перорально, 16-24 мг или внутривенно, 8-12 мг); • гранисетрон (перорально, 2 мг или перорально, 1 мг, 2 раза в сутки, или внутривенно, 0,01 мг/кг, максимум — 1 мг);

	<ul style="list-style-type: none"> • доласетрон (перорально, 100 мг или внутривенно, 1,8 мг/кг, или внутривенно, 100 мг); • трописетрон (внутривенно, 2 мг); • палоносетрон (перорально, 0,5 мг или внутривенно, 0,25 мг); • дексаметазон (перорально, 12 мг или внутривенно, в 1 день + перорально или внутривенно, 8 мг во 2-3 дни); • апрепитант (перорально, 125 мг в 1 день, перорально, 80 мг во 2-3 дни). 	
Умеренный	Комбинация антагониста 5-НТЗ рецепторов и дексаметазона (апрепитант может использоваться у отдельных пациентов, в зависимости от получаемого ими режима химиотерапии).	
	1 день	2-3 дни
	<p>Антагонист 5-НТЗ рецепторов (выбирается один из приведенного перечня):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ондансетрон (перорально, 16-24 мг или внутривенно, 8-12 мг); • гранисетрон (перорально, 2 мг или перорально, 1 мг, 2 раза в сутки, или внутривенно, 0,01 мг/кг, максимум — 1 мг); • доласетрон (перорально, 100 мг или внутривенно, 1,8 мг/кг, или внутривенно, 100 мг); • трописетрон (внутривенно, 2 мг); • палоносетрон (перорально, 0,5 мг или внутривенно, 0,25 мг); • дексаметазон (перорально или внутривенно, 12 мг); • апрепитант (перорально, 125 мг). 	<p>Антагонист 5-НТЗ рецепторов (выбирается один из приведенного перечня):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ондансетрон (перорально, 16-24 мг или внутривенно, 8-12 мг); • гранисетрон (перорально, 2 мг или перорально, 1 мг, 2 раза в сутки, или внутривенно, 0,01 мг/кг, максимум — 1 мг); • доласетрон (перорально, 100 мг или внутривенно, 1,8 мг/кг, или внутривенно, 100 мг); • трописетрон (внутривенно, 2 мг); • палоносетрон (перорально, 0,5 мг или внутривенно, 0,25 мг); • дексаметазон (перорально или внутривенно, 8 или 4 мг, 2 раза в сутки); • апрепитант (перорально, 80 мг, если использовался в 1 день).
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> • дексаметазон (перорально или внутривенно, 12 мг). 	

	<ul style="list-style-type: none"> • прохлорперазин (перорально или внутривенно, 10 мг, каждые 4-6 часов). • метоклопрамид (перорально или внутривенно, 10-40 мг, каждые 4-6 часов).
Минимальный	Рутинная профилактическая терапия не требуется (следует рассмотреть вопрос об использовании антиэметиков, перечисленных для первичной профилактики тошноты/рвоты у пациентов низкого риска).

В настоящее время в качестве наиболее эффективных и характеризующихся наименьшей частотой побочных эффектов, а также наиболее удобных при использовании антиэметиков расцениваются антагонисты рецепторов серотонина и кортикостероиды. Эти препараты рекомендуются для применения в комбинации при использовании режимов химиотерапии, характеризующихся умеренной и высокой эметогенностью. В отдельных ситуациях, в частности, при проведении высокодозной комбинированной химиотерапии, выбор антиэметика должен определяться наиболее эметогенным компонентом.

10.3 Профилактика инфекций

Вирусная инфекция у пациентов, получающих терапию по поводу лейкоза, отмечается редко, и поэтому профилактическая терапия противовирусными средствами у ВПГ (вирус простого герпеса) -серонегативных пациентов, страдающих лейкозами и получающих химиотерапию, обычно не рекомендуется. Напротив, целесообразна профилактическая противовирусная терапия (ацикловиром, валацикловиром или фамцикловиром) в отношении ВПГ у ВПГ-серопозитивных пациентов, получающих химиотерапию и составляющих группу высокого риска мукозита, в процессе периода нейтропении [4, 5]. В заключение следует также отметить, что профилактическая противовирусная терапия в отношении вирусов Эпштейн-Барр (ВЭБ), ветряной оспы, опоясывающего герпеса и цитомегаловируса (ЦМВ) не рекомендуется [4, 5].

Всем больным с ОЛЛ на фоне терапии, с 15 дня терапии на протоколах Российской исследовательской группы, проводится профилактика пневмоцистной пневмонии котримаксолом в дозе 480 мг внутрь 1 раз в сутки.

Первичная противогрибковая профилактика у больных ОЛЛ не проводится. Пациентам, у которых подтвержден инвазивный аспергиллез, показана профилактическая терапия вориконазолом. Начало профилактики (условно) — при сокращении объема

инвазии грибами в легких на 50% в сравнении с исходным поражением вориконазолом по 200 мг 2 раза в сутки. Длительность применения вориконазола составляет 3 месяца после сокращения объема поражения в легких на 50% в сравнении с исходным. Возобновление профилактики во время поддерживающей терапии — в течение первых 7 дней каждого курса поддерживающей терапии, поскольку каждый курс включает прием глюкокортикоидов в первые 3 дня.

Пациентам при наличии в анамнезе инвазивного кандидоза показана профилактика флуконазолом по 400 мг 1 раз в сутки в течение первых 3 месяцев после окончания лечения инвазивного кандидоза. Продолжение во время поддерживающей терапии — в течение первых 7 дней каждого курса поддерживающей терапии, поскольку каждый курс включает прием глюкокортикоидов в первые 3 дня.

10.4 Трансфузионная терапия

Успешное лечение острых лейкозов, и в частности ОЛЛ, невозможно при отсутствии заместительной терапии компонентами крови и сопроводительной терапии.

Трансфузии эритроцитной и тромбоцитарной массы

Рекомендуется осуществлять трансфузии эритроцитарной массы для поддержания концентрации гемоглобина на уровне ≥ 8 г/дл. При снижении концентрации гемоглобина до этих значений обычно и производят переливание эритроцитной массы. При наличии сопутствующей патологии сердца или легких, а также, если анемия сопровождается клинической симптоматикой, **рекомендуется** выполнять трансфузии эритроцитной массы и при более высоких значениях концентрации гемоглобина при наличии соответствующих клинических показаний.

Рекомендуется осуществлять профилактические трансфузии тромбоконцентратом при снижении количества тромбоцитов $< 10 \times 10^9$ /л. **Рекомендуется** выполнение трансфузий тромбоконцентратов рекомендуется выполнять при более высоких значениях количества тромбоцитов (20×10^9 /л) в случае повышения температуры тела $> 38^\circ\text{C}$. **Рекомендуется** выполнять трансфузии тромбоцонцентрата при развитии клинически значимых кровотечений, либо перед выполнением инвазивных интервенционных вмешательств.

Рекомендуется облучение эритроцитной массы и тромбоцонцентратов с целью профилактики реакции «трансфузат против хозяина», особенно у больных после аллогенной ТГСК.

Факторы свертывания

Терапия глюкокортикостероидами, антрациклинами и особенно L-аспарагиназой

может приводить к тяжелому приобретенному дефициту белков класса серпинов (ингибиторов серинсодержащих протеаз), преимущественно, антитромбинов (АТ) и альфа-1-антитрипсина. Распространенность этих осложнений от 2,1-15%. АТ представляет собой основной физиологический ингибитор тромбина и факторов свертывания IXa, Xa, XIa. Он также является антагонистом фактора свертывания VII, ускоряя диссоциацию комплексов, образованных фактором VIIa и тканевым фактором. АТ образует необратимые связи с активными ферментами, лишаящие их протеолитической активности. Кроме того, при использовании L-аспарагиназы сообщалось об изменении конформации молекулы АТ, что приводило к утрате стабильности и, в результате, образованию агрегатов белка, накапливавшихся в цистернах эндоплазматического ретикула. Таким образом, пациенты, которым вводят L-аспарагиназу, характеризуются повышенным риском тромбозов. Хотя снижение концентрации АТ часто сопровождается гипофибриногемией, было показано, что низкая концентрация фибриногена предрасполагает в большей степени к тромбозам, нежели к кровотечениям.

