|  |  |
| --- | --- |
| **Клинические рекомендации** | |
| **Острые лимфобластные лейкозы взрослых** | |
| Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: | С91.0, С91.5, С91.7, С91.8, С83.5, С83.7 |
| Возрастная группа: | взрослые |
| Год утверждения: |  |
| Разработчик клинической рекомендации: | |
| * Национальное гематологическое общество | |

|  |  |
| --- | --- |
| **Клинические рекомендации** | |
| **Острые лимфобластные лейкозы взрослых** | |
| Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: | С91.0, С91.5, С91.7, С91.8, С83.5, С83.7 |
| Возрастная группа: | взрослые |
| Год утверждения: | 2019 |
| Разработчик клинической рекомендации: | |
| * Национальное гематологическое общество | |

**Оглавление**

[Список сокращений 4](#_Toc24115385)

[Термины и определения 6](#_Toc24115386)

[1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 12](#_Toc24115387)

[1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 12](#_Toc24115388)

[1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 12](#_Toc24115389)

[1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 12](#_Toc24115390)

[1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 13](#_Toc24115391)

[1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 13](#_Toc24115392)

[1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 15](#_Toc24115393)

[2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 16](#_Toc24115394)

[2.1. Жалобы и анамнез 16](#_Toc24115395)

[2.2. Физикальное обследование 16](#_Toc24115396)

[2.3. Лабораторные диагностические исследования 17](#_Toc24115397)

[2.4. Инструментальные диагностические исследования 24](#_Toc24115398)

[2.5. Иные диагностические исследования 25](#_Toc24115399)

[3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 29](#_Toc24115400)

[3.1. Основные принципы химиотерапии ОЛЛ 29](#_Toc24115401)

[3.2. Прогностические факторы эффективности лечения 33](#_Toc24115402)

[3.3. Прогностическая значимость МОБ 34](#_Toc24115403)

[3.4. Лечение пациентов с Ph– ОЛЛ 35](#_Toc24115404)

[3.5. Ph– ОЛЛ у пожилых пациентов 44](#_Toc24115405)

[3.6. Лечение пациентов с Ph+ ОЛЛ 45](#_Toc24115406)

[3.7. Особые состояния при лечении острого лимфолейкоза 49](#_Toc24115407)

[3.8. Рекомендации по лечению пациентов с лимфомой и лейкемией Беркитта 53](#_Toc24115408)

[3.9. Лимфобластные лимфомы 56](#_Toc24115409)

[3.10. Рецидивы Ph– ОЛЛ 59](#_Toc24115410)

[3.11. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток 61](#_Toc24115411)

[3.12. Сопроводительная терапия 63](#_Toc24115412)

[4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации 67](#_Toc24115413)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 68](#_Toc24115414)

[6. Организация медицинской помощи 68](#_Toc24115415)

[7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 71](#_Toc24115416)

[8. Критерии оценки качества медицинской помощи 72](#_Toc24115417)

[Список литературы 74](#_Toc24115418)

[Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 82](#_Toc24115419)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 84](#_Toc24115420)

[Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 87](#_Toc24115421)

[Приложение А3.1. Протоколы лечения ОЛЛ 87](#_Toc24115422)

[Приложение A3.2. Долгосрочные результаты терапии Ph-негативных ОЛЛ взрослых в зависимости от принципа химиотерапевтического воздействия 108](#_Toc24115423)

[Приложение А3.3. Тактика проведения аллогенной трансплантации КМ/гемопоэтических стволовых клеток при ОЛЛ 109](#_Toc24115424)

[Приложение А3.4. Рекомендации по профилактической противорвотной терапии 110](#_Toc24115425)

[Приложение Б. Алгоритмы действий врача 111](#_Toc24115426)

[Приложение В. Информация для пациента 117](#_Toc24115427)

[Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента по версии ECOG 122](#_Toc24115428)

[Приложение Г2. Иммунологическая классификация ОЛЛ 122](#_Toc24115429)

[Приложение Г3. Основные генетические аномалии при ОЛЛ 123](#_Toc24115430)

# Список сокращений

Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

Ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВКЛ – волосатоклеточный лейкоз

ВОЗ классификация – классификация Всемирной организации здравоохранения

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ИТ – индукционная терапия

ИТК – тирозинкиназный ингибитор

КИ – клинические исследования

КМ – костный мозг

КТ – компьютерная томография

ЛБ – лимфома Беркитта

ЛБЛ – лимфобластная лимфома

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МОБ – минимальная остаточная болезнь

НХЛ – неходжкинские лимфомы

ОАК – общий (клинический) анализ крови

ОВ – общая выживаемость

ОЛ – острый лейкоз

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

ПР – полная ремиссия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

УДД – уровень достоверности доказательств

УЗИ – ультразвуковое исследование

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ХТ – химиотерапия

ХМЛ – хронический миелолейкоз

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

CD – кластер дифференцировки

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group status) – шкала оценки состояния пациента по критериям Восточной кооперативной онкологической группы

EWALL – Европейская исследовательская группа по изучению острого лимфобластного лейкоза

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

GMALL – Немецкая исследовательская группа по изучению острого лимфобластного лейкоза

GRAALL – Французская исследовательская группа по изучению острого лимфобластного лейкоза

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

Ph+ ОЛЛ или Ph-позитивный ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, при котором определеяется транслокация t(9;22)

Ph– ОЛЛ или Ph-негативный ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, при котором не обнаруживается транслокация t(9;22)

RALL – Российская исследовательская группа по лечению острого лимфолейкоза у взрослых

TdT –терминальная дезоксинуклеотидилтрансфераза

\*\* – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

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

# Термины и определения

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

**Ph-негативные острые лимфобластные лейкозы – это** группа, объединяющая несколько подтипов острых лимфобластных лейкозов, при которых не обнаруживается филадельфийская хромосома (Ph-t(9;22)). В нее включены все В-клеточные и Т-клеточные острые лимфобластные лейкозы и лимфобластные лимфомы.

**Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз** – это вариант острого лимфобластного лейкоза, при котором методом стандартного цитогенетического исследования (G-banding) или методом FISH определяется транслокация t(9;22). Диагноз Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза не может быть основан только на методе молекулярной детекции химерного транскрипта. Цитогенетическое или FISH (метод флуоресцентной гибридизации *in situ)* исследования являются обязательными. Методом полимеразной цепной реакции определяется вариант химерного транскрипта, который в дальнейшем используется для мониторинга минимальной остаточной болезни.

**Полная ремиссия** – это 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 × 109/л, при количестве тромбоцитов более или равном 100 × 109/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 полной ремиссии после завершения двух этапов индукционной терапии регистрируется рефрактерная форма острого лимфобластного лейкоза. В этой связи необходимо подчеркнуть, что у ряда пациентов после завершения второй фазы индукционной терапии 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 полная ремиссия была зафиксирована после первой фазы индукционной терапии) через неделю на фоне восстановленного кроветворения целесообразно выполнить повторную стернальную пункцию.

Полная ремиссия подразделяется на три основных типа: 1) цитогенетическая, 2) молекулярная, 3) с неполным восстановлением показателей периферической крови, когда число нейтрофилов менее 1 × 109/л, а тромбоцитов менее 10 × 109/л. Последняя категория оговаривается специально, поскольку, по ряду данных, прогноз у таких пациентов несколько хуже. При этом эксперты не рекомендуют констатировать у таких пациентов полную ремиссию. Тем не менее вне клинических исследований эту формулировку ответа применяют редко.

Частичная ремиссия (частичный ответ) – этот термин рекомендуют использовать только в клинических исследованиях I–II фазы, оценивающих противоопухолевую эффективность, токсичность, переносимость новых препаратов и определяющих оптимальные дозы этих препаратов.

**Резистентная форма** – эта форма заболевания, которая констатируется при отсутствии полной ремиссии после завершения двух фаз индукционной терапии.

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

**Рецидив** – это состояние 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.

**Ранний рецидив** – эта форма рецидива называется в том случае, если он регистрируется раньше, чем через полгода от момента окончания поддерживающей терапии или на терапии после достижения ремиссии. Поздним считается тот рецидив, который возникает через полгода и более от окончания поддерживающей терапии. Рецидивом также является и внекостномозговое поражение (нейролейкемия, поражение яичек, увеличение селезенки и т. д.) даже при отсутствии изменений в крови и костном мозге. Внекостномозговые рецидивы (особенно поражение центральной нервной системы) 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 лейкемического очага в яичнике и т. д.), обязательно проведение и системной индукционной терапии по протоколам, предусмотренным для таких рецидивов.

**Минимальная остаточная болезнь,** или минимальная резидуальная болезнь – это небольшая популяция опухолевых клеток, которая не может быть зафиксирована с помощью светового микроскопа, но обнаруживается более тонкими методами исследования, выявляющими 1 лейкемическую клетку на 104–6 исследуемых. Основными методами детекции минимальной остаточной болезни являются проточная цитометрия и полимеразная цепная реакция. Методы стандартного цитогенетического исследования и метод FISH не используются в целях оценки минимальной остаточной болезни.

**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** – это рецидив, который констатируется при наличии в пунктате костного мозга митозов с хромосомными аберрациями, 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 полимеразной цепной реакции 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** – это появление исходно определявшихся молекулярных маркеров острых лейкозов 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 являются применение статистических методов и построение кривых выживаемости пациентов, 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 оценки общей выживаемости анализируют временные параметры всех пациентов, включенных в исследование. Точкой отсчета является день начала терапии. Событием считается только смерть пациента 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. Пациентов, живых во время проведения анализа, расценивают как случай и отмечают на кривой черточкой, т. е. цензурируют. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы. Пациентов, отказавшихся от лечения, цензурируют в день отказа от терапии.

**Безрецидивная выживаемость.** При оценке безрецидивной выживаемости учитывают данные только тех пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия. Точкой отсчета считается дата достижения полной ремиссии. Событиями считаются рецидив или смерть от любой причины (в период консолидации или поддерживающего лечения, от рецидива, в период ремиссии от другой причины, например, суицида). Цензурируют только тех пациентов, которые были живы и находились в полной ремиссии в момент проведения анализа. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы в полной ремиссии. Пациентов, 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 оценке вероятности сохранения полной ремиссии учитываются данные только тех пациентов, у которых достигнута полная ремиссия. При этом точкой отсчета служит дата достижения полной ремиссии. Событием считается только рецидив заболевания. Цензурируют всех пациентов, кто жив в полной ремиссии в момент проведения анализа. Пациенты, умершие в период полной ремиссии от осложнений, связанных с лечением, или от других причин, цензурируют в день смерти, как пациентов, находившихся в полной ремиссии. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензурируют на тот момент, когда было известно, что они живы в полной ремиссии. Пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия и которые 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 пациентов от осложнений, связанных с самим лечением.

**Бессобытийная выживаемость.** Этот показатель оценивает выживаемость всех пациентов, 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. Цензурируют только пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия в течение первых двух курсов химиотерапии, и они остаются живыми, сохраняя полную ремиссию, на момент проведения анализа.

**Индукция –** это период начального лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии, называется периодом индукции (обычно 1–2 курса). Именно в этот период на фоне применения цитостатических средств количество лейкемических 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.

**Консолидация.** Второй этап терапии острых лейкозов – закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта (разное количество, в зависимости от протокола). Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкемических клеток.

**Поддерживающее лечение –** это продолжение цитостатического воздействия в меньших дозах, чем в период индукции ремиссии, на возможно остающийся опухолевый клон.

**Лейкоз/лимфома Беркитта** – это высокоагрессивное лимфопролиферативное заболевание из иммунологически зрелых В-клеток с преимущественно экстранодальной локализацией. Клинически выделяют 3 варианта лимфомы Беркитта: эндемический, спорадический и ВИЧ-ассоциированный.

**Эндемический вариант лимфомы Беркитта** – это вариант лимфомы Беркитта 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 лимфомы Беркитта** – это типичная лимфома Беркитта по морфологическим, иммунофенотипическим и цитогенетическим признакам, возникающая вне эндемичной зоны.

**Иммунодефицит-ассоциированный вариант лимфомы Беркитта** – это лимфома Беркитта, возникающая на фоне иммунодефицитных состояний (у пациентов с ВИЧ-инфекцией, после трансплантации органов, у пациентов с первичными иммунодефицитами). Чаще всего встречается у ВИЧ- инфицированных пациентов, причем на ранних этапах развития (до снижения CD4+-клеток).

# 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

## 1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Острые лимфобластные лейкозы (далее – ОЛЛ)/острые лимфобластные лимфомы (ЛБЛ) – это гетерогенная группа злокачественных клональных заболеваний системы крови, происходящих из клеток-предшественниц гемопоэза преимущественно лимфоидной направленности дифференцировки и характеризующиеся чаще всего исходным поражением костного мозга (далее – КМ), вытеснением нормального кроветворения и вовлечением в процесс различных органов и систем организма (центральная нервная система (далее – ЦНС), яички, лимфатическая ткань любой локализации), а также возможностью исходного поражения органов лимфатической ткани без вовлечения КМ [1–5].

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

Этиология точно не установлена. Этиология и патогенез объясняются общепринятой клоновой теорией: все лейкемические клетки являются потомками одной родоначальной клетки, которая прекратила свою дифференцировку на одной из ранних стадий созревания. Из-за неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток угнетается нормальное кроветворение, образуются метастазы (лейкемические инфильтраты) вне органов кроветворения [1–5].

## 1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ОЛЛ может встречаться у лиц любого возраста, начиная с младенческого возраста и заканчивая пожилым, однако максимальные значения заболеваемости приходятся на детский возраст (60 % пациентов ОЛЛ моложе 20 лет) [1, 2, 6].

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 острых лейкозов (далее – 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, 7].

В РФ в 2014 г. диагноз ОЛЛ был установлен у 1731 пациента, половина из которых – это лица моложе 18 лет [8].

Заболеваемость ОЛЛ у пациентов пожилого возраста неуклонно возрастает. Согласно данным регистров, ежегодная частота ОЛЛ увеличивается с 0,39 случая 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 диагностируются в возрасте ≥60 лет. Филадельфийская хромосома (Ph) определяется у 20–30 % взрослых пациентов В-ОЛЛ. В то время как Ph+ ОЛЛ составляет у детей менее 5 % всех случаев, его частота возрастает до 40 % у взрослых в возрасте 40 лет, a затем на 10 % в течение каждого последующего десятилетия жизни [9].

Лимфомой Беркитта (далее – ЛБ) болеют преимущественно мужчины. 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 [1, 2, 10].

## 

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

**Лимфоидный лейкоз (С91):**

* С91.0 Острый лимфобластный лейкоз
* С91.5 Т-клеточный лейкоз взрослых
* С91.7 Другой уточненный лимфоидный лейкоз
* С91.8 Неуточненный лимфоидный лейкоз
* С83.5 Лимфобластная (диффузная) лимфома
* С83.7 Опухоль Беркитта

## 

## 1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В классификации Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ) ОЛЛ рассматриваются в разделе опухолей из предшественников Т- и В-лимфоцитов [3]:

* лимфобластный лейкоз/лимфома из В-предшественников (синоним: ОЛЛ из предшественников В-клеток);
* лимфобластный лейкоз/лимфома из Т-предшественников (синоним: ОЛЛ из предшественников Т-клеток).