Рекомендуется выполнять мониторинг фибриногена (один раз в три дня), так как концентрация фибриногена может рассматриваться в качестве суррогатного маркера общего ингибирования синтеза белка, в том числе АТ.

Рекомендуется выполнять анализ на выявление тромбофилий и дефицит ингибиторов факторов свертывания, резистентности к активированному протеину С у пациентов, имевших в анамнезе тромбозы, которым планируется проведение терапии L-аспарагиназой. **Рекомендуется** больным, у которых обнаружены маркеры тромбофилии (особенно гомозиготные мутации), проведение профилактики тромбозов антикоагулянтами прямого или непрямого действия.

Рекомендуется на фоне терапии L-аспарагиназой контролировать параметры свертывания крови с целью начала заместительной терапии при их дефиците (например, режим дозирования АТ с профилактической целью: 50 МЕ/кг массы тела в течение 7-10 последовательных дней со дня начала терапии нативной L-аспарагиназой подкожно, в дозе 6000 МЕ/м², в течение 7 дней).

10.5 Терапия при вторичной гипогаммаглобулинемии

У больных ОЛЛ часто определяется гипогаммаглобулинемия, но до настоящего времени не было получено доказательств эффективности профилактических инфузий иммуноглобулинов. **Рекомендуется** введение иммуноглобулинов при доказанной генерализованной вирусной инфекции (вирусами группы герпеса – ЦМВ, герпес-вирус 6 типа), а также при снижении показателей нормальных иммуноглобулинов ниже

нормальных значений.

10.6 Иная сопроводительная терапия.

Факторы роста

В большинстве европейских национальных протоколов гранулоцитарный колониестимулирующий фактор используется с профилактической целью в процессе индукции и консолидации ремиссии. Российские эксперты **не рекомендуют** применять Г-КСФ ни на одном этапе лечения ОЛЛ. Исключение составляют лимфомы Беркитта без поражения костного мозга, при которых возможно использовать Г-КСФ с целью выполнения тайминга протокола.

Подавление менструации и сохранение фертильности

У всех женщин в пременопаузе **рекомендуется** подавление менструаций на фоне терапии ОЛЛ. Не рекомендуется проведение овариопротективной терапии (прогестинами) у женщин с ОЛЛ, у которых обнаружены при обследовании маркеры тромбофилии в связи с высоким риском тромботических осложнений. **Рекомендовано** всех пациентов проинформировать о риске бесплодия после проведения терапии и о потенциальных методах сохранения фертильности. **Рекомендовано** всех пациентов проинформировать о необходимости использования эффективных методов контрацепции как во время лечения, так и в течение минимум одного года после завершения терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Программное лечение заболеваний системы крови, под ред. Савченко В.Г. М.: Практика; 2012: 155—245.
2. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Глава «Острые лейкозы» в книге «Клиническая онкогематология», под ред. Волковой М.А., М.: Медицина; 2001: 156-207.
3. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J. World Health Organization classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Revised Fourth Edition. 2017.
4. Nicola Gokbuget, R. Bassan, H. Dombret, et al.; European LeukemiaNet. Recommendations of the European Working Group for adult acute lymphoblastic leukemia. 1st Edition- Bremen: Uni-MED, 2011. 115(3): 453--74. doi: 10.1182/blood-2009-07-235358.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) GUIDELINES FOR ALL TREATMENT Version 2.2016.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf
6. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C., Livermore D.M., Mikulska M., Viscoli C., et al.; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica. 2013; 98(12): 1826—35. doi: 10.3324/haematol.2013.091025.
7. ECIL-4, 2011; Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the 4th European conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011. D. Averbuch et al. Haematologica 2013.
8. ECIL-5, 2013; <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/2014%20ECIL5/ECIL5antifungalprophylaxis%20%2020062014%20Final.pdf>

Состав Рабочей группы:

Савченко В.Г., академик, д.м.н., профессор, Генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва,

Паровичникова Е.Н., д.м.н., заведующая научно-клиническим отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва,

Троицкая В.В., к.м.н., заведующая научно-клиническим отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва,

Соколов А.Н., к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва,

Кузьмина Л.А., к.м.н., заведующая научно-клиническим отделением трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва,

Клясова Г.А., д.м.н., профессор, заведующая научно-клинической лабораторией микробиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва,

Гаврилина О.А., к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва,

Гальцева И.В., к.м.н., заведующая лабораторией иммунофенотипирования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва,

Обухова Т.Н., к.м.н., заведующая лабораторией цитогенетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва,

Судариков А.Б., д.б.н., заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва,

Бондаренко С.Н., к.м.н., НИИ детской гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет, Санкт-Петербург,

Баранова О.Ю., к.м.н., старший научный сотрудник отделения гематологии ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина, Москва,

Константинова Т.С., ГБУЗ СО Областной гематологический центр Свердловской областной клинической больницы №1, Екатеринбург,

Самойлова О.С., к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ Нижегородской

Пункция КМ на 36 день

Индукция II фаза

Меркаптопурин 25 мг/м² 43-70 дни
 Циклофосфан 1000 мг/м² 43 день
 Цитарабин 75 мг/м² 45-48, 59-62 дни
 L-аспарагиназа 10000 ЕД/м² 50, 57, 64 дни

Пункция КМ на 70 день

≤5% бластов

>5% бластов

Консолидация I

Дексаметазон 10 мг/м² 71-84 дни + 7 дней отмены
 Доксорубин 30 мг/м² 71, 85 дни
 Винкристин 2 мг 71, 85 дни

Консолидация II

Меркаптопурин 50 мг/м² 92-105 дни
 L-аспарагиназа 10000 ЕД/м² 92, 99 дни

Консолидация III

Меркаптопурин 25 мг/м² 106-133 дни
 Циклофосфан 1000 мг/м² 106 день
 Цитарабин 75 мг/м² 108-111, 122-125 дни
 L-аспарагиназа 10000 ЕД/м² 113, 127 дни

(для больных с Т-ОЛЛ осуществляется сбор СКК, аутологичная ТКМ выполняется после/вместо IV и V консолидации)

Консолидация IV

Метотрексат 1,5 г/м² (в течение 24 часов) 134 день
 Дексаметазон 30 мг/м² 134-136 дни
 L-аспарагиназа 10000 ЕД/м² 136 день

Консолидация V

Цитарабин 2 г/м² x 2 раза в день 148 день
 Дексаметазон 30 мг/м² 148-150 дни
 L-аспарагиназа 10000 ЕД/м² 150 день

Поддерживающая терапия в течение 2 лет от момента завершения последнего курса консолидации

Между циклами поддерживающей терапии нет интервалов: первый день последующего курса следует сразу за последним днем предшествующего

Поддерживающая терапия, циклы №3 (I- 3)

**программа
лечения
резистентных форм**

Модификация дозы меркаптопурина в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

число лейкоцитов	число тромбоцитов	доза меркаптопурина
более 2,0x10 ⁹ /л	более 100x10 ⁹ /л	100% дозы
от 1,0x10 ⁹ /л до 2,0x10 ⁹ /л	от 50x10 ⁹ /л до 100x10 ⁹ /л	50% от дозы
менее 1,0x10 ⁹ /л	менее 50x10 ⁹ /л	0%

Дексаметазон 10 мг/м² 1-3 дни
 Меркаптопурин 50 мг/м² 4-28 дни
 Винкристин 2 мг 1 день
 Даунорубицин 45 мг/м² 1 день
 Метотрексат 30 мг/м² 2, 9, 16, 23 дни
 L-аспарагиназа 10000 ЕД/м² 3, 10 дни
 или
 ПЭГ-аспарагиназа 1000 ЕД/м² 3 день

*(суммарная доза антрациклиновых антибиотиков
 к моменту завершения третьего курса
 поддерживающей терапии составляет
 360 мг/м² в расчете на Даунорубицин)*

Поддерживающая терапия, циклы №21 (4 - 24)

Дексаметазон 10 мг/м² 1-3 дни
 Меркаптопурин 50 мг/м² 4-28 дни
 Винкристин 2 мг 1 день
 Метотрексат 30 мг/м² 2, 9, 16, 23 дни
 L-аспарагиназа 10000 ЕД/м² 3, 10 дни
 или
 ПЭГ-аспарагиназа 1000 ЕД/м² 3 день

Профилактика нейрорлейкемии

Интратекально (цитарабин 30мг, метотрексат 15мг, дексаметазон 4мг): дни 0, 7, 14, 21, 28, 35, 70 в течение индукционной терапии, день 91 консолидации I, 105 консолидации II, 120 консолидации III, 134 консолидации IV, 148 консолидации V, каждые 3 месяца в течение поддерживающей терапии.