Возможно равноценное использование описанных определений, и авторы классификации лишь полагают, что при 25 % и более бластных клеток в КМ целесообразно говорить об ОЛ, а при менее 25 % – об ЛБЛ. Но чаще всего эти **терминологические сложности не имеют практического значения, поскольку их терапия одинакова.**

**B-лимфобластный лейкоз/лимфома**

* B-лимфобластный лейкоз/лимфома, без специфических характеристик (NOS – not otherwise specified).
* B-лимфобластный лейкоз/лимфома с повторяющимися хромосомными аномалиями:
  + B-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(9:22) (q34;q11.2); *BCR/ABL;*
  + B-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(v;11q23); *MLL* rearranged;
  + B-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(12;21) (p13;q22); *TEL/AML1(ETV6-RUNX1);*
  + B-лимфобластный лейкоз/лимфома с гипердиплоидией;
  + B-лимфобластный лейкоз/лимфома с гиподиплоидией (гиподиплоидный ОЛЛ);
  + B-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(5;14)(q31;q32)*(IL3-IGH);*
  + B-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(1;19)(q23;p13.3); *E2A-PBX1*;*TCF3/PBX1);*
  + B-лимфобластный лейкоз/лимфома с интрахромосомной амплификацией 21(iAMP21)
  + B-лимфобластный лейкоз/лимфома с транслокацией, вовлекающей тирозинкиназы или цитокиновый рецептор (BCR-ABL1-like ALL).

**T-лимфобластный лейкоз/лимфома**

* Лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников;
* NK-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома.

Согласно классификации ВОЗ 2017 г. [3], ЛБЛ с поражением КМ и без него объединяются в единую группу «лимфобластные лейкозы/лимфомы из предшественников B- или T-клеток». Несмотря на широко распространенную точку зрения о том, что ОЛЛ и ЛБЛ характеризуются различными клиническими проявлениями одного и того же заболевания, в процессе выполненного анализа экспрессии генов [5] было показано четкое разделение между T-клеточной ОЛЛ и T-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 T-клеточных ОЛЛ и T-клеточных ЛБЛ, могут быть различны, что частично объясняет различие клинических проявлений обоих заболеваний [5].

## 

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

Длительность анамнеза заболевания от момента появления первых клинических признаков до морфологической верификации диагноза составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Клиническая картина определяется степенью нарушения функций КМ в виде анемии, геморрагического синдрома и развитием инфекций различной степени тяжести; наличием опухолевой массы в виде органомегалии, большого количества опухолевых клеток в периферической крови, лимфоаденопатии и масс в средостении; в некоторых случаях с развитием болевого синдрома, связанного с поражением костей, с появлением клинических признаков поражения ЦНС и с поражением кожи [1, 2, 4, 5, 11, 12].

Клинические проявления у пациентов с ОЛЛ очень неспецифичны и связаны с развитием тех или иных симптомов, обусловленных 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 × 109/л. У 1 % пациентов отмечаются головные боли, тошнота, рвота, чаще всего при вовлечении ЦНС [13].

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 определяются лихорадка, ночная потливость и снижение массы тела (16–48 %), а также повышение активности лактатдегидрогеназы (далее – ЛДГ) (48–84 %). Частота первичного поражения ЦНС аналогична данному показателю при ОЛЛ (0–10 %). Пациенты с T-клеточной ЛБЛ имеют более молодой возраст по сравнению с пациентами сB-клеточной ЛБЛ [14], более высокую частоту поражения лимфоузлов средостения и КМ, а также IV стадию заболевания, в то время как экстранодальное поражение встречается чаще при B-клеточных ЛБЛ [15]. В противоположность ОЛЛ при ЛБЛ параметры периферической крови, в частности концентрация гемоглобина и количество тромбоцитов в целом, приближаются к нормальным значениям, что свидетельствует о потенциально более высоком костно-мозговом резерве и лучшей переносимости химиотерапии (далее – ХТ).

# 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

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

**Критерии установления диагноза:** *диагноз ОЛ устанавливают при обнаружении в КМ 20 % и более бластных клеток. Однако для ОЛЛ из клеток-предшественников лимофпоэза и для ЛБЛ из тех же клеток-предшественников существует иное общепринятное определение: диагноз ОЛЛ (В-клеточного или Т-клеточного) устанавливают при обнаружении 25 % и более бластных клеток в КМ. Если процент бластных клеток в КМ менее 25 % или бластные клетки отсутствуют в КМ, но присутствуют в иных очагах поражения (лимфатические узлы любой локализации, тимус, кожа, и т. д.), то устанавливают диагноз Т- или В-ЛБЛ* [1, 2, 4, 5]*.*

## 

## 2.1. Жалобы и анамнез

* **Рекомендуются** всем пациентам тщательный сбор анамнеза и жалоб заболевания с уточнением терапии, которая проводилась в связи с данным заболеванием и ранее по поводу других заболеваний, а также подробное описание жалоб пациентов для верификации диагноза [1, 2, 4, 5].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

## 

## 2.2. Физикальное обследование

* **Рекомендуются** всем пациентампри физикальном осмотре измерение роста и массы тела, температуры тела; оценка состояния кожных покровов, костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома; наличие гепатоспленомегалии, лимфоаденопатии; наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной системы для верификации диагноза [1, 2, 4, 5].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *при физикальном обследовании могут обнаруживаться различной степени выраженности бледность кожных покровов, петехиальные высыпания, синяки, кровоточивость десен, повышение температуры тела, лимфоаденопатия, 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-В-иммунофенотипом [12].*

* **Рекомендуется** всем пациентамоценить соматический статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (далее – ECOG) с целью определения необходимого объема и экстренности медицинской помощи (приложение Г1) [16, 17].

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

## 

## 2.3. Лабораторные диагностические исследования

* **Рекомендуется** всем пациентамвыполнение общего анализа периферической крови (далее – ОАК) с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа тромбоцитов для верификации диагноза, контроля за лечением и выработки тактики ведения пациента [1, 2, 4, 5].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *при диагностике ОЛЛ у части пациентов показатели крови могут быть нормальными. Число лейкоцитов может варьировать от 0,5 × 109/л до 700 × 109/л; увеличение числа лейкоцитов выше 10,0 × 109/л отмечается у 60 % пациентов, выше 100,0 × 109/л – у 10 %; тромбоцитопения менее 50,0 × 109/л определяется у 60 % пациентов.*

* **Рекомендуется** всем пациентам выполнить биохимическое исследование крови (общий белок, белковые фракции, мочевина, креатинин, билирубин, аспартатаминотранфераза (далее – АСТ), аланинаминотрансфераза (далее – АЛТ), ЛДГ, магний, натрий, калий, кальций, глюкоза) для определения объема опухолевого поражения, вероятности развития тумор-лизис-синдрома, необходимости назначения определенных лекарственных препаратов [1, 2, 4, 5, 18, 19].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Рекомендуется** всем пациентам выполнить исследование свертывающей системы крови (активированное частичное тромбопластиновое время (далее – АЧТВ), протромбиновый индекс по Квику, тромбиновое время, фибриноген) для определения вероятности развития тяжелых коагуляционных нарушений, как геморрагических, так и тромботических[20–23].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам выполнить исследование общего анализа мочи с целью исключения поражения почек [1, 2, 4, 5, 24].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

* **Рекомендуется** всем пациентам определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2) в крови; определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в крови для исключения сопутствующей патологии [1, 2].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

* **Рекомендуется** всем пациентам молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита B (Hepatitis B virus) и вирус гепатита C (Hepatitis C virus) для исключения сопутствующей патологии [25–27].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам исследование микробиоцентоза кишечника (мазка из прямой кишки) с целью выявления колонизации нестерильных локусов патогенной флорой [28].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** всем пациентам определение основных групп крови по системе AB0; определение антигена D системы Резус (резус-фактор); определение фенотипа по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k с целью выполнения заместительной терапии компонентами крови по показаниям [29].

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

* **Рекомендуются** всем пациентамполучение цитологического препарата КМ путем пункции (стернальная пункция) и цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стернального пунктата с целью верификации диагноза и определения прогноза пациентов [1, 2, 4, 5, 12, 30].

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

**Комментарии:** *диагноз ОЛ устанавливают при обнаружении в КМ 20 % и более бластных клеток. Однако для ОЛЛ из клеток-предшественников лимофпоэза и для ЛБЛ из тех же клеток-предшественников существует иное общепринятное определение: диагноз ОЛЛ (В-клеточного или Т-клеточного) устанавливают при обнаружении 25 % и более бластных клеток в КМ. Если процент бластных клеток в КМ менее 25 % или бластные клетки отсутствуют в КМ, но присутствуют в иных очагах поражения (лимфатические узлы любой локализации, тимус, кожа, и т. д.), то устанавливают диагноз Т- или В-ЛБЛ* [1, 2, 4, 5]*.*

* **Рекомендуется** всем пациентам выполнить цитохимическое исследование микропрепарата КМ (бластных клеток КМ) с целью верификации диагноза [31, 32].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *при цитохимическом исследовании**лимфоидные бласты часто содержат PAS-положительные гранулы, они негативны в реакции на миелопероксидазу и на другие миелоидные цитохимические реакции. 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* [1, 2]*.*

* **Рекомендуется** выполнить патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала очага поражения (опухолевого образования), в том числе с применением иммуногистохимических методов, гистологическое и иммуногистохимическое исследования биоптата у пациентов без поражения КМ с целью точной верификации диагноза [33].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** всем пациентамвыполнить иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в КМ с целью верификации диагноза [34, 35].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *иммунофенотипирование выполняют с помощью мультипараметрической проточной цитофлуориметрии (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 ОЛЛ представлена в приложении Г2.* *ОЛЛ из предшественников B-лимфоцитов (70–80 % случаев) могут классифицироваться на четыре группы, в зависимости от экспрессии антигенов дифференцировки B-клеток, а также цитоплазматических и поверхностных иммуноглобулинов (Ig). ОЛЛ из предшественников Т-лимфоцитов (20–30 % случаев) также могут делиться на 4 группы в зависимости от уровня зрелости тимоцита и экспрессии антигена CD1a T-ОЛЛ, могут дополнительно классифицироваться в зависимости от субтипа рецептора Т-клеток (TCR). В ряде случаев бластные клетки имеют одновременно лимфоидные и миелоидные маркеры. В последней классификации ВОЗ (2017 г.) [3] эти случаи определяются как смешанный фенотип ОЛ (MPAL) (B-/миелоидный, T-/миелоидный). При отсутствии экспрессии маркеров, специфичных для лимфоидного или миелоидного ростков, устанавливают диагноз «недифференцированный лейкоз».*

*Приблизительно 80 % ЛБЛ характеризуются экспрессией T-клеточных маркеров в отличие от ОЛЛ, при котором >70 % относятся к B-клеточным. Поэтому среди всех ЛБЛ доминирует T-клеточный субтип.*

*Иммуноморфологические характеристики опухолевых клеток при Т-ЛБЛ: позитивны терминальная дезоксинуклеотидилтрансфераза (далее – TdT), CD7 и цитоплазматическая CD3; вариабельны СD 1a, CD2, CD4, СD5, 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, ß, γ, δ) и различных партнерских генов, включая MYC, TAL1, HOX11 и др.*

*Иммуноморфологические характеристики опухолевых клеток при В-ЛБЛ: позитивн: ТdT (ядерная окраска), HLA-DR, CD 19 и цитоплазматическая (cyt)CD79a; CD20 и CD22 вариабельны. Иногда в цитоплазме определяются легкие цепи иммуноглобулина (cyt-µ). Поверхностные иммуноглобулины чаще отсутствуют, однако их обнаружение не исключает диагноза В-ЛБЛ; CD 45 может быть негативен.*

* **Рекомендуется** всем пациентамвыполнить стандартное цитогенетическое исследование (кариотип) аспирата КМ с целью определения группы риска и верификации диагноза [36].

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

**Комментарии:** *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 аномалиями, 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. Cпецифические хромосомные перестройки являются независимыми диагностическими и прогностическими маркерами и служат для выбора тактики терапии. При отсутствии поражения КМ, которое бывает у пациентов с ЛБЛ, цитогенетическое исследование должно быть выполнено на субстрате биопсированного опухолевого образования.*

* **Рекомендуется** выполнить цитогенетическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей или КМ с применением метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для определения транслокации t(9;22) (q34;q11) – BCR-ABL и t(4;11) – MLL-AF4 у всех пациентов с В-клеточными ОЛЛ и ОЛ смешанного фенотипа, особенно у тех, у кого метод стандартной цитогенетики оказался неинформативным, для уточнения диагноза, дифференциальной диагностики и выработки тактики лечения [37].

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

**Комментарии:***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 дней, выявить искомые поломки. Детекция t(9;22) (q34;q11) – BCR-ABL 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; кроме того, в ряде случаев констатируется отсутствие делящихся клеток (митозов). В этих случаях целесообразно выполнять* исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (далее – *FISH-исследование) на ключевые перестройки t(9;22) (q34;q11) – BCR-ABL и t(4;11) – MLL-AF4 при В-ОЛЛ.*

*Характерной для Ph+ 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). Дополнительные хромосомные аберрации, представленные 2-й Ph-хромосомой (+der(22)t(9;22)), аномалией короткого плеча хромосомы 9, моносомией 7-й хромосомы и трисомией 8-й хромосомы встречаются в от 10 до 79 % случаев Ph+ ОЛЛ и являются фактором негативного прогноза, обусловливая уменьшение безрецидивной выживаемости (далее – БРВ) и увеличением частоты рецидивов.*

*Основной целью первичной дифференциальной диагностики является дифференцирование Ph+ ОЛЛ с лимфоидным бластным кризом хронического миелолейкоза (далее – ХМЛ), в пользу которого могут свидетельствовать наличие в анамнезе ХМЛ, базофилии или эозинофилии КМ либо гигантская спленомегалия. Основным дифференциальным критерием является выявление транскрипта p190BCR-ABL, что обычно позволяет исключить ХМЛ.*

* **Рекомендуется** выполнить молекулярно-генетическое исследование гена *BCR-ABL* (химерный ген, образованный слиянием области кластера разрывов на 22-й хромосоме и гена тирозин-киназы Абельсона на 9-й хромосоме); молекулярно-генетические исследования на наличие химерных генов *c-MYC-IgH*, *MLL-AF4* и других, в зависимости от ранее выявленных цитогенетических поломок, с целью дальнейшего мониторирования эффективности ХТ и оценки МОБ в рамках КИ всем пациентам с В-клеточным ОЛЛ [38, 39].

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

**Комментарии:** *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 является в настоящее время за рубежом одним из ключевых методов стартификации пациентов на группы риска. Детекция химерных транскриптов, мутации генов, перестройки и дупликации генов доступны только в больших исследовательских центрах.* *На молекулярно-генетическом уровне транскрипт bcr-abl может определяться посредством полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Расположение точки разрыва в гене BCR приводит к тому, что белок p190BCR-ABL выявляется в 66,3 % случаев Ph+ ОЛЛ, также у данных пациентов часто определяется белок p210BCR-ABL (31,2 %). В остальных случаях определяются транскрипты обоих типов либо атипичные транскрипты.*

* **Рекомендуется** всем пациентамвыполнить молекулярно-генетическое исследование T-клеточной клональности (по генам бэта-, гамма- и дельта-цепей T-клеточного рецептора) или молекулярно-генетическое исследование B-клеточной клональности (по генам IgH, IgK, IgL и KDE) в аспирате КМ на Т-или В-клеточную клональность с целью дальнейшей оценки молекулярного ответа и верификации диагноза при сложных диагностических случаях [40].

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

**Комментарии:***с молекулярной точки зрения все случаи ОЛЛ развиваются из клеток-предшественников B- или T-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 МОБ. Помимо пациент-специфических 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 приложении Г2. Данный перечень не является полным и представляет собой компромисс между современным и более адекватным молекулярным методом выявления или исключения аномалии и наиболее часто используемой методикой.*

* **Рекомендуется** всем пациентам выполнить спинномозговую пункцию с цитологическим исследованием ликвора (микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере) для исключения/подтверждения вовлечения ЦНС [13, 41].

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

**Комментарии:** *при всех вариантах ОЛЛ высока вероятность вовлечения оболочек головного мозга. Поэтому всем пациентам показано выполнение диагностической люмбальной пункции с морфологическим исследованием ликвора. Если уровень тромбоцитов не удается повысить до 30 × 109/л и выше, от пункции можно воздержаться до восстановления показателей тромбоцитов после курса. Если у пациентов определяется лейкоцитоз выше 100 × 109/л, то первую люмбальную пункцию следует отложить до редукции числа лейкоцитов менее 10 × 109/л.*

* **Рекомендуется** у всех выделять и сохранять первичную ДНК или РНК из клеток КМ пациентов в биобанке или направлять материал на хранение в лаборатории федеральных центров для возможности последующего выполнения молекулярных исследований [42].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** *сохранение первичного биологического материала (ДНК, выделенная из костно-мозговых клеток, или замороженные клетки) для выполнения в будущем молекулярных исследований, позволяющих четко определить группы риска.*

* **Рекомендуется** всем пациентам, у которых при стернальной пункции не получен диагностический материал (так называемый «сухой пунктат»), получение гистологического препарата КМ(трепанобиопсия) и цитологическое и иммуноцитохимическое исследование отпечатков трепанобиоптата КМ с морфологическим и цитохимическим исследованиями бластных клеток с целью верификации точного диагноза [32, 33].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Не рекомендуется** выполнять пункционную (аспирационную) биопсию очага поражения (опухолевого экстрамедуллярного образования) в связи с малой информативностью исследований данного материала [1, 2].

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

## 

## 2.4. Инструментальные диагностические исследования

* **Рекомендуется** всем пациентам выполнение электрокардиографии (далее – ЭКГ) и эхокардиографии (далее – ЭхоКГ) для выявления сопутствующей кардиологической патологии и профилактики или лечения возможных кардиологических осложнений или сердечной коморбидности [43].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** всем пациентам выполнениекомпьютерной томографии(далее – КТ) головного мозга, органов грудной клетки и брюшной полости для выявления возможных очагов поражения и сопутствующей патологии [44].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** всем пациентам выполнение ультразвукового исследования (далее – УЗИ) периферических и внутрибрюшных лимфоузлов, органов брюшной полости, органов малого таза у женщин и предстательной железы у мужчин для выявления сопутствующей патологии [1, 2, 5, 14, 15].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

* **Рекомендуется** пациентам при наличии клинических симптомов поражения желудочно-кишечного тракта выполнение эзофагогастродуоденоскопии для оценки состояния слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, обнаружения возможного источника кровотечения [15, 45].

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

* **Рекомендуется** пациентам при наличии клинических симптомов поражения органов дыхания(дыхательной недостаточности, обусловленной обширной пневмонией, кровохарканья) бронхоскопия для оценки состояния слизистой оболочки трахеи, бронхов, обнаружения источника кровотечения [46].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).**

## 

## 2.5. Иные диагностические исследования

* **Рекомендуется** выполнение женщинам репродуктивного возраста теста на беременность (исследование хорионического гонадотропина человека) с целью выявления беременности [1, 5].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам с ОЛЛ/ЛБЛ из группы высокого риска и при рецидиве заболевания, а также их сиблингам определение HLA-антигенов с целью поиска потенциального донора КМ [47, 48].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

* **Рекомендуется** всем пациентам консультация невролога, офтальмолога, оториноларинголога для определения соматического статуса пациента и диагностики сопутствующей патологии [1, 2, 4, 5].

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

* **Рекомендуется** консультация гинеколога для женщин и уролога для мужчин с целью выявления соматического статуса пациентови решения вопроса о необходимости овариопротекции или криоконсервации гамет (ооцитов, сперматозоидов) [1, 2, 4, 5].

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

**Комментарии:** *невыполнение указанных процедур и методов обследования возможно только в крайних случаях, когда пациент находится в терминальном состоянии при поступлении в специализированное учреждение или его соматический статус таков, что никакого специфического лечения выполняться не будет – только паллиативное, или, если пациент отказывается от обследования и лечения, что должно быть задокументировано в истории болезни*.

* **Рекомендуется** беременным женщинам выполнять полный объем диагностических исследований при ОЛЛ, как и у небеременных, кроме выполнения стандартных рентгенологических методов обследования (см. клинические руководства по ведению беременных пациенток) [1, 49].

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

**Комментарии:** *с диагностической целью при беременности целесообразно применение магнитно-резонансной томографии и УЗИ, в том числе легочной ткани.*

**Динамическая оценка эффективности терапии**

* **Рекомендуется** всем пациентам на этапах индукции и консолидации контрольное исследование КМ (получение цитологического препарата КМ путем пункции (стернальная пункция) и цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стернального пунктата) выполнять перед началом каждого последующего этапа (оптимально) либо 1 раз в 2 месяца (не реже!) с целью верификации статуса пациента по заболеванию (ремиссия, резистентность, рецидив, прогрессия) [1, 2, 4, 5, 12].

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

* **Рекомендуется** пациентам на фоне поддерживающей терапии повторять получение цитологического препарата КМ путем пункции (стернальная пункция) и цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стернального пунктата 1 раз в 3 месяца в течение 2 лет и в дальнейшем, после снятия с лечения, каждые полгода до 3 лет наблюдения с целью верификации статуса пациента по заболеванию (ремиссия, рецидив) [1, 2, 4, 5, 12].

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

**Комментарии:** *стандартизованные временные точки взятия КМ необходимы при мониторинге МОБ. Мониторинг МОБ является ключевым исследованием во всех современных протоколах лечения ОЛЛ. В России, где в КИ включается минимальное число пациентов, рекомендовать стандартизованный мониторинг МОБ 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 «доза – интенсивность», интервалы, в ряде случаев отсутствуют предусмотренные конкретным протоколом препараты. Определение МОБ необходимо для решения вопроса о целесообразности выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (далее – алло-ТГСК). Поэтому представляется разумным всех пациентов с ОЛЛ, которые не включены в контролируемые КИ, рассматривать в качестве кандидатов для трансплантации алло-ТГСК, особенно если речь идет о родственной трансплантации.*

*Вопреки сомнительной в условиях РФ рекомендации мониторировать МОБ у пациентов с Ph-негативными ОЛЛ, мониторинг МОБ у пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ является ключевым условием лечения для ВСЕХ (!) пациентов и в условиях РФ, поскольку это напрямую связано с требованием рекомендаций по смене тирозинкиназного ингибитора (далее – ИТК) в случае недостижения молекулярного ответа* [1, 2, 50].

**МОБ**

*В настоящее время стандартом мониторинга эффективности лечения ОЛЛ стал мониторинг остаточной опухолевой популяции клеток (МОБ) с помощью методов проточной цитометрии и/или молекулярно-биологических методов. Указанные методы обладают высокой чувствительностью (обнаруживается 1 лейкемическая клетка на 104–6 нормальных гемопоэтических клеток) и с их помощью можно отслеживать в динамике судьбу лейкемического клона. Обнаружение МОБ после цитостатического воздействия является самым мощным прогностическим фактором у пациентов с ОЛЛ, свидетельствующим о необходимости изменения терапевтической тактики и применения в программе лечения алло-ТГСК.*

**Meтоды оценки МОБ**

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

*Как уже отмечалось ранее, методы детекции и мониторинга МОБ позволяют оценивать эффективность проводимого лечения на молекулярном уровне. Оценка МОБ осуществляется ТОЛЬКО у пациентов, у которых получена полная клинико-гематологическая ремиссия.*

* **Рекомендуется** мониторинг МОБ осуществлять методом проточной цитометрии и/или методом ПЦР, то есть теми методами, у которых чувствительность составляет не менее 10–4 (т. е. возможность определить одну опухолевую клетку на 10 000 нормальных) [51, 52].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *не рекомендуется осуществлять мониторинг МОБ методом FISH и методом стандартного цитогенетического исследования. При оценке МОБ у пациента необходимо пользоваться только одним из методов для принятия терапевтических решений, при этом мониторинг должен осуществляться с первых дней терапии и выполняться в одной лаборатории. Анализ МОБ выполняется в образцах КМ*.

**Временные точки мониторинга**

*В разных КИ ключевые точки исследования МОБ, определяющие прогноз, и соответственно, изменение стратегиии терапии, несколько отличаются. В целом исследователи оценивают остаточную популяцию опухолевых клеток в конце 1-й индукционной фазы (6-я неделя от начала терапии) и на этапе консолидации (12–16 недель от начала терапии). Представляется целесообразным использовать временные точки оценки МОБ у пациентов в соответствии с используемым протоколом лечения и только при условии его адекватного выполнения (немецкая группа – 10 и 16 недель, французская – 6 и 12 недель (6-я неделя для определения тактики лечения), Великобритания – 10 и 15 недель, Италия – 10–16–22 недели (22-я неделя для определения тактики лечения)).*

*При использовании протокола российской исследовательской группы «ОЛЛ-2009» образцы КМ анализируют на 10-й и 16-й* *неделе терапии.*

**Рекомендации по мониторингу МОБ**

* **Не рекомендуется** выполнять мониторинг МОБ при несоблюдении протоколов. Мониторинг МОБ имеет значение только при проведении адекватной ХТ согласно выбранному протоколу, при соблюдении принципа «доза – интенсивность», интервалов и этапов лечения [53–55].

**Уровень убедительности рекомендаций – A (уровень достоверности доказательств – 1).**

* Оценка МОБ у пациентов может осуществляться разными методами, но обязательно **рекомендуется**[51, 52]:
* определение лейкозспецифических маркеров, пациент-специфических клональных перестроек, аберрантного иммунофенотипа до начала терапии;
* проведение мониторинга либо одним из методов, либо одномоментно 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.

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

# 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

## 

## 3.1. Основные принципы химиотерапии ОЛЛ

*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 ПР, называется периодом* ***индукции*** *ремиссии. В терапии ОЛЛ используют две фазы индукции длительностью 4 нед каждая, перерыв между которыми не предусмотрен. Именно в этот период на фоне применения цитостатических средств количество лейкемических клеток в КМ уменьшается примерно в 100 раз, т. е. в момент констатации ПР в КМ морфологически определяется менее 5 % опухолевых клеток. При использовании импульсного подхода (программы Hyper-CVAD) этапом индукции считаются два курса – собственно 2-недельный курс Hyper-CVAD и следующий за ним после перерыва курс высокодозного цитарабина\*\* и метотрексата\*\*. В большинстве случаев ПР достигается уже после 1-й фазы индукции (или после 1-го курса Hyper-CVAD), и лишь у части пациентов (10–30 %) – после 2-й фазы индукции (или 2-го курса высокодозного цитарабина\*\* и метотрексата\*\*) [56–60].*

*Вторым этапом терапии ОЛ 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 лейкемических клеток. Чаще всего предусмотрены 1–2 таких курса, затем, перед поддерживающим лечением, могут использоваться программы реиндукции (более длительные, аналогичные ИТ). В протоколе российской исследовательской 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 [56–60].*

*После завершения этапа консолидации следует период поддерживающего* ***лечения****, т. е. продолжение цитостатического воздействия в меньших дозах, чем в период индукции ремиссии, на возможно остающийся опухолевый клон* [56–60]*.*

*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 % 5-летняя БРВ)* [61]*; 2) для Ph-позитивных ОЛЛ ключевым фактором эффективности является использование ингибиторов abl-тирозинкиназы (80 % 3-летняя выживаемость) [50]; 3) для пациентов, у которых определяется персистенция минимальной остаточной популяции опухолевых клеток, – алло-ТГСК [55, 62].*

*Принципиально необходимо выделять три ключевые, требующие разного лечения группы ОЛЛ: 1) В-зрелые ОЛЛ; 2) Ph-позитивные ОЛЛ; 3) Ph-негативные ОЛЛ [1, 2, 4, 5, 50, 55, 61, 62].*

* **Рекомендуется**для иммунологически В-зрелого варианта ОЛЛ (Беркитт-лейкоза/лимфомы) использовать интенсивное импульсное (блоковое) воздействие химиопрепаратами (по программе ЛБ-М-04 и т. д. см. приложение А3.1) в сочетании с анти-CD20-моноклональными антителами (ритуксимабом\*\*) [63].

**Уровень убедительности рекомендаций – A (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *обычно после выполнения 4–6 блоков пациенты снимаются с терапии, им не проводится поддерживающее лечение, они не нуждаются в выполнении ауто- или алло-ТГСК.*

* **Рекомендуется**при Ph-позитивных ОЛЛ использование ИТК, начиная с иматиниба\*\* в 1-й линии, c дальнейшей модифицией таргетного воздействия на основании мониторинга минимальной остаточной популяции опухолевых клеток и наличия мутаций киназного домена BCR-ABL. Это воздействие должно быть постоянным [61].