Лечение нейрорлейкемии

После диагностики нейрорлейкемии все больные, получающие Преднизолон, переводятся на Дексаметазон. Люмбальные пункции выполняются с частотой один раз в два-три дня до получения трех нормальных анализов ликвора, затем пункции выполняются один раз в неделю – в течение трех месяцев, затем один раз в две недели – в течение трех месяцев, затем один раз в два месяца до окончания лечения.

ПРОТОКОЛ НЕМЕЦКОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ ДЛЯ РН-НЕГАТИВНЫХ ОЛЛ В ВОЗРАСТЕ МОЛОЖЕ 55 ЛЕТ GMAIL (06/99 AND 07/03)

Фаза терапии	Доза, путь введения	Время введения
Предфаза (дни 1-5)		
Дексаметазон	10 мг/м ² внутрь	Дни 1-5
Циклофосфамид	200 мг/м ² в/в (1 ч)	Дни 3-5
Метотрексат	15 мг интратекально	День 1
Первая фаза индукции (дни 6-20)		
Дексаметазон	10 мг/м ² внутрь	Дни 6-7, 13-16
Винкристин	2 мг в/в (болюсно)	Дни 6, 13, 20
Даунорубицин	45 мг/м ² в/в (15 мин)	Дни 6 - 7,13-14
Возраст >55 л	30 мг/м ²	
Пэгаспарагиназа	1000 ед/м ² в/в (2 ч)	День 20

Модификация дозы меркаптопурина и метотрексата в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

Метотрексат	1.5 г/м ² в/в (24 ч)	День 1,15
<i>Возраст >55 л</i>	<i>1.0 г/м² в/в</i>	
Пэгаспарагиназа	500 Ед/м ² в/в (2 ч)	Дни 2, 16
6-меркаптопурин	60 мг/м ² внутрь	Дни 1-7, 15-21

Оценка ремиссии: неделя 16 (с оценкой МРБ).

Реиндукция первая (неделя 22)

Преднизолон	20 мг/м ² в/в 3 р в день	Дни 1-14
Виндезин	3 мг/м ² в/в (болюсно)	Дни 1-7
Адриамицин	50 мг/м ² в/в (15 мин)	Дни 1-7
Метотрексат	15 мг	} интратекально
Цитарабин	40 мг	
Дексаметазон	4 мг	

Реиндукция вторая

Циклофосфамид	1000 мг/м ² в/в	Дни 26,46
Цитарабин	75 мг/м ² в/в	Дни 28-31, 35-38, 42-45
6-меркаптопурин	60 мг/м ² внутрь	Дни 26-46

Оценка ремиссии: неделя 30 (с оценкой МРБ).

Консолидация третья (неделя 30)

Метотрексат	1.5 г/м ² в/в (24 ч)	Дни 1,15
<i>Возраст >55 л</i>	<i>1.0 г/м² в/в</i>	
Пэгаспарагиназа	500 Ед/м ² в/в (2 ч)	Дни 2,16
6-меркаптопурин	60 мг/м ² внутрь	Дни 1-7, 15-21

Консолидация четвертая (неделя 36)

Цитарабин	150 мг/м ² в/в	Дни 1-5
Тенипозид	100 мг/м ² в/в (2 ч)	Дни 1-5
Метотрексат	15 мг	} интратекально
Цитарабин	40 мг	
Дексаметазон	4 мг	

Консолидация пятая (неделя 41)

Циклофосфамид	1000 мг/м ² в/в	День 1
Цитарабин	500 мг/м ² в/в (24 ч)	День 1
Метотрексат	15 мг	} интратекально
Цитарабин	40 мг	
Дексаметазон	4 мг	

Оценка ремиссии: неделя 46 (с оценкой МРБ).

Консолидация шестая (неделя 46)

Метотрексат	1.5 г/м ² в/в (24 ч)	День 1,15
<i>Возраст >55 л</i>	1.0 г/м ² в/в	
Пэгаспарагиназа	500 Ед/м ² в/в (2 ч)	Дни 2, 16
6-меркаптопурин	60 мг/м ² внутрь	Дни 1-7, 15-21

Инtrateкальное введение препаратов (неделя 52)

Метотрексат	15 мг	} инtrateкально	Неделя 52
Цитарабин	40 мг		
Дексаметазон	4 мг		

Оценка ремиссии: неделя 52 (с оценкой МРБ).

Далее проводится стратификация по МРБ-статусу пациента:

- *Группа низкого риска по МРБ: окончание терапии.*
- *Группа высокого риска по МРБ: ТГСК или интенсивная поддерживающая терапия или терапия в рамках исследований.*
- *Группа среднего риска по МРБ: интенсивная поддерживающая терапия.*

Для группы высокого и очень высокого риска:

При наличии донора:

- *Трансплантация аллогенных стволовых клеток родственная или неродственная.*

При отсутствии донора:

Консолидация вторая

ОЛЛ из В-предшественников

Идарубицин	10 мг/м ² в/в (15 мин)	День 1,3	
<i>Возраст >55 л</i>	7 мг/м ² в/в		
Флударабин	30 мг/м ² в/в (1ч)	Дни 1-5	
Цитарабин	2 г/м ² в/в (2 ч)	Дни 1-5	
<i>Возраст >55 л</i>	1 г/м ² в/в		
Г-КСФ	5 мкг/кг	Начиная с 7 дня	
Метотрексат	15 мг	} инtrateкально	День 1
Цитарабин	40 мг		
Дексаметазон	4 мг		

Оценка ремиссии: неделя 16 (с оценкой МРБ).

ОЛЛ из Т-предшественников

Кладрибин	0,2 мг/кг в/в (2ч)	Дни 1-5	
Этопозид	60 мг/м ² в/в (2 ч)	Дни 1-5	
Цитарабин	1,5 г/м ² (90 мин)	Дни 1-5	
<i>Возраст >55 л</i>	1 г/м ² в/в		
Г-КСФ	5 мкг/кг	Начиная с 6 дня	
Метотрексат	15 мг	} инtrateкально	День 1
Цитарабин	40 мг		
Дексаметазон	4 мг		

Оценка ремиссии: неделя 16 (с оценкой МРБ).

Трансплантация аутологичных стволовых клеток.

Пациентам из групп высокого и очень высокого рисков, которым не может быть выполнена трансплантация, получают химиотерапию по программе группы стандартного риска с соответствующим МРБ-контролем. После года терапии вновь поднимается вопрос о выполнении ТГСК.

Протокол M.D. Anderson CRC, “Hyper-CVAD/R-HMA ”

Протокол Hyper-CVAD состоит из чередования собственно курсов Hyper-CVAD (1,3,5,7) и курса R-HMA - цитарабина и метотрексата в высоких дозах (2,4,6,8) и дальнейшей поддерживающей терапии

Фаза терапии	Доза, путь введения	Время введения
<u>Hyper-CVAD.</u>		
Циклофосфамид	300 мг/м ² 2 р в день в/в (2-3 ч) (всего 6 введений)	Дни 1-3
Винкристин	2 мг в/в	Дни 4,11
Доксорубицин	50 мг/м ² в/в (24 ч)	День 4
Дексаметазон	40 мг в/в или внутрь	Дни 1–4, 11–14.

HD-MTX-Ara-C.

Метотрексат	1 г/м ² в/в (24 ч);	День 1
Цитарабин	3 г/м ² 2 р в день в/в (2 ч) <i>Возраст >60 л 1 г/м² в/в</i> (всего 4 введения);	Дни 2,3
Метилпреднизолон	50 мг 2 р в день (всего 6 введений)	Дни 1-3

Профилактика поражения ЦНС проводится на каждом курсе, суммарно 16 интратекальных введений:

Метотрексат – 12 мг интратекально, день 2

Цитарабин – 100 мг интратекально, день 7

Протокол Французской группы (GRAALL-2003)

Фаза терапии	Доза, путь введения	Время введения
Предфаза		
Преднизолон	60 мг/м ²	Дни –7 до –1
Метотрексат	15 мг интратекально	Между –7 и –4
Индукция первая		
Преднизолон	60 мг/м ²	Дни 1-14
Даунорубицин	50 мг/м ²	Дни 1-3;
	30 мг/м ²	Дни 15,16
Винкристин	2 мг	Дни 1,8,15,22
L-аспарагиназа	6,000 Ед/м ²	Дни 8,10,12,20,22,24,26, 28
Циклофосфамид	750 мг/м ²	День 1
	750 мг/м ²	День 15
	500 мг/м ² (12 ч)	Дни 15,16
Филграстим	5 мкг/м ²	С 17 дня до восстановления гранулоцитов

Интенсивный индукционный курс при отсутствии ремиссии после 1 фазы

Идарубицин	12 мг/м ²	Дни 1-3
Цитарабин	2 г/м ² (12 ч)	Дни 1-4
Филграстим	5 мкг/м ²	С 9 дня до восстановления гранулоцитов

Консолидация – блоковая терапия

Блоки 1, 4, 7

Цитарабин	2 г/м ² (12 ч)	Дни 1-2
Дексаметазон	10 мг (12 ч)	Дни 1-2
Л-аспарагиназа	10,000 Ед/м ²	День 3
Филграстим	5 мкг/м ²	Дни 7-13

Блоки 2, 5, 8

Метотрексат	3 г/м ² в/в (24 ч)	День 15
Винкристин	2 мг в/в	День 15
Л-аспарагиназа	10,000 Ед/м ²	День 16
6-Меркаптопурин	60 мг/м ²	Дни 15-21
Филграстим	5 мкг/м	Дни 22-27

Блоки 3, 6,

Циклофосфамид	500 мг/м ²	Дни 29,30
Этопозид	75 мг/м ²	Дни 29,30
Метотрексат	25 мг/м ²	День 29
Филграстим	5 мкг/м ²	с 31 дня до восстановления гранулоцитов

Поздняя интенсификация (между блоками консолидации 6 и 7)

Для больных в ПР после первой фазы индукции

Преднизолон	60 мг/м ²	Дни 1-14
Винкристин	2 мг	Дни 1,8,15
Даунорубицин	30 мг/м ²	Дни 1-3
Л-аспарагиназа	6,000 Ед/м ²	Дни 8,10,12,18,20,22
Циклофосфамид	500 мг/м ² (12 ч)	День 15
Филграстим	5 мкг/м ²	При уровне нейтрофилов < 0.5x10 ⁹ /л до восстановления

Для больных в ПР после второй интенсивной фазы

Идарубицин	9 мг/м ²	Дни 1-3
Цитарабин	2 г/м ² (12 ч)	Дни 1-4
Филграстим	5 мкг/м ²	С 9 дня до восстановления гранулоцитов

Поддерживающая терапия

Преднизолон	40 мг/м ²	Дни 1-7 каждые месяц в течении 12 месяцев
-------------	----------------------	---

Винкристин	2 мг	День 1 каждый месяц в течении 12 месяцев
Метотрексат	25 мг/м ²	в неделю внутрь В течении 24 месяцев
6-меркаптопурин	60 мг/м ² /день	В течении 24 месяцев

ЦНС профилактика/лечение

Профилактика

Метотрексат	15 мг	} интратекально	Дни 1,8 индукции; День 29 каждого блока консолидации; День 1 поздней интенсификации.
Цитарабин	40 мг		
Метилпреднизолон	40 мг		

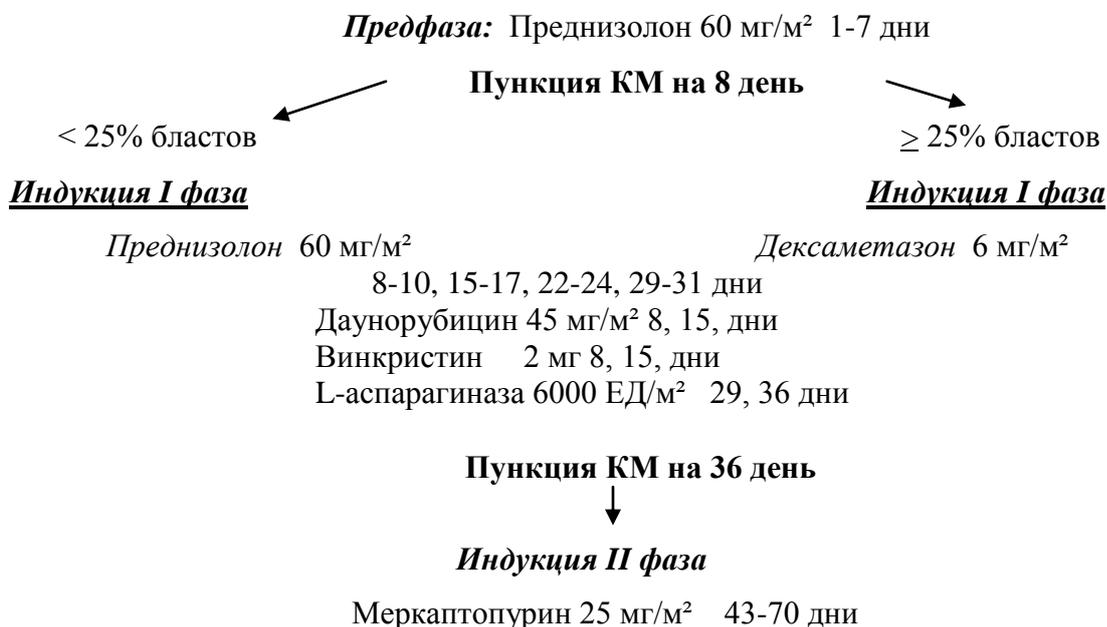
Краниальное облучение 18 Гр перед началом поддерживающей терапии, 6-меркаптопурин 60 мг/м²/суИТК во время облучения.

Лечение нейрорлейкемии, диагностированной в дебюте заболевания

Метотрексат	15 мг	} интратекально	8 введений между днями 7-21 индукции; 4 введения во время первых; 2х блоков консолидации; 1 введение на 29 день 3 и 6 блоков консолидации.
Цитарабин	40 мг		
Метилпреднизолон	40 мг		

Краниальное облучение 15 Гр перед трансплантацией стволовых клеток или 24 Гр перед началом поддерживающей терапии, 6-меркаптопурин 60 мг/м²/сутки во время облучения.

Протокола «ALL-2009», адаптированный для лечения больных ОЛЛ старшей возрастной группы (55 лет и старше)



Циклофосфан 1000 мг/м² 43 день
 Цитарабин 50 мг/м² 45-48, 59-62 дни
 L-аспарагиназа 6000 ЕД/м² 50, 57, 64 дни

Пункция КМ на 70 день

≤5% бластов

Консолидация I

Дексаметазон 6 мг/м² 71-73, 78-80, 85-87 дни

Доксорубин 30 мг/м² 71, 85 дни
 Винкрестин 2 мг 71, 85 дни

Консолидация II

Меркаптопурин 50 мг/м² 92-105 дни
 L-аспарагиназа 6000 ЕД/м² 92, 99 дни

Консолидация III

Меркаптопурин 25 мг/м² 106-133 дни
 Циклофосфан 1000 мг/м² 106 день
 Цитарабин 50 мг/м² 108-111, 122-125 дни
 L-аспарагиназа 6000 ЕД/м² 113, 127 дни

>5% бластов

программа лечения резистентных форм

Модификация дозы меркаптопурина в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