**Уровень убедительности рекомендаций – A (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *объем ХТ при Ph-позитивных ОЛЛ до сих пор остается предметом дискуссий. Используют как минимальное цитостатическое воздействие (либо одни глюкокортикоды, либо глюкокортикоиды в сочетании с винкристином\*\*), так и более интенсивное (классические химиотерапевтические протоколы лечения ОЛЛ, высокодозные импульсные протоколы).*

* **Рекомендуется**в терапии Ph-негативных ОЛЛ взрослых пациентов использовать в основном два принципа химиотерапевтического воздействия: 1) импульсное, высокодозное с последующей постоянной поддерживающей терапией (программа Hyper-CVAD); 2) более традиционное (стандартное) – 8–9-недельная непрерывная индукция с последующими неоднократными высокодозными миелоаблятивными курсами и в последующем – поддерживающим лечением (см. приложение А3.1) [56, 64, 65].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *результаты крупнейших исследовательских групп по лечению Ph-негативных ОЛЛ у взрослых, в зависимости от принципа химиотерапевтического воздействия, отражены в приложении А3.2. Суммируя данные таблицы, можно отметить, что в целом 5-летняя общая выживаемость (далее – ОВ) взрослых пациентов с 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 алло-ТГСК [65].*

* **Рекомендуется**пациентам с ОЛЛ, особенно относящимся к так называемым группам высокого риска, одним из этапов лечения выполнять ТГСК либо аутологичных (далее – ауто-ТГСК), либо аллогенных (от родственного или неродственного HLA-совместимого донора – алло-ТГСК) для достижения терапевтического эффекта [55, 62].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *в России ауто-ТГСК рассматривается как поздняя высокодозная консолидация чаще всего в лечении Т-клеточных ОЛ. В зарубежных исследованиях ауто-ТГСК рекомендуется у пациентов в молекулярной ремиссии Ph-позитивного ОЛЛ. Алло-ТГСК является обязательным этапом терапии пациентов с 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»).*

* **Рекомендуется**всем пациентамвыполнять **профилактику** или, при необходимости, **лечение** нейролейкемии [13, 41].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *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 ИТ, затем в течение всех этапов консолидации и поддерживающей терапии выполняются профилактические пункции с разной частотой на разных этапах (в среднем число профилактических люмбальных пункций должно соствлять 15–20). Лечение нейролейкемии осуществляют по иным принципам. Сначала проводят интратекальные введения цитостатических препаратов с частотой 1 раз в 2–3 дня до нормализации показателей цереброспинальной жидкости и получения минимум 3 нормальных результатов анализа ликвора. Затем пункции в течение полугода проводятся с частотой 1 раз в 2–3 недели с последующим переходом на профилактический режим введения. В большинстве случаев облучение головы в дозе 2400 рад не требуется. Этот подход может быть использован лишь у тех пациентов, у кого вследствие различных причин (анатомические особенности, крайне тяжелая переносимость спинномозговой пункции) профилактика нейролейкемии с помощью интратекальных введений цитостатических препаратов выполнена быть не может. Также вопрос о применении облучения головы поднимается при рефрактерном течении нейролейкемии (отсутствие полного ответа через 5–6 введений препаратов).*

## 

## 3.2. Прогностические факторы эффективности лечения

* **Рекомендуется** применять факторы риска с целью оценки группы риска и определения показаний к использованию в период первой ПР алло-ТГСК в соответствии с конкретным протоколом лечения [12].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *положение о прогностических факторах при ОЛ возникло с появлением адекватной ХТ, так как только использование стандартных программ позволяет выделить пациентов с определенными клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими, молекулярно-генетическими характеристиками заболевания, у которых удается или не удается добиться эффекта. Детальное изучение причин неуспеха при использовании стандартных протоколов приводит к формированию групп риска и, соответственно, созданию новых дифференцированных подходов к лечению этих пациентов. 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 пациентов.*

*В течение как минимум двух десятилетий для взрослых пациентов ОЛЛ так называемые факторы риска, ассоциированные с эффективностью лечения, остаются неизменными. Исключение составляют Ph-позитивные ОЛЛ и В-ОЛЛ со зрелым иммунофенотипом, которые были выделены в совершенно отдельные группы, нуждающиеся в особом терапевтическом воздействии (ИТК и блоковая иммунохимиотерапия соответственно), и прогноз при которых вследствие этого изменился существенным образом.*

*При Ph-негативных ОЛЛ, несмотря на интенсификацию терапии, выполнение значительного числа алло-ТГСК на разных протоколах разных исследовательских групп, определенные клинико-лабораторные параметры продолжают определять прогноз заболевания, так же как и несколько десятков лет назад. Для Ph-негативных В-клеточных ОЛЛ факторами риска большинством исследователей признаются: более старший возраст (30 лет и более), инициальный лейкоцитоз (30 × 109/л и более), ранний фенотип (ранний пре-В или BI по классификации EGIL), увеличение показателя ЛДГ в 2 раза и более, позднее (более чем на 35-й день) достижение ПР, обнаружение t(4;11). Для Т-клеточных ОЛЛ – ранние и зрелый иммунофенотипы (TI/II и TIV по классификации EGIL), инициальный лейкоцитоз (100 × 109/л и более), позднее достижение ПР. Помимо этого, последние десять лет ключевым фактором прогноза для всех ОЛЛ стал показатель, оценивающий МОБ: при ее обнаружении с чувствительностью метода 10–4 в течение 6 месяцев лечения прогноз определяется как негативный. Пациентам с ОЛЛ* *определение группы риска, по которой определяется терапевтическая тактика, должно выполняться только в рамках того протокола, который используется* *у конкретного пациента* [1, 2, 4, 5, 12].

*Необходимо считать невыполнение протокола терапии, нерегламентированное снижение доз препаратов, длительные интервалы без лечения, не предусмотренные протоколом, грубыми нарушениями химиотерапевтического протокола, и оценивать таких пациентов как пациентов с крайне неблагоприятными исходами терапии* [1, 2].

## 3.3. Прогностическая значимость МОБ

*Известно, что персистирование МОБ после ИТ/консолидационной терапии ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и высокой частотой рецидивов, несмотря на продолжение ХТ, и при Ph-позитивных и Ph-негативных ОЛЛ [53–55, 66–69].*

*Также крайне неблагоприятным фактором является молекулярный рецидив. Медиана времени от детекции МОБ в КМ до развития гематологического развернутого рецидива составляет около 2–4 месяцев.*

* **Рекомендуется**лечение молекулярного рецидива Ph+ ОЛЛ и Ph– ОЛЛ в соответствии со стандартами, разработанными для развернутого морфологического рецидива, как минимум при ОЛЛ у взрослых [54, 55, 66–69].

**Уровень убедительности рекомендаций – A (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарий:** *при молекулярном рецидиве Ph+ ОЛЛ необходимо выполнить смену ИТК, рекомендовано при этом исследование мутационного статуса BCR-ABL гена с целью назначения эффективного ИТК. Кроме того, и при Ph-, и при Ph+ ОЛЛ показана высокая эффктивность применения блинатумомаба [99], в том числе с включением ИТК, при молекулярном рецидиве или персистенции МРБ. Наличие молекулярного рецидива может являться критерием включения в КИ по использованию экспериментальных лекарственных средств.*

*Фактором негативного прогноза в плане безрецидивного течения заболевания является обнаружение МОБ как до, так и после ТГСК. Вероятность развития рецидива достоверно выше у* *пациентов, у которых определяется МОБ.*

* **Не рекомендуется** принимать решения об изменении терапевтической тактики на основании однократного исследования МОБ у пациентов, у которых не точно выполнен конкретный протокол терапии[51, 52].

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

## 3.4. Лечение пациентов с Ph– ОЛЛ

**Выбор программы ИТ у пациентов в возрасте до 55 лет**

*Различные исследовательские группы применяют различные схемы терапии (приложение А3.1), единого протокола терапии ОЛЛ не существует. Общий принцип терапии представляет собой выполнение предфазы, индукции ремиссии, консолидации ремиссии, поддерживающей терапии.*

* **Рекомендуется** пациентам с Ph-негативным ОЛЛ в возрасте моложе 55 лет выполнять терапию по протоколу ОЛЛ-2009 (см. приложение А3.1) [65].

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

* **Рекомендуется** в качестве альтернативы для молодых пациентов в возрасте до 30 лет протокол российской педиатрической группы по лечению ОЛЛ – МВ-2008 (см. приложение А3.1) [70].

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

* **Рекомендуется** в качестве альтернативы протоколу ОЛЛ-2009 применение программ лечения немецких (GMALL), французских (GRAAL) и американских (MD Anderson CRC) исследователей (программы терапии приведены в приложении А3.1) [71–73].

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

* **Рекомендуется** использовать факторы риска, определяющие стратегию терапии ОЛЛ, в зависимости от конкретного выбранного врачом протокола лечения (см. раздел 3.2 «Прогностические факторы эффективности лечения») [12, 54].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *независимо от выбранного протокола терапии пациентов с ОЛЛ с t(9;22), t(4;11) необходимо относить к группе очень высокого риска и у всех с самого начала рассматривать возможность выполнения алло-ТГСК.*

* **Рекомендуется** при грубых нарушениях **любого** протокола переводить пациентов в группу очень высокого риска и принимать решение о возможности выполнения алло-ТГСК (см. раздел 3.2 «Прогностические факторы эффективности лечения») [47].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Предфаза**

*Предфазу необходимо начинать сразу после того, как все**диагностические мероприятия будут завершены.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с верифицированным диагнозомначинать предфазу преднизолоном\*\* с целью циторедукции и определения чувствительности к преднизолону\*\* [74].

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

**Комментарии:** *монотерапия глюкокортикостероидами является основой предфазы – инициальной терапии ОЛЛ. Длительность префазы составляет 7 дней, и непосредственно после нее следует индукционная фаза I. Предфаза позволяет стабилизировать состояние пациентов, которые поступают в отделение гематологии с тяжелыми инфекционными осложнениями, метаболическими нарушениями и/или серьезными кровотечениями (антибиотиками и противогрибковыми средствами, трансфузионной терапией, заместительной терапией, факторами свертывания, аллопуринолом\*\*/разбуриказой\*\*), и начать 1-ю фазу индукции без задержки или с минимальными отклонениями. Во время выполнения предфазы осуществляется цитогенетическая диагностика, что позволяет выделить пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ и безотлагательно начать им первую фазу индукции по менее токсичному протоколу для Ph+ ОЛЛ. Есть небольшая доля взрослых пациентов с ОЛЛ, у которых регистрируется очень высокая чувствительность опухолевых клеток к преднизолону\*\*, и полная ремиссия (далее – ПР) может быть достигнута после 7 дней монотерапии глюкокортикоидами.**Несмотря на то, что в ряде протоколов предфаза не является обязательным компонентом, например в программе MDACRC (Hyper-CVAD), российские эксперты полагают, что выполнение предфазы крайне целесообразно.*

**Индукция ремиссии**

* **Рекомендуется** всем пациентам строго выполнять индукционный курс терапии согласно выбранному протоколу лечения Ph-негативных ОЛЛ [55, 56, 62, 65].

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

* **Рекомендуется** осуществлять мониторинг физикального статуса и состояния всех пациентов ежедневно с целью оценки общего состояния [1, 2, 4, 5].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам во время лечения выполнение ОАК с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа тромбоцитов 2–3 раза в неделю для оценки динамики на фоне терапии [1, 2, 4, 5].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам во время лечения биохимическое исследование крови (креатинин, билирубин, мочевая кислота, калий, натрий, общий белок) 2 раза в неделю с целью динамики изменений на фоне терапии и выявления осложнений [1, 2, 4, 5].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам мониторинг коагуляционных параметров (АЧТВ, протромбин, фибриноген, антитромбин, анти-Ха-активность) 2 раза в неделю, особенно в период введения аспарагиназы\*\*, с целью выявления осложнений на фоне терапии [75].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** при развитии инфекционных осложнений выполнение необходимых для диагностики очага инфекции процедур осбледования (УЗИ, КТ, микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность; микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены; микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого из полости рта; исследование микробиоценоза кишечника (дисбактериоз) для уточнения характера инфекции и выработки адекватной тактики лечения [28].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** всем пациентам с 15-го дня от начала лечения на все время ХТ выполнять профилактику пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазолом\*\* (480 мг 1 раз в день ежедневно) [76].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** всем пациентам выполнять весь объем заместительной и сопроводительной терапии [1, 2, 4, 5].

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

**Комментарии:** ***I фаза индукции*** *является наиболее критичной, ее продолжительность составляет 4 недели (или 2 недели в протоколе Hyper-CVAD). Именно во время выполнения этого этапа ИТ регистрируется самое большое число осложнений, как токсических, так и инфекционных, с ожидаемой частотой ранних летальных исходов приблизительно ≥5 %. В российском многоцентровом КИ, включившем информацию по 300 пациентам с 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 (сахарного диабета), 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 преднизолона\*\*) и возобновлена с момента остановки при коррекции осложнений и восстановлении показателей крови.*

*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 нейролейкемии или на 7-й день, если процент бластных клеток в КМ после предфазы равен или превышает 25 %. Дексаметазон\*\* более токсичен и требует тщательного мониторирования с целью снижения риска серьезных инфекций. Что касается антрациклинов, то оптимальным препаратом можно считать даунорубицин\*\*. Способ их введения может отличаться (3 дня подряд, 1 раз в неделю, 2 раза через 2 недели), но этот параметр не оказывает влияния на частоту достижения ПР и их продолжительность.*

*Часто в I фазе индукции применяют аспарагиназу\*\*, которая в дальнейшем может использоваться и на протяжении всей программы лечения ОЛЛ. Полагают, что этот препарат увеличивает продолжительность ПР (но не вероятность ее достижения). Однако ранняя отмена аспарагиназы\*\* вследствие развития токсических реакций не оказывает влияния на долгосрочные результаты, в то время как нарушения коагуляционного гемостаза отмечаются часто (более чем у 60 %) и требуют мониторинга коагуляционных параметров, а при необходимости – замещения антитромбина III и/или фибриногена. Пегилированная аспарагиназа\*\*, обладающая более высокой активностью, может быть использована в протоколах индукции. Ее применение может быть как очень ранним (на 3-й день индукции) в российском протоколе лечения детских ОЛЛ, так и более поздним. Для взрослых пациентов оптимальной является доза 1 мг/м2 1 раз в 2 недели.*

*В период I фазы ИТ должно быть выполнено 5 люмбальных пункций с профилактическим введением трех препаратов (метотрексат\*\*, цитарабин\*\*, дексаметазон\*\*).*

***II фаза индукции*** *составляет по длительности 3–4 недели в большинстве протоколов и предусматривает использование циклофосфамида\*\*, стандартных доз цитарабина\*\* и меркаптопурина\*\*. На этом этапе также выполняют спинномозговые пункции.*

*В протоколе Hyрer-CVAD 2-й этап ИТ представляет собой высокодозный курс с включением цитарабина\*\* и метотрексата\*\*.*

*Недостижение ПР после этой фазы индукции расценивается как рефрактерность, и пациенты переводятся на программы лечения рефрактерных форм ОЛЛ, которые существенно отличаются, в зависимости от иммунофенотипического варианта.* *Протоколы ХТ приведены в приложении* *А3.1.*

**Консолидация**

*Программу консолидирующиего лечения необходимо выполнять согласно исходно выбранному протоколу**. Не допускается использование индукции по одному протоколу, консолидации – по-другому* [1, 2, 4, 5]. *Терапия, которую проводят после достижения ПР – 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 и периодами без лечения. Широко используемый американский протокол Hyper-CVAD этапом консолидации называет 4 последовательных чередующихся курса, аналогичных индукции, два из которых – высокодозные [56]. Принципиально отличающимся подходом является этап консолидации в российском протоколе «ОЛЛ-2009», который представляет собой непрерывное цитостатическое низкодозное воздействие. Интервал между завершением II фазы индукции и началом этапа консолидации представляет собой 7 дней, все остальные этапы консолидации (1–3-й этапы) проводят без перерывов. Консолидация 4 в протоколе ОЛЛ-2009 (см. приложение А3.1) представлена однократным введением метотрексата\*\* в высокой дозе (1,5 г/м2) на фоне 3 дней дексаметазона\*\* и однократным введением аспарагиназы\*\*; консолидация 5 – однодневным введением цитарабина\*\* в дозе 2 г/м2 2 раза в день на фоне 3 дней дексаметазона\*\* и однократным введением аспарагиназы\*\* [65].*

*Хотелось бы отметить, что в российских гематологических центрах фактически отсутствует возможность мониторинга концентрации метотрексата\*\*, что неукоснительно требуется при выполнении высокодозной терапии. Вследствие этого даже однократное использвание метотрексата\*\* в высокой дозе сопровождается летальностью, 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 использование метотрексата\*\* в предписанных дозах без наличия адекватного мониторинга с высокой вероятностью может закончиться летальным исходом.*

* **Рекомендуется** пациентам 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 [1, 2, 4, 5].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам неукоснительно соблюдать временной регламент протоколов [1, 2, 4, 5].

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

* **Рекомендуется** всемпациентам на всех этапах консолидации выполнять профилактику пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазолом\*\* (480 мг 1 раз в день ежедневно) [76].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** всем пациентам во время консолидирующего лечения выполнять контрольное обследование костно-мозгового кроветворения с помощью цитологического исследования КМ – оптимально после каждого этапа либо не реже 1 раза в 3 месяца [1, 2, 4, 5].

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

**Профилактика и лечение нейролейкемии**

*Начало профилактики поражения ЦНС, как ключевого компонента терапии ОЛЛ, проводится одновременно с началом системной ИТ* [1, 2, 4, 5].

* **Рекомендуется** интратекальное введение химиопрепаратов выполнять всем пациентам в момент первой, так называемой диагностической спинномозговой пункции с лечебно-профилактической целью [13, 41].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2)**.

* **Не рекомендуется** при высоком инициальном лейкоцитозе (более 50 тыс.), особенно с высоким содержанием бластных клеток в периферической крови, выполнение спинномозговой пункции в 1-й день терапии; ее выполнение должно быть отложено до момента снижения числа бластных клеток в периферической крови для избежания контаминации бластными клетками спинномозговой жидкости при травматичной пункции [77].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** всем пациентам в качестве профилактики нейролейкемии осуществлять спинномозговые пункции с интратекальным введением трех препаратов: метотрексата\*\* (15 мг), цитарабина\*\* (30 мг), преднизолона\*\* (40 мг) или дексаметазона\*\* (4 мг) согласно схеме выбранного протокола (см. приложение А3.1) [13, 41, 77].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Не рекомендуется** выполнение профилактической лучевой терапии (в дозе 24 Гр) в рамках российского протокола, но данная методика является частью ИТ в ряде зарубежных протоколов. Облучение может стать основой профилактики в случае технических сложностей вследствие анатомических особенностей при выполнении спинномозговых пункций [56, 62, 65].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** всем пациентам исследовать полученную спинномозговую жидкость на наличие бластных клеток для исключения/подтверждения нейролейкемии [13, 41].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *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** всем пациентам при констатации нейролейкемии в момент первой диагностической спинномозговой пункции перевести пациента на дексаметазон\*\* (дозы согласно протоколу терапии), как препарат, проникающий через гематоэнцефалический барьер [65].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике нейролейкемии увеличить частоту спинномозговых пункций и выполнять их в среднем 1 раз в 3 дня до получения трех люмбальных пункций без бластных клеток в ликворе, затем частоту пункций можно уредить до 1 пункции в неделю во время индукции (во время дальнейших этапов терапии люмбальные пункции выполняются в соответствии с протоколом) для контроля динамики заболевания на терапии [65].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *в рамках общей программы ХТ всем пациентам с ОЛЛ необходима терапия поражения ЦНС. В отсутствие профилактики поражения мозговых оболочек рецидивы в ЦНС в течение нескольких месяцев с момента регистрации ПР 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*.

**Поддерживающая терапия**

*Поддерживающая терапия является неотъемлемой и необходимой частью стандартной терапии ОЛЛ у взрослых, за исключением ОЛЛ из зрелых B-лимфоцитов. Ее продолжительность составляет в среднем 2 года.*

* **Рекомендуется** пациентам на всех протоколах (кроме терапии зрелого варианта В-ОЛЛ) поддерживающее лечение, состоящее: из ежедневного приема меркаптопурина\*\*, метотрексата\*\* (дозировка согласно протоколу) – 1 раз в неделю, пульсов глюкокортикостероидных гормонов и винкристина\*\* – 1 раз в месяц. Этот этап лечения может осложняться развитием миелотоксического агранулоцитоза, поэтому необходимо четко выполнять рекомендации по коррекции доз цитостатических препаратов (см. приложение А3.1) [78].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** пациентам выполнять поддерживающее лечение с учетом указаний в протоколе по редукции доз с целью минимизации числа инфекционных осложнений, связанных с развитием цитопенического синдрома (см. приложение А3.1) [65, 78].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Не рекомендуется** проведение поддерживающей терапии после алло-ТГСК (исключение составляет Ph/BCR-ABL-позитивный ОЛЛ, при котором показано применение ИТК после алло-ТГСК в течение 2 лет) [1, 2, 4, 5].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

* **Рекомендуется** проведение пациентам поддерживающей терапии после ауто-ТГСК с учетом редукции доз препаратов и жесткого мониторинга показателей гемограммы и инфекционных осложнений [50, 65].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* Всем пациентам **рекомендуется** прием ко-тримоксазола\*\* (480 мг в день) с целью профилактики пневмоцистной пневмонии во время всей поддерживающей терапии [76].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Лечение лимфобластной лимфомы**

* **Рекомендуется** во всех случаях экстрамедуллярного поражения (даже при отсутствии поражения КМ) проводить терапию пациентам по протоколу лечения ОЛЛ (см. приложение A3.1) [14].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** всем пациентам при оценке эффективности лечения сравнивать размеры поражения до начала терапии и после на всех этапах химиотерапевтического воздействия (по снимкам КТ- или УЗИ-исследования очага поражения) [14, 15].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** всем пациентам выполнить облучение средостения в дозе 36 Гр в конце консолидации или после ауто-ТГСК, если размеры средостения после выполнения всех этапов консолидации остаются увеличенными (3 см и более) [1, 2, 4, 5].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *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 относят нейролейкемию (см. выше), поражение кожи (кожные лейкемиды), мягких тканей, костей, яичек, яичников и др.*

## 3.5. Ph– ОЛЛ у пожилых пациентов

* **Рекомендуются** для выбора адекватной тактики лечения ОЛЛ у пациентов старше 55 лет проведение полного клинического обследования, использование индексов сопутствующей патологии и гериатрических индексов [79].

**Уровень убедительности рекомендаций – A (уровень достоверности доказательств – 1).**

* **Рекомендуется** лечение у пациентов старше 55 лет начинать с предфазы кортикостероидами (дозировка согласно протоколу, представленному в приложении А3.1) [79].

**Уровень убедительности рекомендаций – A (уровень достоверности доказательств – 1).**

* **Рекомендуется** неослабленным пациентам Ph-негативными ОЛЛ проведениеИТ цитостатическими препаратами в сниженных дозах с последующими курсами консолидации и поддерживающей терапии (приложение А3.1, протокол ОЛЛ-2009 для пациентов старше 55 лет) [79].

**Уровень убедительности рекомендаций – A (уровень достоверности доказательств – 1).**

* **Не рекомендуется** пациентам ОЛЛ в возрасте старше 65 лет рассматривать возможность выполнения алло-ТГСК в связи с высоким риском летальности [79].

**Уровень убедительности рекомендаций – A (уровень достоверности доказательств – 1).**

* **Рекомендуется** пациентам старше 65 лет проводить лечение по программам ХТ с коррекцией доз цитостатических препаратов (см. приложение А3.1) [1, 2, 4, 5].

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

* **Рекомендуется** ослабленным пациентам сPh-негативными ОЛЛ выполнение паллиативной терапии и заместительной терапии трансфузионными средами [80].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 4).**

## 3.6. Лечение пациентов с Ph+ ОЛЛ

**ИТ**

* **Рекомендуется** молодым взрослым пациентам (в возрасте <55 лет, либо кандидатам для выполнения алло-ТГСК) терапия иматинибом\*\* (600 мг/сут) в комбинации с ХТ на основе 4–5 препаратов (схему терапии см. в приложении А3.1) [50].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *обнаружение у ~30 % пациентов с ОЛЛ транслокации t(9;22) и, соответственно, химерного транскрипта BCR-ABL позволяет использовать в лечении этой формы ОЛЛ иматиниб\*\* – ИТК 1-го поколения, подавляющий активность тирозинкиназы BCR-ABL, позволяющий достичь в монорежиме гематологический ответ у 70 % пациентов, с частотой достижения ПР лишь в 19–20 % случаев. В связи с этим в настоящее время разрабатываются различные комбинированные схемы с использованием цитостатических препаратов, позволяющих достичь ПР у 90–95 % пациентов, а также улучшить качества ответа перед ТГСК.*

* **Рекомендуется** пациентам старше 55 лет, не являющимся кандидатами на выполнение ТГСК, терапия иматинибом\*\* с возможным добавлением к нему глюкокортикостероидов и/или ХТ [80].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** *терапевтические подходы к лечению пациентов старше 55 лет направлены в большей степени на снижение интенсивности терапии за счет применения в качестве базовой терапии иматиниба\*\* (в фиксированной дозе 800 мг/сутки) в комбинации с пероральным преднизолоном\*\* (в дозе 40 мг/м2 в сутки), а также с низкоинтенсивными режимами ХТ (винкристином\*\* и дексаметазоном\*\*).*

* **Рекомендуется** выполнять профилактику нейролейкемии всем пациентам согласно выбранному протоколу (см. приложение A3.1) [41].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *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.*

**Постиндукционная терапия**

* **Рекомендуется** выполнение алло-ТГСК от сиблинга или неродственного донора пациентам, которые имеют показания и относятся к группе высокого риска (см. раздел 3.2 «Прогностические факторы эффективности лечения») [48, 55].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** выполнение ауто-ТГСК при отсутствии HLA-идентичного донора у МОБ-негативных пациентов с последующей поддерживающей терапией ИТК [81].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Поддерживающая терапия**

* **Рекомендуется** всем пациентам с Ph+ ОЛЛ использование комбинации ИТК с пероральной ХТ [50].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Терапия Ph-позитивного ОЛЛ у пожилых пациентов**

* **Рекомендуется** всем пациентам с Ph-позитивным ОЛЛ старше 55 лет проведение ИТ иматинибом\*\* (в дозе 600–800 мг/сут) +/– стероидами +/– винкристином\*\* с последующей консолидационной терапией, режим которой включает иматиниб\*\* (600–800 мг/сут) +/– многокомпонентный режим консолидационной терапии в сниженной дозе и поддерживающей терапии (схему протокола см. в приложении А3.1) [50].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** пациентам старше 55 лет с Ph-позитивным ОЛЛ выполнять алло-ТГСК с немиелоаблятивными режимами кондиционирования после оценки рисков трансплантационной летальности и коморбидности [80].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** *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 пациентов и сопутствующих заболеваний в пожилом возрасте, а также неблагоприятными факторами прогноза, присущими пациентам данной возрастной группы. Пациенты с ОЛЛ пожилого возраста в настоящее время определяются как отдельная группа пациентов, требующая использования специфичных для данного возраста протоколов. В большинстве исследований для ОЛЛ в старшую возрастную группу включают пациентов в возрасте 55 лет и старше. При этом у пациентов старше 55 лет 30–50 % составляют Ph+ ОЛЛ.*

**Стратегии лечения в период после трансплантации**

* **Рекомендуется** использование иматиниба\*\* в качестве поддерживающей терапии после алло-ТГСК (приложение А3.1); кроме того, данная терапия рекомендуется при обнаружении транскриптов р190 или р210 при условии отсутствия мутаций, ассоциированных с резистентностью к иматинибу\*\* [82].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** переход на ИТК 2-го поколения при развитии резистентности к иматинибу\*\* (дазатиниб\*\*, #нилотиниб\*\*) (приложение А3.1) [82].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *выбор препарата должен быть основан на анализе мутационного статуса.*

**Мониторинг МОБ**

* **Рекомендуется** всем пациентам осуществление мониторинга транскрипта р190 или р210 посредством количественной ПЦР в реальном времени, которая должна комбинироваться со скринингом на предмет мутаций *BCR-ABL* домена тирозинкиназ в случае подозрения на резистентность [50].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Рецидив**

* **Рекомендуется** у пациентов с ОЛЛ с рецидивом заболевания использование дазатиниба\*\* и #нилотиниба\*\* при отсутствии мутаций, ассоциированных с резистентностью к ним, а также других ИТК в рамках КИ [50].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** *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 фермент 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. Имеются данные, что эти мутации могут возникать случайно в результате выраженной генетической нестабильности, что дает клеткам преимущество в росте в условиях селективного воздействия ИТК*.