число лейкоцитов	число тромбоцитов	доза меркаптопурина
более 2,0x10 ⁹ /л	более 100x10 ⁹ /л	100% дозы
от 1,0x10 ⁹ /л до 2,0x10 ⁹ /л	от 50x10 ⁹ /л до 100x10 ⁹ /л	50% от дозы
менее 1,0x10 ⁹ /л	менее 50x10 ⁹ /л	0%

Поддерживающая терапия в течение 2 лет от момента завершения последнего III курса консолидации

Между циклами поддерживающей терапии нет интервалов: первый день последующего курса следует сразу за последним днем предшествующего

Поддерживающая терапия, циклы №8 (1- 8)

Дексаметазон 6 мг/м² 1-3 дни
 Меркаптопурин 50 мг/м² 4-28 дни
 Винкрестин 2 мг 1 день
 Метотрексат 30 мг/м² 2, 9, 16, 23 дни
 L-аспарагиназа 6000 ЕД/м² 3 день

Поддерживающая терапия, циклы №21 (9 - 24)

Меркаптопурин 50 мг/м² 4-28 дни
 Винкрестин 2 мг 1 день
 Метотрексат 30 мг/м² 2, 9, 16, 23 дни

Модификация дозы меркаптопурина и метотрексата в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

Профилактика нейролейкемии

Инtrateкально (Цитарабин 30 мг, Метотрексат 15мг, Дексаметазон 4мг): дни 0, 7, 14, 21, 28, 35, 70 в течение индукционной терапии, дни 84, 105, 120 консолидации, каждые 3 месяца в течение поддерживающей терапии.

Лечение нейролейкемии

После диагностики нейролейкемии все больные, получающие преднизолон, переводятся на дексаметазон. Люмбальные пункции выполняются с частотой один раз в два-три дня до получения трех нормальных анализов ликвора, затем пункции выполняются один раз в неделю – в течение трех месяцев, затем один раз в две недели – в течение трех месяцев, затем один раз в два месяца до окончания лечения.

Протокол Европейской группы по лечению пожилых больных ОЛЛ

Префаза: Дексаметазон (перорально, 10 мг/м², в 1-5 дни), метотрексат (инtrateкально, 12 мг, в 1 день).

Индукция, фаза I: Дексаметазон (перорально, 10 мг/м² в 6-7*, 13-16 дни); винкристин (внутривенно, 1 мг в 6, 13 дни); идарубицин (внутривенно, 10 мг, в 6-7, 13-14 дни); метотрексат (инtrateкально, 12 мг) + Дексаметазон (инtrateкально, 4 мг) + цитарабин (, 40 мг) в 12, 20, 27, 34 дни; G-CSF (подкожно, 5 мкг/кг, в 6 день, до восстановления количества нейтрофилов >1,0 × 10⁹/л.

Индукция, фаза II: циклофосфамид (внутривенно, 300 мг/м² в 20-22 дни)*; цитарабин (внутривенно, 60 мг/м² в 21-24, 28-31 дни).

Консолидация (каждые 4-6 недель): циклы 1, 3, 5 — метотрексат (1000 мг/м²; у пациентов >70 лет — 500 мг/м², внутривенно, в 1 день); аспарагиназа (1000 ЕД/м²; у пациентов >70 лет — 5000 ЕД/м², внутримышечно, во 2 день); циклы 2, 4, 6 — цитарабин (1000 мг/м²; у пациентов >70 лет — 500 мг/м², внутривенно, в 1, 3, 5 дни).

Поддерживающая терапия (длительностью до 2 лет): дексаметазон (перорально, 40 мг в 1-2 дни; винкристин (внутривенно, 1 мг в 1 день); 6-меркаптопурин (перорально, 60 мг/м² в 1-90 дни); метотрексат (внутривенно, 25 мг/м², 1 раз в неделю).

*Дни указаны относительно начала префазы терапии.

Программы лечения лимфомы Беркитта.

ЛБ-М-04

Схема лечения: предфаза – А – С – А – С

Предфаза

- Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
- Дексаметазон 10 мг/м² в/в, дни 1-5

Блок А

- Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
- Метотрексат 1,5 г/м² в/в (в течение 12 часов), день 1
- Винкристин 2 мг в/в, день 1
- Доксорубин 50 мг/м² в/в, день 3
- Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
- Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
- Дексаметазон 10 мг/м² в/в, дни 1-5

Блок С

- Метотрексат 1,5 г/м² в/в (в течение 12 часов), день 1
- Винбластин 5 мг/м² в/в, день 1
- Цитарабин 2 г/м² в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
- Этопозид 150 мг/м² в/в, дни 3-5
- Дексаметазон 10 мг/м² в/в, дни 1-5

Профилактику нейролейкемии проводят в 1 день предфазы и в 1 день каждого блока в виде интратекального введения химиопрепаратов: цитарабин 30 мг, метотрексат 15 мг, преднизолон 30 мг.

Ритуксимаб 375 мг/м² вводят в 0 день каждого блока (всего 4 введения)

R-Hyper-CVAD / R-НМА

Циклы 1, 3, 5, 7 (Hyper-CVAD)

- Циклофосфамид 300 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений)
- Дексаметазон 40 мг в/в или внутрь, дни 1-4, 11-14
- Доксорубин 50 мг/м² в/в непрерывной 24-часовой инфузией в центральный катетер, день 4
- Винкристин 2 мг в/в, дни 4, 11

Циклы 2, 4, 6, 8 (НМА)

- Метотрексат 1 г/м² в/в непрерывной 24-часовой инфузией, день 1
- Цитарабин 3 г/м² (у больных старше 60 лет – 1 г/м²) в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
- Метилпреднизолон 50 мг в/в каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений)
- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в, дни 1, 11 (циклы 1, 3) и дни 2, 8 (циклы 2, 4) – всего 8 введений
- Профилактика поражения ЦНС проводится на каждом курсе, суммарно 16 интратекальных введений: метотрексат 12 мг интратекально, день 2, цитарабин 100 мг интратекально, день 7.

R-DA-EPOCH

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в 0-й день
- Этопозид 50 мг/м² в/в за 24 часа 1-4 дни¹
- Доксорубин 10 мг/м² в/в за 24 часа, 1-4 дни¹
- Винкристин 0,5 мг в/в за 24 часа 1-4 дни
- Преднизолон 60 мг/м² внутрь 1-5 дни
- Циклофосфан 750 мг/м² в/в в 5-й день¹

¹В зависимости от переносимости предыдущего курса дозы препаратов увеличиваются или уменьшаются на 20%.

NHL-BFM 90 (В-НХЛ2004 маб.)

Схема лечения:

- Группа низкого риска: V – A – B
- Группа промежуточного риска или высокого риска: V – AA – BB, далее рестадирование,
 - если ПР, то AA – BB (– AA – BB – у больных высокого риска)
 - если Неполный ответ, то CC, далее рестадирование,
 - ✓ если 2ПР или отсутствие опухолевой ткани по данным повторной биопсии, то AA – BB – CC
 - ✓ если опухолевая ткань по данным повторной биопсии, то Аутологичная ТГСК

Профаза (V)

- Преднизолон 30 мг/м² внутрь или в/в, дни 1-5
- Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
- Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
- Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
- Преднизолон 10 мг интратекально, день 1

Блок А

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
- Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
- Метотрексат 500 мг/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
- Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
- Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
- Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
- Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
- Преднизолон 10 мг интратекально, день 1

Блок В

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
- Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
- Метотрексат 500 мг/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
- Доксорубин 25 мг/м² в/в, дни 4-5
- Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
- Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
- Преднизолон 10 мг интратекально, день 1

Блок АА

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
- Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
- Метотрексат 5 г/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия) (При лечении по протоколу В-НХЛ 2004 маб. - 1 г/м²)
- Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
- Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
- Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
- Метотрексат 6 мг интратекально, дни 1,5
- Цитарабин 15 мг интратекально, дни 1,5
- Преднизолон 5 мг интратекально, дни 1,5

Блок ВВ

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
- Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
- Метотрексат 5 г/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия) (При лечении по протоколу В-НХЛ 2004 маб. - 1 г/м²)
- Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
- Доксорубин 25 мг/м² в/в, дни 4-5
- Метотрексат 6 мг интратекально, дни 1,5
- Цитарабин 15 мг интратекально, дни 1,5
- Преднизолон 5 мг интратекально, дни 1,5

Блок СС

- Дексаметазон 20 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
- Виндезин 3 мг/м² (не более 5 мг) в/в, день 1
- Цитарабин 2 г/м² в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
- Этопозид 150 мг/м² в/в, дни 3-5
- Метотрексат 12 мг интратекально, день 5
- Цитарабин 30 мг интратекально, день 5
- Преднизолон 10 мг интратекально, день 5
- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в 6-8 часов, день 0 каждого блока (в рамках протокола В-НХЛ 2004 маб. в 0 день первых четырех блоков).