*Дазатиниб\*\* является мультитаргетным ингибитором киназ BCR-ABL, SFK, киназы рецептора эфрина, PDGFR и Kit. Дазатиниб\*\* является более активным препаратом по сравнению с иматинибом\*\* 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 КИ II фазы была подтверждена эффективность дазатиниба\*\* при резистентности к иматинибу\*\* у пациентов с Ph+ ОЛЛ, а также у пациентов, не переносивших иматиниб\*\*. Дазатиниб\*\* хорошо переносится, однако часто осложняется гематологической токсичностью III–IV ст., 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\*\*, наиболее частой причиной которой является мутация T315I.*

*В настоящее время #нилотиниб\*\* и #бозутиниб\*\* могут рассматриваться в качестве альтернативы иматинибу\*\* и дазатинибу\*\*. В то же время до сих пор они формально для лечения ОЛЛ не зарегистрированы. Назначение того или иного ИТК должно быть осуществлено после определения мутационного статуса.*

## 3.7. Особые состояния при лечении острого лимфолейкоза

**Гиперлейкоцитозы**

* **Рекомендуется** всем пациентам проведение сеансов лейкоцитафереза при бессимптомном течении гиперлейкоцитоза при числе лейкоцитов >300 × 109/л, а также при наличии клинической картины лейкостазов при числе лейкоцитов >150 × 109/л [83].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** *число лейкоцитов в гемограмме >100 × 109/л в дебюте ОЛЛ наблюдается в 10–30 % случаев ОЛЛ и является, как и при других вариантах ОЛ, фактором неблагоприятного прогноза. Чаще гиперлейкоцитоз при ОЛЛ развивается в молодом возрасте, у мужчин, при Т-клеточном варианте (в 38 % случаев число лейкоцитов >100 × 109/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 значительно меньше, чем при* *остром миелоидном лейкозе (далее – 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 со стороны ЦНС (2–3 %), а также поражением легочной ткани с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (далее – ОРДС) (6 %) и почечной недостаточностью. Терапия данного состояния при ОЛЛ преимущественно направлена на предотвращение синдрома лизиса опухоли и ДВС-синдрома на фоне начала ХТ.* *Для этого применяются лейкоцитаферезы, однако эффективность их при ОЛЛ значимо ниже, чем при ОМЛ.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с момента диагностики ОЛЛ проведение терапии аллопуринолом\*\*, адекватная гидратационная терапия (до 3 л/м2), при необходимости – форсированный диурез с помощью инфузий и петлевых диуретиков с целью профилактики синдрома лизиса опухоли [84].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** всем пациентам при быстром снижении числа лейкоцитов на фоне предфазы преднизолоном\*\*, проведение сеансов плазмаферезов с целью удаления токсичных продуктов распада опухолевых клеток [83].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** всем пациентам профилактика синдрома массивного опухолевого распада [83].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** *кортикостероиды в 1-й день предфазы вводить 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 рекомендуется** всем пациентам с ОЛЛ циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом\*\* в связи с отсутствием показаний [1, 2].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

**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 ОЛ, 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 КИ, что также ограничивает возможность выработки единых подходов к ведению этих пациентов и оценке результатов их лечения. В рамках многоцентрового КИ (ALL-2009) (ClinicalTrials.gov: NCT01193933) было принято решение о включении в исследование женщин, которым диагноз ОЛЛ был установлен на различных сроках беременности.*

*Всего с 1990 по 2016 г. врачами российской исследовательской группы по лечению лейкозов были исследованы 28 беременных женщин с ОЛЛ. Распределение по иммунологическим вариантам ОЛЛ соответствует таковому в общей популяции пациентов с ОЛЛ: в 68 % случаев диагностирован В-ОЛЛ и в 32 % – Т-ОЛЛ. Была отмечена более высокая частота встречаемости факторов негативного прогноза у пациентов на фоне беременности. Так, MLL-лейкемия (t(4;11)) была выявлена практически в 10 раз чаще на фоне берменности в сравнении с общей популяцией обследованных пациентов с ОЛЛ (27,3 и 3,2 % соответственно). Также по совокупности факторов прогноза и ответа на предфазу преднизолоном\*\* практически все пациенты были отнесены к группе высокого риска. При проведении терапии по протоколу ОЛЛ-2009 у беременных женщин отмечено, что в сравнении с общей популяцией пациентов статистически значимых различий как в частоте инфекционных и токсических осложнений, так и в длительности интервалов в лечении по протоколу выявлено не было.*

*Проведение лечения ОЛЛ на фоне беременности осуществляется мультидисциплинарной командой врачей, включающей гематолога, акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, в стационаре, имеющем возможности оказания акушерской помощи родоразрешения в экстренных ситуациях [85, 86].*

* **Не рекомендуется** при установлении диагноза ОЛЛ во время беременности отсрочка начала лечения лейкоза [85, 86].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** при диагностике ОЛЛ в течение первого триместра беременности рассмотреть вопрос об искусственном прерывании беременности по медицинским показаниям [85, 86].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** *если женщина и ее семья настаивают на сохранении беременности, лечение может быть начато и в первом триметре беременности.*

* **Рекомендуется** при диагностике ОЛЛ на сроке беременности 13–34 недели (после завершения первого триместра беременности) начало проведения ХТ на фоне беременности при условии адекватного мониторинга и акушерской помощи[85, 86].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** при диагностике ОЛЛ после 36-й недели родоразрешение в ходе предфазы преднизолоном\*\* с последующим проведением ХТ [86].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** использование любых лекарственных веществ, в том числе цитостатических и антибактериальных препаратов во время беременности, руководствуясь соотношением «риск – польза» для матери и плода [85, 86]..

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

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

*При развитии угрожающих жизни осложнений (например, пневмоцистной пневмонии, ЦМВ-инфекции) использовать регламентированные препараты (например, ко-тримаксазол\*\*, ганцикловир\*\* и другие) допустимо.*

* **Рекомендуется** с учетом возможного тератогенного воздействия #метотрексата\*\* выполнение интратекальных введений цитостатических препаратов на фоне беременности без использования #метотрексата\*\*[85, 86].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** с учетом возможных коагулогических нарушений перенести введения аспарагиназы\*\* на этапы лечения после родоразрешения[86].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** в ходе ХТ на фоне беременности регулярное выполнение УЗИ и ультразвуковой допплерографии маточно-плацентарного кровотока 1 раз в 1–2 недели [85, 86].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** при Ph+ ОЛЛ на фоне беременности проведение терапии иматинибом\*\* в сочетании с глюкокортикоидами (приложение А3.1) [87].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** предпочитать метилпреднизолон\*\* и преднизолон\*\* дексаметазону\*\* ввиду возможности развития неблагоприятных неврологических последствий у плода в случае применения последнего [87].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **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 [85, 86].

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

* **Рекомендуется** выполнять родоразрешение путем кесарева сечения [85, 86].

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

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

* **Не рекомендуется** выполнять эпидуральную анестезию при тромбоцитопении <80 × 109/л и/или нейтропении <1 × 109/л при родоразрешении во избежание осложнений, связанных со спинномозговой пункцией[85, 86].

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

* **Рекомендуется** пациенткам при плановом преждевременном родоразрешении на сроке 24–35 недель проводить профилактику ОРДС плода дексаметазоном\*\* 8–12 мг/сутки 2 раза в день в течение недели до родов [85, 86].

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

* **Рекомендуется** пациенткам в послеродовом периоде проведение утеротонической терапии (окситоцином\*\*) и медикаментозное подавление лактации [86].

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

## 3.8. Рекомендации по лечению пациентов с лимфомой и лейкемией Беркитта

*Лечение лимфомы и лейкемии Беркитта проводится в кратчайшие сроки и в режиме оказания неотложной медицинской помощи [88].*

* **Рекомендуется** пациентам с лимфомой и лейкемией Беркитта экстренное купирование имеющихся хирургических осложнений (кишечная непроходимость, кровотечения, перфорация), коррекция электролитных нарушений, купирование инфекционных осложнений, болевого синдрома [88].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3)**.

* **Рекомендуется** пациентам при наличии острой почечной недостаточности ХТ должна быть начата на фоне ежедневных сеансов гемодиализа [89].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** пациентам с ЛБ в качестве основного метода лечения короткая импульсная высокоинтенсивная ХТ +/– ритуксимаб\*\* (см. приложение A3.1) [90].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2)**.

**Комментарии:** *при редко встречающихся локальных стадиях заболевания количество курсов ХТ редуцировано в соответствии с протоколами. К факторам плохого прогноза, требующим интенсификации терапии, относят: поражение КМ и ЦНС, повышение ЛДГ >2 верхних границ нормальных значений, поражение почек, костей (мультифокальные очаги), размер опухоли более 10 см.*

* **Рекомендуется** пациентам в 1-й линии лечения применение интенсивных протоколов ХТ: R-Hyper-CVAD, ЛБ-М-04+/-R, LMB 95, CODOXM/IVAC+/-R, R-NHL-BFM 90/95, B-НХЛ 2004 маб (схемы см. в приложении А3.1) [90].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2)**.

**Комментарии:** *основным правилом в терапии ЛБ является соблюдение принципа «доза – интервал», т. е. проведение курса в полных дозах с соблюдением межкурсового интервала. За исключением ситуаций развития жизнеугрожающих осложнений, не рекомендуется прерывать начатый курс ХТ. В исключительных случаях при наличии тяжелых инфекционных осложнений, с которыми не удалось справиться к окончанию межкурсового перерыва, возможно увеличение интервала между курсами.*

* **Не рекомендуется** проведение програмы R-CHOP пациентам с ЛБ вследствие ее неэффективности (!) [90].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2)**.

* **Рекомендуется** пациентам старше 55 лет без поражения ЦНС (не кандидатам для интенсивной ХТ) проведение лечения по протоколу R-DA-EPOCH (см. приложение А3.1) [90].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2)**.

* **Рекомендуется** всем пациентам с ЛБ устанавливать центральный венозный катетер для проведения ХТ и сопроводительной терапии [1, 2].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

* **Рекомендуется** пациентам при проведении первого курса терапии обязательную профилактику и лечение синдрома массивного цитолиза опухоли: аллопуринол\*\* 10 мг/кг/сут и инфузионная терапия 3 л/м2/сут с защелачиванием раствора натрия гидрокарбоната\*\* 40–80 ммоль/л под контролем диуреза и плановым назначением фуросемида\*\*, лабораторным контролем кислотно-основного состояния. При применении высоких доз метотрексата\*\* рекомендованы контроль его элиминации (определение концентрации в сыворотке!) и коррекция дозы фолината кальция\*\* ежедневно до нормализации показателей [90].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* Всем пациентам с массивным экстрамедуллярным опухолевым поражением (органов средостения, брюшной полости и др.) рекомендовано проведение профилактики тромботических осложнений под контролем коагулограммы согласно существующим протоколам профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (см. соответствующие клинические рекомендации) [91].

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

* **Рекомендуется** терапию ЛБ у пациентов, инфицированных ВИЧ, проводить по аналогичным протоколам на фоне постоянного приема антиретровирусной терапии [92].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Не рекомендуется** вводить ритуксимаб\*\* ВИЧ-инфицированным пациентам при количестве CD4-клеток менее 100/мкл [92].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *в связи с увеличением количества инфекционных осложнений и высоким риском смерти от них.*

* **Рекомендуется** все пациентам обязательная профилактика нейролейкемии путем интратекального введения 3 препаратов (цитарабин\*\* 30 мг, метотрексат\*\* 15 мг, дексаметазон\*\* 4 мг) 1 раз за курс в течение всего периода терапии [90].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** лечение нейролейкемии в соответствии со стандартными правилами: спинномозговые пункции с введением цитостатиков выполняют 3 раза в неделю до получения 3 нормальных анализов ликвора [90].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** *на последующих блоках ХТ (после санации ликвора) люмбальные пункции с интратекальным введением цитостатиков проводят дважды за курс.*

* **Рекомендуется** ауто-ТГСК, которая может являться вариантом терапии при рецидиве, отвечающем на лечение, или во второй ремиссии [93].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *большинство рецидивов ЛБ инкурабельны.*

* **Не рекомендуется** всем пациентам алло-ТГСК в связи с рисками, обусловленными выполнением трансплантации [94].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Не рекомендуется** всем пациентам проведение лучевой терапии в связи с неэффективностью и возможными осложнениями [90].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Не рекомендуется** всем пациентам проведение поддерживающей терапии в связи с неэффективностью и рисками, связанными с терапией [90].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств –2).**

## 3.9. Лимфобластные лимфомы

*Ранние публикации об использовании стандартных протоколов ХТ, предназначенных для лечения неходжкинских лимфом (далее – НХЛ), в частности CHOP подобных режимов, приводили к достижению крайне низкой частоты ПР (53–71 %) и выживаемости без признаков заболевания (23–53 %). С середины 70-х годов в лечении лимфобластных НХЛ у взрослых используют ОЛЛ-ориентированные программы ХТ.*

* **Рекомендуется** всем пациентам проведение диагностики ЛБЛ по стандартам, рекомендованным пациентам с лимфомами и лейкозами (см. раздел «Диагностика») [14, 15].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** биопсийный материал, используемый в настоящее время преимущественно для гистологического подтверждения диагноза, использовать для иммунофенотипирования с целью оценки субтипов ЛБЛ и для выполнения молекулярно-генетических исследований, что позволит разработать новые таргетные стратегии терапии [14, 15].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *иммунофенотипические характеристики**приблизительно 80 % ЛБЛ характеризуются экспрессией T-клеточных маркеров, в отличие от ОЛЛ, при котором >70 % относятся к B-клеточным. Среди всех ЛБЛ доминирует T-клеточный субтип. Иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток при Т-ЛБЛ позитивны по следующим маркерам: TdT, CD7 и цитоплазматическая CD3; вариабельны СD1a, CD2, CD4, СD5, CD8; может быть коэкспрессия CD4 и CD8, CD10 +/–; редко определяется коэкспрессия миеломаркеров CD13; 33; 117. В трети Т-ЛБЛ выявлены транслокации с участием генов Т-клеточных рецепторов (α, ß, γ, δ) и различных партнерских генов, включая MYC, TAL1, HOX11 и др.*

*Иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток при В-ЛБЛ позитивны: по ТdT (ядерная окраска), HLA-DR, CD19 и цитоплазматической (cyt)CD79a; CD20 и CD22 вариабельны. 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.*

* **Рекомендуется** всем пациентам комбинирование позитронно-эмиссионной томографии (далее – ПЭТ) с КТ при ЛБЛ для стадирования заболевания [95].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** *у многих пациентов с ЛБЛ, имеющих массивное поражение медиастинальных лимфоузлов исходно, после завершения ИТ при рентгенографии или 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 ПЭТ, вероятно, полезны при стадировании заболевания. Было показано, что позитивные результаты ПЭТ позволяют с высокой вероятностью прогнозировать резидуальное или рецидивное поражение при НХЛ* [95]*.*

* **Рекомендуется** лечение ЛБЛ по следующим протоколам ХТ: ОЛЛ-2009, Hyper-CVAD ± R, GRAALL-2003, PETHEMA ALL-96, GMALL-2003 (см. приложение А3.1) [14, 15, 65].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *поскольку режимы терапии, разработанные для НХЛ, не были успешными при ЛБЛ, представляется, что режимы терапии, используемые при лечении ОЛЛ, обеспечат более благоприятные результаты.*

* **Рекомендуются** обязательная профилактика и лечение поражения ЦНС, включающие интратекальное введение цитостатиков [14, 15, 65].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *от использования краниального облучения для профилактики ЦНС поражения в большинстве протоколов отказались, его применяют только пациентам с инициальным поражением ЦНС (краниальное облучение 12–18 Гр на линейном γ-ускорителе).*

* **Рекомендуется** всем пациентам лучевая терапия резидуальных опухолевых образований средостения [14, 15, 65].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *в большинстве случаев поражение медиастинальных лимфатических узлов при ЛБЛ характеризуется весьма хорошим ответом на первичную ХТ. Четкое определение резидуальной опухолевой массы средостения отсутствует; в качестве такового могут расцениваться остаточная опухоль размером >3 см, по данным КТ, и/или положительный результат ПЭТ. Лучевая терапия резидуальных опухолевых образований средостения, как представляется, является наилучшим вариантом терапии. Вопрос об оптимальной дозе в данном случае (24 или 36 Гр) остается открытым.*

* **Рекомендуется** считать ремиссию полной у всех пациентовпри лечении ЛБЛ из Т- и В-предшественников при наличии критериев (на 70-й день ИТ либо после индукции):

1. Отсутствие доказательства наличия остаточного образования (при массивном поражении могут оставаться резидуальные образования менее 3 см) или сокращение размеров опухоли более чем на 75 % от исходного.

2. Присутствие в КМ менее 5 % бластов при восстановлении показателей нормального кроветворения.

* 3. Отсутствие лимфобластов при исследовании ликвора на 29-й день протокола [14, 15, 65].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Лечение рецидива**

*Прогноз при рецидиве ЛБЛ крайне неблагоприятный. Рецидивы ЛБЛ развиваются, как правило, в первые 2 года после достижения ремиссии и чаще бывают локальными. Терапия рецидива определяется характеристиками рецидива (локализация и сроки развития) и тактикой лечения 1-го острого периода. Используют протоколы лечения рецидивов ОЛЛ, высокодозную терапию, препараты, не применявшиеся в 1-м остром периоде (курсы ICE, препараты неларабин\*\*, #гемцитабин\*\* и др. – см. приложение А3.1); при достижении второй ремиссии рекомендуется алло-ТГСК. Эффективность терапии рецидивов Т-клеточных ЛБЛ остается крайне низкой, В-ЛБЛ – несколько лучше.*

* **Рекомендуется** алло-ТГСК при рецидивах и рефрактерном течении после достижения ответа на ХТ [14, 15, 65].

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

**Комментарии:** *опыт выполнения алло-ТГСК при ЛБЛ в первой ПР ограничен [14].*

## 3.10. Рецидивы Ph– ОЛЛ

*Рецидив лейкемии у взрослых пациентов с Ph- ОЛЛ остается неразрешенной терапевтической проблемой. Результаты лечения данной фазы заболевания невелики, и рецидив ОЛЛ до настоящего времени расценивается как обычно инкурабельное патологическое состояние. Хотя у ряда пациентов возможно достижение второй полной ремиссии (далее – ПР2), частота ПР2 остается низкой, а медиана выживаемости после рецидива – короткой. Представляется общепринятым, что пациенты, у которых отмечается рецидив заболевания, не могут быть излечены только путем ХТ. Единственным вариантом радикального лечения является алло-ТГСК. В целом это требует достижения относительно стойкой ПР2 на фоне терапии спасения, которая должна ассоциироваться с минимальной токсичностью. В этом контексте рецидивы, развившиеся после алло-ТГСК, являются еще более значительной терапевтической проблемой. Вследствие неблагоприятных общих исходов у этих пациентов сохраняется значительная потребность в разработке и исследовании новых лекарственных средств. Возможным вариантом лечения данной группы пациентов является включение в протоколы КИ, в том числе новых препаратов. Таким образом, одним из основных клинических решений у пациентов с рецидивным Ph- ОЛЛ является выбор между стандартной ХТ спасения и экспериментальной терапией, за которыми должна следовать алло-ТГСК во всех случаях, когда это возможно; лечение данных пациентов производится в рамках КИ.*

* **Рекомендуется** всем пациентам при позднем рецидиве (более 6 месяцев от окончания поддерживающей терапии) использовать стандартную терапию В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ 1-й линии (см. приложение А3.1) [96, 97].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** всем пациентам при раннем рецидиве В-ОЛЛ использование экспериментальных комбинаций в рамках КИ. В качестве возможных ХТ комбинаций **рекомендуется** использовать программы FLAGIda или Hyper-CVAD. Также показано использование #бортезомиба как в монотерапии, так и в комбинации с митоксантроном\*\*, дексаметазоном\*\* и аспарагиназой\*\* (см. приложение А3.1) [98].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** в лечении рецидивов предпочтительное использование митоксантрона\*\* вместо антрациклиновых антибиотиков даунорубицина\*\*, доксорубицина\*\* или #идарубицина\*\* (приложение А3.1) [99].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** предпочтительное использование дексаметазона\*\* вместо преднизолона\*\* в связи с большей эффективностью [99].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** всем пациентам, у которых достигнута ПР2, рассмотрение возможности выполнения им HLA-совместимой алло-ТГСК [55].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** всем пациентам с ранним рецидивом или персистенцией МОБ при В-клеточных ОЛЛ после окончания консолидации применение блинатумомаба\*\* в монотерапии или в сочетании с ИТК в связи с эффективностью (приложение А3.1) [100].

**Уровень убедительности рекомендаций – A (уровень достоверности доказательств – 1).**

* **Рекомендуется** всем пациентам с ранним рецидивом или персистенцией МОБ при Т-клеточных ОЛЛ применение неларабина\*\* в сочетании с циклофосфамидом\*\* и #этопозидом\*\* (см. приложение А3.1) [101, 102]. В качестве возможных ХТ комбинаций **рекомендуется** использовать программы FLAGIda.

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** пациентам с рецидивом или персистенцией МОБ при Т-клеточных ОЛЛ (в том числе с коэкспрессией миелоидных маркеров) применение #венетоклакса в сочетании с #децитабином или в других комбинациях (см. приложение А3.1) [103, 104].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

## 3.11. Трансплантация **гемопоэтических стволовых** клеток

Аллогенная ТГСК

*Показания к выполнению алло-ТГСК определяются в зависимости от конкретного, выбранного гематологическим центром протокола лечения (ОЛЛ-2009, GMALL, GRAALL, MB2008, Hyper-CVAD) (см. приложение А3.1 и А3.3) [55, 56, 62, 64, 65].*

* **Рекомендуется** пациентамна протоколе ОЛЛ-2009 (см. приложение А3.1) алло-ТГСК от совместимого родственного или неродственного донора выполнять у пациентовс 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 [65, 82].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** рассматривать возможность выполнения алло-ТГСК у пациентов в возрасте старше 55 лет из группы очень высокого риска (см. раздел 3.2 «Прогностические факторы эффективности лечения») при наличии полностью HLA-совместимого донора и только при отсутствии значимой коморбидности, чтобы риск трансплантационной летальности не превышал риски развития рецидива [55, 66, 67].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** выполнение алло-ТГСК у пациентов с персистенцией МОБ, но для этого необходимо выполнять весь объем ХТ и мониторинг МОБ в предусмотренные временные точки согласно выбранному протоколу [55, 66, 67].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** всем пациентам выполнение алло-ТГСК от родственного донора в первой ПР при неадекватном выполнении любого из протоколов программной терапии в связи с высоким риском рецидива [1, 2].

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

* **Рекомендуется** рассматривать возможность выполнения алло-ТГСК у пациентов во второй и более поздних ремиссиях заболевания с целью улучшения долгосрочных результатов терапии [96–100].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *алло-ТГСК в развернутом рецидиве заболевания и при рефрактерности к ХТ воздействию не рекомендуется.*

* **Рекомендуется** выполнять трансплантацию от альтернативного донора (гаплоидентичного, трансплантация пуповинной крови в рамках КИ) при отсутствии HLA-идентичного донора [96–98].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** у всех пациентов при оценке возможности проведения алло-ТГСК учитывать факторы риска, связанные с алло-ТГСК [96–98].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

Ауто-**ТГСК**

* **Рекомендуется** выполнение ауто-ТГСК у пациентов с Ph+ ОЛЛ (в случае невозможностми выполнения алло-ТГСК) при отсутствии минимальной резидуальной болезни с проведением поддерживающей терапии ИТК после трансплантации [82].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **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 [65].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

## 3.12. Сопроводительная терапия

**Общие мероприятия**

*Протоколы лечения ОЛЛ предусматривают проведение интенсивной индукционной и консолидационной ХТ. 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 пациенты с ОЛЛ нуждаются в тщательном мониторинге, а также в проведении соответствующей профилактической и поддерживающей терапии.*

* **Рекомендуется** всем пациентам осуществлять клинический мониторинг на фоне терапии [1, 2, 4, 5]:

• ОАК (клинический) развернутый с лейкоформулой (каждые 2 дня до восстановления количества нейтрофилов > 1,0 × 109/л).

• Анализ крови биохимический общетерапевтический (общий билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфотаза, мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, калий, натрий, хлор) минимум 1 раз в неделю.

* Коагулограмма (АЧТВ, протромбиновый индекс и фибриноген) (1 раз в неделю; чаще − на фоне терапии аспарагиназой\*\*).
* Общий (клинический) анализ мочи (1 раз в неделю).
* Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность; микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены; микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого из полости рта; исследование микробиоценоза кишечника (дисбактериоз) для назначения превентивной терапии при наличии инфекционных осложнений (до начала ХТ).

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

**Комментарии*:*** *при необходимости проводятся также и другие лабораторные и инструментальные исследования. В случае развития любых нежелательных явлений в кратчайшие сроки необходимо проведение адекватной терапии [1, 2, 4, 5].*

**Aнтиэметическая профилактика и терапия**

* **Рекомендуется** всем пациентам проводить антиэмитическую терапию с целью полной профилактики тошноты и рвоты у пациентов, получающих ХТ [105].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *с антиэмитической целью применяются антагонисты рецепторов серотонина и кортикостероиды. Эти препараты рекомендуются для применения в комбинации при использовании режимов ХТ, характеризующихся умеренной и высокой эметогенностью. В отдельных ситуациях, в частности при проведении высокодозной комбинированной ХТ, выбор антиэметика должен определяться наиболее эметогенным компонентом (см. приложение А3.4)* [105].

**Трансфузионная терапия**

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

**Трансфузии эритроцитной и тромбоцитарной массы**

* **Рекомендуется** осуществлять трансфузии эритроцитной массы пациентам для поддержания концентрации гемоглобина на уровне ≥8 г/дл. При снижении концентрации гемоглобина до этих значений обычно производят переливание эритроцитной массы [106].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* 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 [106].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуются** профилактические трансфузии тромбоконцентратов осуществлять при снижении количества тромбоцитов <10 × 109 /л. Выполнение трансфузий тромбоконцентратов рекомендуется выполнять при более высоких значениях количества тромбоцитов (20 × 109 /л) в случае повышения температуры тела >38 °C. Трансфузии тромбоцконцентратов необходимы при развитии клинически значимых кровотечений либо перед выполнением инвазивных интервенционных вмешательств [107].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** облучение эритроцитной массы и тромбоконцентратов с целью профилактики реакции «трансфузат против хозяина» [1, 2].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Профилактика геморрагических и тромботических осложнений**

* **Рекомендуется** пациентам на фоне терапии аспарагиназой\*\* контролировать параметры свертывания крови с целью начала заместительной терапии при их дефиците (например, режим дозирования антитромбина\*\* с профилактической целью: 50 МЕ/кг массы тела в течение 7–10 последовательных дней со дня начала терапии аспарагиназой\*\* (подкожно, в дозе 6000 МЕ/м2, в течение 7 дней) [23].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** *ерапия глюкокортикостероидами, антрациклинами и особенно аспарагиназой\*\* может приводить к тяжелому приобретенному дефициту белков класса серпинов (ингибиторов серинсодержащих протеаз), преимущественно антитромбинов и альфа-1-антитрипсина. Распространенность этих осложнений от 2,1–15 %.*

*Aнтитромбин представляет собой основной физиологический ингибитор тромбина и факторов свертывания IXa, Xa, XIa. Он также является антагонистом фактора свертывания VII, ускоряя диссоциацию комплексов, образованных фактором VIla и тканевым фактором. Aнтитромбин образует необратимые связи с активными ферментами, лишая их протеолитической активности. Кроме того, при использовании аспарагиназы\*\* сообщалось об изменении конформации молекулы антитромбина, что приводило к утрате стабильности и в результате к образованию агрегатов белка, накапливавшихся в цистернах эндоплазматического ретикулума. Таким образом, пациенты, которым вводят аспарагиназу\*\*, характеризуются повышенным риском тромбозов. Хотя снижение концентрации антитромбина часто сопровождается гипофибриногенемией, было показано, что низкая концентрация фибриногена предрасполагает в большей степени к тромбозам, нежели к кровотечениям.*

* При возникновении тромботических осложнений пациенту **рекомендуется** проводить антикоагулянтную терапию согласно существующим протоколам лечения венозных тромбоэмболических осложнений (см. соответствующие клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений [1, 2, 4, 5, 91].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

* При массивных экстрамедуллярных очагах поражения (чаще всего орагнов средостения при ОЛЛ/ЛБЛ), тромботических осложнениях на фоне терапии или наличии тромбозов в анамнезе **рекомендуется** проводить профилактику прямыми или непрямыми антикоагулянтами согласно существующим протоколам профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (см. соответствующие клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений) [1, 2, 4, 5, 91].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Заместительная терапия иммуноглобулинами**

* **Рекомендуется** пациентам введение иммуноглобулинов при доказанной генерализованной вирусной инфекции (вирусами группы герпеса, цитомегаловирусом (далее – ЦМВ)), а также при снижении показателей нормальных иммуноглобулинов ниже нормальных значений [108].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *у пациентов с ОЛЛ часто определяется гипогаммаглобулинемия, но до настоящего времени не было получено доказательств эффективности профилактических инфузий иммуноглобулинов. Пациентам на фоне терапии блинатумумабом\*\* или ритуксимабом\*\* необходимо контролировать содержание иммуноглобулинов 1 раз в 2–4 недели, в зависимости от клинической ситуации, и, при необходимости, выполнять заместительную терапию иммуноглобулинами* [1, 2]*.*

**Иная сопроводительная терапия**

**Факторы роста**

* Российские эксперты **не рекомендуют** применять пациентам препараты гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ\*\*) ни на одном этапе лечения ОЛЛ. Исключение составляют ЛБ без поражения КМ, при которых возможно использовать Г-КСФ\*\* с целью выполнения тайминга протокола [1, 2].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *в большинстве европейских национальных протоколов Г-КСФ используется с профилактической целью в процессе индукции и консолидации ремиссии.*

**Подавление менструации и сохранение фертильности**

* У всех женщин в пременопаузе **рекомендуется** подавление менструаций с целью минимизации рисков кровотечения на фоне тромбоцитопении [11].