Протокол лечения Ph-позитивных ОЛЛ «Ph+ALL-2012m»

Предфаза: Дексаметазон 10 мг/м² 1-7 дни

Иматиниб 600 мг (после подтверждения Ph+ непрерывно)

Пункция КМ на 8 день

Индукция I фаза (8-43 дни)

Дексаметазон 10 мг/м² (6 мг/м² – возраст старше 55 лет) 8-22 дни + 5 дней отмены

Винкристин 2 мг 8, 15, 22, 29, 36, 43 дни

Иматиниб 600 мг внутрь 8-43 дни

Люмбальная пункция с введением трех препаратов- 0,7,14,21,28,35 дни

Пункция КМ на 43 день (морфология, FISH)

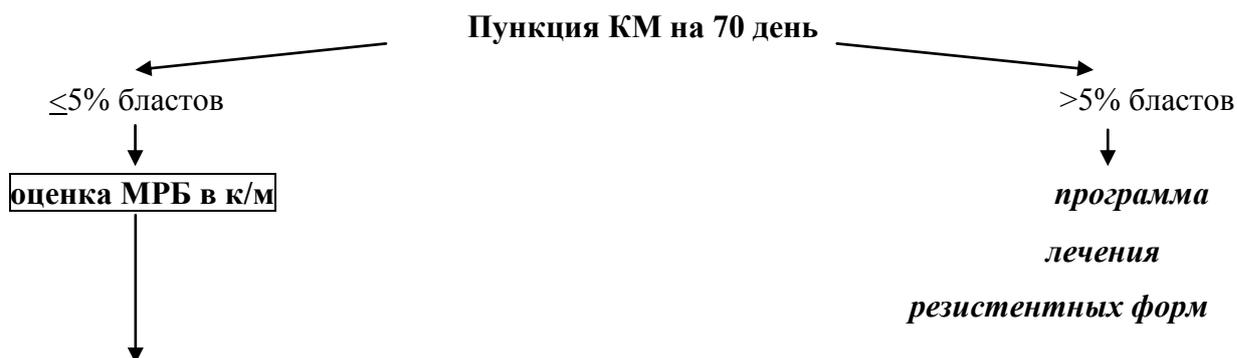


Индукция II фаза (44-70 дни)

Иматиниб 600 мг внутрь 44-70 дни

Идарубицин 6 мг/м² 44, 58 дни

Люмбальная пункция с введением трех препаратов 49, 63 дни



Консолидация I (71-105 дни)

Иматиниб 600 мг внутрь 71-105 дни (если нет МолПР-переход на дазатиниб 140 мг)

Меркаптопурин 25 мг/м² 71-105 дни

Метотрексат 30 мг/м² в/в кап или в/м 77,84, 91, 98 дни

Люмбальная пункция с введением трех препаратов 76 день

Пункция КМ на 105 день

Модификация дозы меркаптопурина в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

Консолидация II(106-133 дни)

Иматиниб 600 мг внутрь 106-133 дни (или дазатиниб 140 мг)

Дексаметазон 6 мг/м² 106-120 дни + 4 дня отмены

Винкристин 2 мг 106, 120 дни

Люмбальная пункция с введением трех препаратов 106 день

Пункция КМ на 133 день **оценка МРБ в к/м (день +133)**

Консолидация III(133-161 дни)

Иматиниб 600 мг 133-161 дни (или дазатиниб 140 мг)

Меркаптопурин 25 мг/м² 133-161 дни

Цитарабин 50 мг/м² 135-138, 149-152 дни

Люмбальная пункция с введением препаратов 134 день

Пункция КМ на 161 день **оценка МРБ в к/м (день +161)**

число лейкоцитов	число тромбоцитов	доза меркаптопурина
более 2,0x10 ⁹ /л	более 100x10 ⁹ /л	100% дозы
от 1,0x10 ⁹ /л до 2,0x10 ⁹ /л	от 50x10 ⁹ /л до 100x10 ⁹ /л	50% от дозы
менее 1,0x10 ⁹ /л	менее 50x10 ⁹ /л	0%

Поддерживающая терапия в течение 3 лет от момента завершения последнего курса консолидации (после ТКМ поддерживающая терапия проводится только ингибиторами тирозинкиназ в течение 2 лет)

Между циклами поддерживающей терапии нет интервалов: первый день последующего курса следует сразу за последним днем предшествующего

Терапия ИТК, которым проводилась консолидирующая терапия, продолжается в непрерывном режиме в течение 2-3х лет поддерживающей терапии (в зависимости

от выполнения ТКМ)

Поддерживающая химиотерапия, циклы №3 (1- 3)(начало 28 недели, +162 день)

Дексаметазон 10 мг/м² 1-3 дни
Винкристин 2 мг 1 день
Меркаптопурин 25 мг/м² 4-14 дни
Метотрексат 30 мг/м² 8, 15 дни
Перерыв 28 дней, далее начало следующего курса химиотерапии
(44-й день цикла =1-й день следующего)

Модификация дозы меркаптопурина и метотрексата в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

Профилактика нейролейкемии

- Интратекально (Цитарабин 30мг, Метотрексат 15мг, Дексаметазон 4мг): во время индукции: дни 0, 7, 14, 21, 28, 35, 49, 63;
- во время курсов консолидации на дни 76 (I консолидация), 106 (II консолидация), 134 (III консолидация);
- каждые 3 месяца в ходе 3 лет поддерживающей терапии до завершения всей программы лечения по протоколу (9-12 пункций)

Лечение нейролейкемии

Люмбальные пункции выполняются с частотой один раз в два-три дня до получения трех нормальных анализов ликвора, затем пункции выполняются один раз в неделю – в течение трех месяцев, затем один раз в две недели – в течение трех месяцев, затем один раз в два месяца до окончания лечения.

Программы лечения рецидивов и рефраткерных форм ОЛЛ.

Flag-Ida

- Флударабин 25 мг/м² в/в за 30 мин, дни 1-5
- Цитарабин 2 г/м² в/в за 4 часа через 4 часа после флударабина, дни 1-5
- Идарубицин 10 мг/м² в/в за 15 мин, дни 1,3
- Г-КСФ 5 мкг/кг подкожно с 7-го дня до выхода из цитопении

Бортезомиб+Дексаметазон+Митоксантрон+Винкристин+Аспарагиназа

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в капельно, дни 1,4,8,11
- Дексаметазон 10 мг/м² разделив на 2 введения внутр, дни 1-14
- Митоксантрон 10 мг/м² в/в капельно за 15-30 мин, день 1
- Винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2 мг) в/в струйно, дни 1, 8, 15, 22
- Л-аспарагиназа 5 тыс Ед/м² в/в капельно, дни 15-22

Всем пациентам проводится интратекальная терапия: в 1-й день цитарабин 30 мг. Если есть вовлечение ЦНС: интратекально метотрексат 15 мг, цитарабин 30 мг, дексаметазон 4 мг дни 8,15,22.

Бортезомиб+Дексаметазон+Доксорубицин+Винкристин+Аспарагиназа

(TALC-study)

- Бортезомиб, 1,3 мг/м² в/в струйно, на 1, 4, 8 и 11-й дни
- Дексаметазон, 10 мг/м² внутрь, 2 раза в сутки, на 1—14-й дни
- Доксорубин, 60 мг/м² в/в, на 1-й день
- Винкристин, 2 мг в/в, на 1, 8, 15 и 22-й дни
- Пэгаспаргаза, 2500 МЕ/м² в/в, на 2, 8, 15 и 22-й дни
- Интратекально: цитарабин в 1-й день; при отсутствии нейролейкемии — метотрексат/гидрокортизон/цитарабин на 15-й день; при поражении ЦНС — метотрексат/гидрокортизон/цитарабин на 8, 15 и 22-й дни

Бортезомиб+Дексаметазон+Доксорубин+Винкристин+Аспарагиназа (Children's Mercy Hospital Kansas City)

- Бортезомиб, 1,3 мг/м² в/в струйно, на 1, 4, 8 и 11-й дни
- Дексаметазон, 10 мг/м² внутрь 2 раза в сутки, на 1—5-й и 15—19-й дни
- Митоксантрон, 10 мг/м² в/в, в 1 и 2-й дни
- Винкристин: 2 мг в/в, на 1, 8, 15 и 22-й дни
- Пэгаспаргаза, 2500 МЕ/м² в/в, на 3 и 17-й дни
- Интратекально: метотрексат (если нет нейролейкемии) на 1 и 8-й дни; метотрексат/гидрокортизон/цитарабин (при поражении ЦНС) на 1, 8, 15 и 22-й дни.

Неларабин+Циклофосфан+Этопозид

Схема: блок N и блок SE проводят с интервалом 2 дня между собой в любой последовательности.

Блок N

- Неларабин 650 мг/м² в/в капельно за 1 час, 1-5 дни (или 8-12)

Блок SE

- Циклофосфан 440 мг/м² в/в капельно, 8-12 дни (или 1-5)
- Этопозид 100 мг/м² в/в капельно за 1 час, 8-12 дни (или 1-5)

BFM-REZ 2002

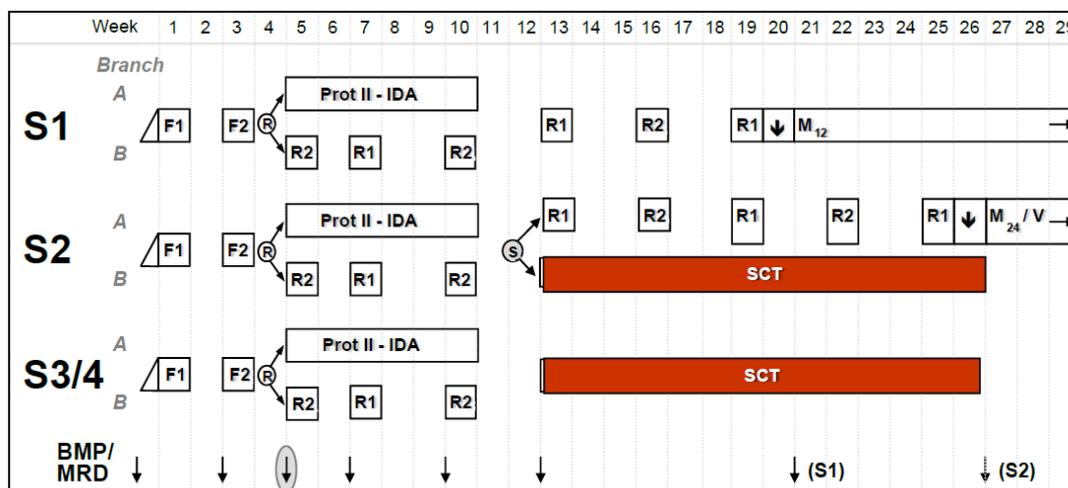


Схема:

Группа S1 (поздний изолированный внекостномозговой рецидив).

Группа S 2 (очень ранний и ранний изолированный внекостномозговой рецидив, поздний костномозговой не Т-ОЛЛ и с комбинированным ранним или поздним не Т-ОЛЛ).

Группа S3 (с ранним изолированным костномозговым рецидивом не Т-ОЛЛ).

Группа S4 (очень ранним комбинированным и изолированным костномозговым рецидивом, рецидив костномозговой Т-ОЛЛ).

Блок F1(индукция)

- Дексаметазон 20 мг/м² внутрь, дни 1-5
- Винкристин 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в струйно, дни 1,6
- Метотрексат 1 г/м² в/в инфузия в течение 36 часов, день 1
- Л-аспарагиназа 10тыс. Ед/м² в/в капельно за 6 часов, день 4

Инtrateкальное введение метотрексат 15 мг, цитарабин 30 мг, дексаметазон 4 мг в день 1-й.

Блок F2

- Дексаметазон 20 мг/м² внутрь, дни 1-5
- Винкристин 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в струйно, дни 1,6
- Цитарабин 3 г/м² в/в за 3 часа 2 раза в день, дни 1-2
- Л-аспарагиназа 10тыс. Ед/м² в/в капельно за 6 часов, день 4

Инtrateкальное введение метотрексат 15 мг, цитарабин 30 мг, дексаметазон 4 мг в день 5-й.

Блок R2

- Дексаметазон 20 мг/м² внутрь, дни 1-5
- 6-Меркаптопурин 100 мг/м² внутрь, дни 1-5
- Виндезин 3 мг/м² в/в капельно, день 1
- Метотрексат 1 г/м² в/в инфузия в течение 36 часов, день 1
- Ифосфамид 400 мг/м² в/в инфузия за 1 час, день 1-5
- Даунорубин 35 мг/м² в/в инфузия за 24 часа, день 5
- Л-аспарагиназа 10тыс.Ед/м² в/в капельно за 6 часов, день 6

Инtrateкальное введение метотрексат 15 мг, цитарабин 30 мг, дексаметазон 4 мг в день 1-й.

Блок R1

- Дексаметазон 20 мг/м² внутрь, дни 1-5
- 6-меркаптопурин 100 мг/м² внутрь, дни 1-5
- Винкристин 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в струйно, дни 1,6
- Метотрексат 1 г/м² в/в инфузия в течение 36 часов, день 1
- Цитарабин 2г/м² в/в за 3 часа 2 раза в день, день 5
- Л-аспарагиназа 10тыс.Ед/м² в/в капельно за 6 часов, день 6

Инtrateкальное введение метотрексат 15 мг, цитарабин 30 мг, дексаметазон 4 мг в день 1-й.

Блок II-Ida

- Дексаметазон 6 мг/м² внутрь, дни 1-14

- Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (максимальная доза 2 мг) в/в струйно, дни 1,8, 15, 22
- Идарубицин 6 мг/м^2 в/в капельно за 15 мин, дни 1,8, 15, 22
- Л-аспарагиназа 10тыс.Ед/ м^2 в/в капельно за 6 часов, дни 1, 6, 11, 16
- Циклофосфан 1 г/м^2 в/в за 1 час 1 раз в день, день 29
- Цитарабин 75 мг/м^2 в/в 1 раз в день, дни 31-34 и 38-41
- 6-Тиогуанин 60 мг/м^2 внутрь, дни 29-43

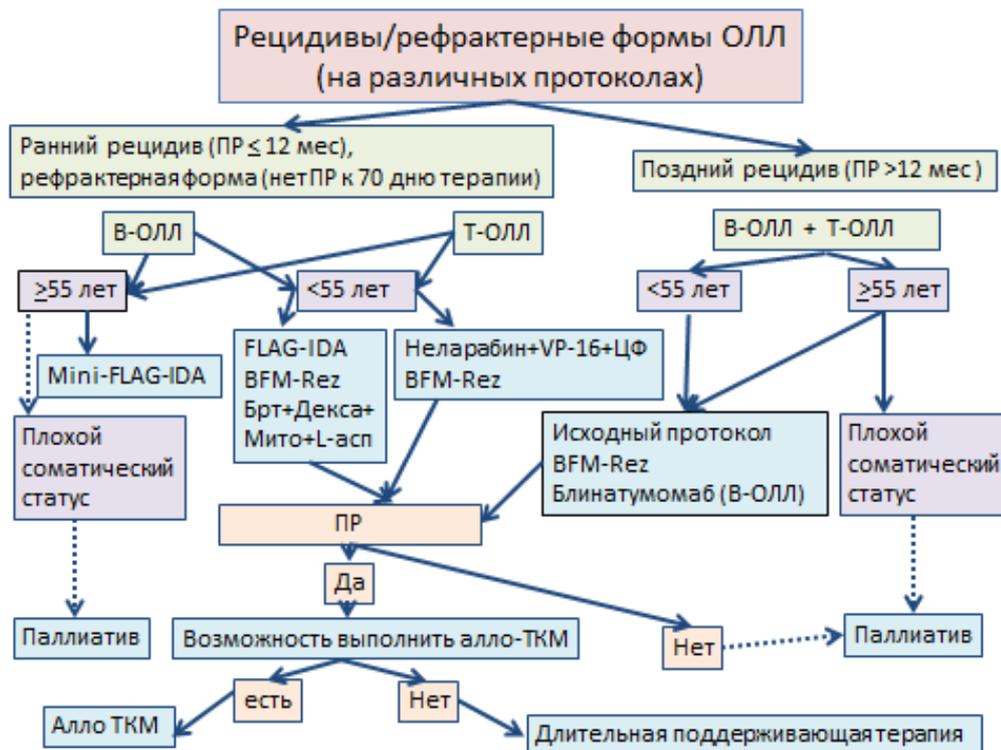
Инtrateкальное введение метотрексат 15 мг, цитарабин 30 мг, дексаметазон 4 мг в дни 1, 15, 31, 38.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.

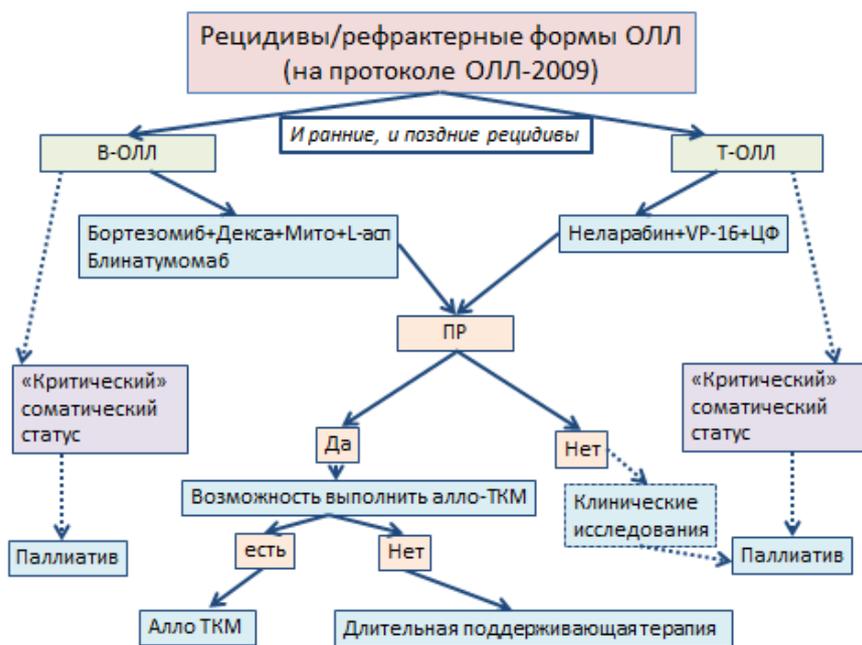
(1) Алгоритм принятия решения на момент диагностики ОЛЛ



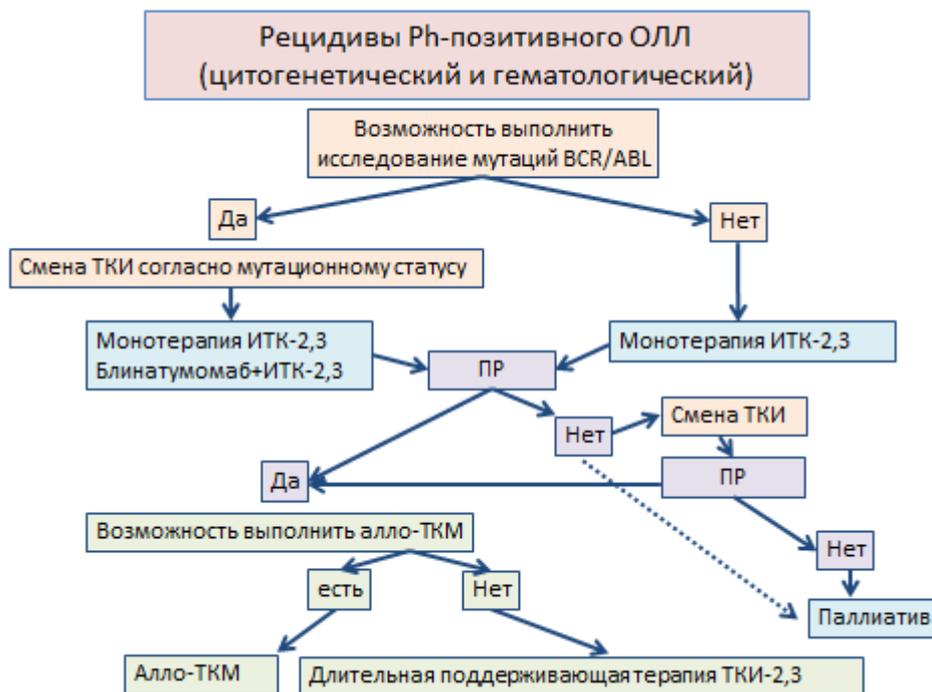
(2) Алгоритм принятия решения при констатации резистентности и развитии рецидива ОЛЛ при использовании протоколов НЕ Российской исследовательской группы



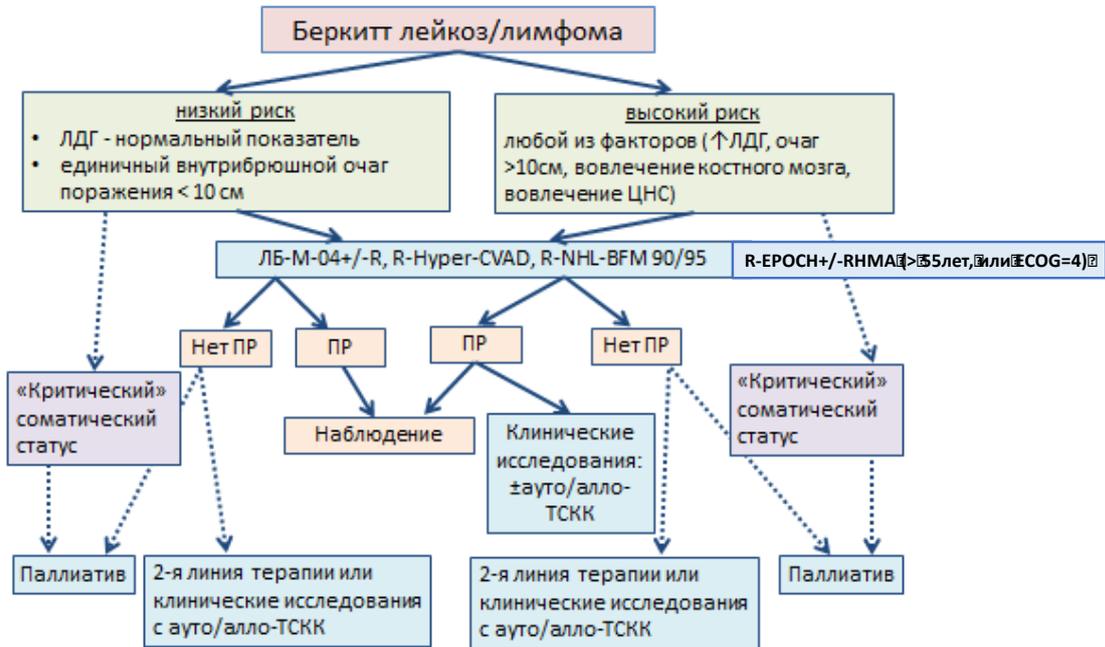
(3) Алгоритм принятия решения при констатации резистентности и развитии рецидива ОЛЛ на протоколе Российской исследовательской группы



(4) Алгоритм принятия решения при констатации резистентности и развитии рецидива Ph-положительного ОЛЛ



(5) Алгоритм принятия решения при диагностике Беркитт лейкоза/лимфомы



(6) Алгоритм принятия решения при рефрактерной форме и рецидиве Беркитт лейкоза/лимфомы