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).**

* **Рекомендуется** информировать всех пациентов о риске бесплодия после проведения терапии и потенциальных методах сохранения фертильности [1, 2, 4, 5].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

* **Рекомендуется** информировать всех пациентов о необходимости использования эффективных методов контрацепции в течение минимум одного года после завершения терапии [1, 2, 4, 5].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Обезболивающая терапия**

* При возникновении острого или хронического болевого синдрома пациенту **рекомендуется** проводить обезболивающую терапию согласно существующим протоколам обезболивания (см. соответствующие клинические рекомендации по хронической боли, клинические рекомендации по анестезиологии), в том числе, по показаниям, с применением наркотических и психотропных лекарственных препаратов [1, 2, 4, 5].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

*Следует учесть, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.*

# 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

*Специальных методов реабилитации при ОЛЛ не существует.*

* **Рекомендуется** пациентам проведение реабилитации при возникновении осложнений после завершения программы терапии ОЛЛ в рамках соответствующих нозологий [109, 110].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *после окончания лечения рекомендуется вести здоровый образ жизни, исключить инсоляцию и физиотерапевтические процедуры.*

# 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

*Профилактики возникновения ОЛЛ не существует.*

* **Рекомендуется** после окончания программы терапии ОЛЛ выполнять исследование ОАК каждый месяц в течение первых 2 лет и затем 1 раз в 2–3 месяца до 5 лет от начала лечения с целью раннего выявления рецидива заболевания [1, 2, 4, 5].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

* **Рекомендуется** после окончания программы терапии ОЛЛ в течение первого года выполнять пункции КМ 1 раз в 3 мес, далее – 1 раз в 6 мес в течение 2-го года, далее – 1 раз в год до 5 лет наблюдения с целью динамического наблюдения [1, 2, 4, 5].

**Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии*:*** внеплановое исследование КМ показано при выявлении любых изменений гемограммы. *Большинство рецидивов происходят в течение 1–5 лет после окончания терапии.*

# 6. Организация медицинской помощи

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

– в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

– в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «гематология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;

– на основе настоящих клинических рекомендаций;

– с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-гематологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной гематологической/онкологической помощи либо в первичном гематологическом/онкологическом кабинете, первичном гематологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При выявлении у пациента ОЛЛ или подозрении на него врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной гематологической/онкологической помощи либо в первичный гематологический кабинет, первичное гематологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Врач-гематолог амбулаторного или стационарного звена гематологической помощи организует выполнение диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность и стадию заболевания.

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

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

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-гематологами в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ОЛЛ, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение гематологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с ОЛЛ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается врачами-гематологами с привлечением при необходимости других врачей-специалистов, при необходимости с проведением консилиума. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания к госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «гематология» определяются врачом-гематологом/консилиумом врачей с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

**Показания для плановой госпитализации:**

1. Подозрение/установление диагноза ОЛ.

2. Диагностика рецидива ОЛЛ.

3. Проведение очередного курса ХТ в условиях круглосуточного либо дневного стационара.

4. Проведение запланированной ТГСК.

5. Выполнение плановых хирургических вмешательств.

6. Выполнение плановых экстракорпоральных методов очищения крови и заместительной почечной терапии.

7. Проведение заместительной гемокомпонентной терапии.

**Показания для экстренной госпитализации:**

Неотложные состояния у пациентов с ОЛЛ и при подозрении на ОЛ:

– лейкоцитоз более 100 ×109/л

– фебрильная лихорадка и инфекционные осложнения на фоне нейтропении после курса ХТ;

– геморрагический синдром;

– тромботические осложнения;

– необходимость проведения экстренной заместительной гемокомпонентной терапии;

– другие системные нарушения, обусловленные течением основного заболевания или развившиеся вследствие проведенного лечения.

**Показания к выписке пациента из стационара:**

1. Восстановление показателей периферической крови (лейкоциты более 1 × 109/л, гранулоциты более 0,5 × 109/л, тромбоциты более 50 × 109/л, гемоглобин более 80 г/л) после очередного курса ХТ.

2. Нормотермия в течение 3–5 сут и отсутствие неконтролируемых инфекционных осложнений в послекурсовом периоде.

3. Купирование геморрагических осложнений.

4. Купирование тромботических осложнений.

5. Купирование системных нарушений, обусловленных течением основного заболевания или развившихся вследствие проведенного лечения.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами – специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

**Полноценное соблюдение протоколов лечения (режима терапии)**

*Способность 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 ХТ воздействие остается фундаментом успешного лечения. К сожалению, неадекватность выполнения протоколов лечения до сих является одной из основных причин значительно меньшей эффективности лечения пациентов с ОЛ во многих гематологических центрах.*

**Таргетная терапия**

Прогресс в изучении молекулярного патогенеза ОЛЛ привел к разработке новых таргетных препаратов, т. е. молекул, механизм действия которых связан с влиянием на белки, функция которых изменяется в результате мутации или транслокации. Например, генетические изменения приводят к мутациям в генах, активирующих каскады трансдукции сигнала (например, IKZF1, JAK, PDGFRB, FLT3, KIT, RAS), слиянию генов или мутациям, приводящим к повышению или угнетению транскрипционной активности (например, BCR-ABL, CEBPA), или к нарушению функции генов, вовлеченных в передачу сигнала (например, NUP98). Хотя для некоторых препаратов, действующих на молекулярном уровне, и была продемонстрирована эффективность при ОЛЛ, уже на стадии КИ было понятно, что большинство из них необходимо использовать в сочетании со стандартными цитостатическими препаратами [11, 28–33, 111].

8. Критерии оценки качества медицинской помощи

**Таблица 1.** Критерии оценки качества медицинской помощи

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Критерии качества** | **УУР** | **УДД** |
| 1 | Выполнен ОАК с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа тромбоцитов | С | 5 |
| 2 | Выполнено цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стернального пунктата | С | 5 |
| 3 | Выполнено цитохимическое исследование микропрепарата КМ (бластных клеток КМ) | В | 2 |
| 4 | Выполнено стандартное цитогенетическое исследование (кариотип) аспирата КМ (в том числе выполнено исследование для детекции транслокации t(9;22) и t(4;11)) | А | 1 |
| 5 | Выполнено иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в КМ | B | 2 |
| 6 | Выполнена КТ головного мозга, органов грудной клетки и брюшной полости | B | 2 |
| 7 | Выполнена спинномозговая пункция с цитологическим исследованием ликвора (микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере) | В | 2 |
| 8 | Пациенту во время первой диагностической спинномозговой пункции выполнено интратекальное введение химиопрепаратов | B | 2 |
| 9 | Взрослому пациенту с Ph-негативным ОЛЛ проведена ИТ, согласно одному из двух принципов химиотерапевтического воздействия: 1) импульсное, высокодозное с последующей постоянной поддерживающей терапией (программа Hyper-CVAD); 2) более традиционное (стандартное) – 8–9-недельная непрерывная индукция с последующими неоднократными высокодозными миелоаблятивными курсами и в последующем – поддерживающим лечением | B | 2 |
| 10 | Выполнен выбранный для данного пациента протокол с неукоснительным соблюдением временного регламента | С | 5 |
| 11 | Пациенту, независимо от применяемого протокола (кроме терапии зрелого варианта В-ОЛЛ), выполнено поддерживающее лечение, состоящее: из ежедневного приема меркаптопурина\*\*, метотрексата\*\* (дозировка согласно протоколу) – 1 раз в неделю, пульсов глюкокортикостероидных гормонов и винкристина\*\* – 1 раз в месяц | B | 2 |
| 12 | Пациенту с ОЛЛ/ЛБЛ из группы высокого риска либо пациенту с ОЛЛ/ЛБЛ при рецидиве заболевания, а также их сиблингам выполнено определение HLA-антигенов с целью поиска потенциального донора КМ | С | 5 |
| 13 | Пациенту на этапах индукции и консолидации перед началом каждого последующего этапа либо 1 раз в 2 месяца выполнено контрольное исследование КМ (получение цитологического препарата КМ путем пункции (стернальная пункция) и цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стернального пунктата) | С | 5 |
| 14 | Пациенту на фоне поддерживающей терапии 1 раз в 3 месяца в течение 2 лет и в дальнейшем, после снятия с лечения, каждые полгода до 3 лет наблюдения выполнено контрольное исследование КМ (получение цитологического препарата КМ путем пункции (стернальная пункция) и цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стернального пунктата) | С | 5 |
| 15 | Пациенту с поздним рецидивом ОЛЛ/ЛБЛ назначена стандартная терапия ОЛЛ 1-й линии | С | 5 |

# Список литературы

1. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. 1056 с.

2. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы. Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2007. P. 409–502.

3. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, S.A. Pileri, H.T.J. Stein Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC), 2017. 585 p.

4. Brown P.A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. 2019. 115 p.

5. Gökbuget N. et al. Recommendations of the European Working Group for Adult ALL (EWALL). Boston: UNI-MED Verlag AG, 2011. 204 p.

6. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(1):5–15.

7. Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей. Вместе против рака 2006;1–2:50–63.

8. Ахмерзаева З.Х. и др. Эпидемиологическое исследование острых лейкозов в отдельных регионах Российской Федерации. Гематология и трансфузиология 2014;59(S1):13–4.

9. Burmeister T. et al. Patients’ age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: A retrospective analysis from the GMALL study group. Blood 2008;112(3):918–9.

10. Burkitt D.P. The discovery of Burkitt’s lymphoma. Cancer 1983;51(10):1777–86.

11. Rowe J.M. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2010;150(4):389–405.

12. Hoelzer D. et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 1988;71(1):123–31.

13. Lazarus H.M. et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood 2006;108(2):465–72.

14. Bassan R., Maino E., Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. Eur J Haematol 2016;96(5):447–60.

15. Cortelazzo S. et al. Lymphoblastic lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol 2017;113:304–17.

16. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649–55.

17. Roila F. et al. Intra and interobserver variability in cancer patients’ performance status assessed according to Karnofsky and ECOG scales. Ann Oncol Oxford University Press (OUP) 1991;2(6):437–9.

18. Kornberg A., Polliack A. Serum lactic dehydrogenase (LDH) levels in acute leukemia: marked elevations in lymphoblastic leukemia. Blood 1980;56(3):351-5.

19. Olgar S. et al. Electrolyte abnormalities at diagnosis of acute lymphocytic leukemia may be a clue for renal damage in long-term period. J Pediatr Hematol Oncol 2005;27(4):202–6.

20. Ku G.H. et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: Incidence, risk factors, and effect on survival. Blood 2009;113(17):3911–7.

21. Nur S. et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukaemias at first diagnosis. Eur J Haematol 1995;55(2):78–82.

22. Törnebohm E. et al. Bleeding complications and coagulopathy in acute leukaemia. Leuk Res 1992;16(10):1041–8.

23. Priest J.R. et al. The effect of L-asparaginase on antithrombin, plasminogen, and plasma coagulation during therapy for acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 1982;100(6):990–5.

24. Coiffier B. et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review. Journal of Clinical Oncology 2008;26(16):2767–78.

25. Ratner L. et al. Adverse prognostic influence of hepatitis B virus infection in acute lymphoblastic leukemia. Cancer 1986;58(5):1096–1100.

26. Freeman A.J. et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2001;34(4;1):809–16.

27. Ribas A. et al. How important is hepatitis C virus (HCV)-infection in persons with acute leukemia? Leuk Res 1997;21(8):785–8.

28. Охмат В.А. et al. Инфекционные осложнения у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009. Онкогематология 2017;12(3):31–40.

29. Leahy M.F., Mukhtar S.A. From blood transfusion to patient blood management: a new paradigm for patient care and cost assessment of blood transfusion practice. Intern Med J 2012;42(3):332–8.

30. Scraffe J.H. et al. Relationship between the pretreatment proliferative activity of marrow blast cells and prognosis of acute lymphoblastic leukaemia of childhood. Br J Cancer 1980;41:764–71.

31. Thomas X. et al. Bone marrow biopsy in adult acute lymphoblastic leukemia: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors. Leuk Res 2002;26(10):909–18.

32. Kröber S.M. et al. Acute lymphoblastic leukaemia: Correlation between morphological/immunohistochemical and molecular biological findings in bone marrow biopsy specimens. J Clin Pathol – Mol Pathol 2000;53(2):83–7.

33. Olsen R.J. et al. Acute leukemia immunohistochemistry: a systematic diagnostic approach. Arch Pathol Lab Med 2008;132(3):462–75.

34. Bene M.C. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia 1995;9(10):1783–6.

35. McKenna R.W. et al. Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) in 662 consecutive bone marrow specimens by 4-color flow cytometry. Blood 2001;98(8):2498–2507.

36. Moorman A.V. et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood 2007;109(8):3189–97.

37. Moorman A.V. et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood 2010;115(2):206–14.

38. Yilmaz M. et al. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Current Treatments and Future Perspectives. Clinical Advances in Hematology & Oncology 2018;16:216–223.

39. Angi M. et al. The t(8;14)(q24.1;q32) and its variant translocations: A study of 34 cases. Hematol Oncol Stem Cell Ther. King Faisal Specialist Hospital and Research Centre. 2017;10(3):126–34.

40. Szczepański T. et al. Comparative analysis of Ig and TCR gene rearrangements at diagnosis and at relapse of childhood precursor-B-ALL provides improved strategies for selection of stable PCR targets for monitoring of minimal residual disease. Blood 2002;99(7):2315–23.

41. Thomas X., Le Q.-H. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia. Hematology 2008;13(5):293–302.

42. Aguirre-Guillén W.A. et al. Omics techniques and biobanks to find new biomarkers for the early detection of acute lymphoblastic leukemia in middle-income countries: a perspective from Mexico. Boletin Medico del Hospital Infantil de Mexico 2017;74(3):227–232.

43. Herrmann J. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology. Mayo Clin Proc 2014;89(9):1287–1306.

44. Roberts A.S. et al. Extramedullary haematopoiesis: radiological imaging features. Clinical Radiology 2016;71(9):807–14.

45. Soylu A.R. et al. Overt gastrointestinal bleeding in haematologic neoplasms. Dig Liver Dis 2005;37(12):917–22.

46. Hummel M. et al. Diagnostic yield of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in febrile patients with hematologic malignancies and pulmonary infiltrates. Ann Hematol 2008;87(4):291–7.

47. Khaled S.K., Thomas S.H., Forman S.J. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults. Current Opinion in Oncology 2012;24(2):182–90.

48. Ribera J.M. Allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: When and how. Haematologica 2011;96(8):1083–6.

49. Woitek R. et al. Radiological staging in pregnant patients with cancer. ESMO Open 2016;1(1):e000017.

50. El Fakih R. et al. Current paradigms in the management of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults. Am J Hematol 2018;93(2):286–95.

51. Van Dongen J.J.M. et al. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: Need for sensitive, fast, and standardized technologies. Blood. 2015;125(26):3996–4009.

52. van der Velden V.H.J. et al. Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: Guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. Leukemia 2007;21(4):604–11.

53. Borowitz M.J. et al. Minimal residual disease detection in childhood precursor-B-cell acute lymphoblastic leukemia: relation to other risk factors. A Children’s Oncology Group study. Leukemia 2003;17(8):1566–72.

54. Eckert C. et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia-Long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. Eur J Cancer 2013;49(6):1346–55.

55. Gökbuget N. et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood 2012;120(9):1868–76.

56. Kantarjian H. et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. Cancer 2004;101(12):2788–801.

57. Larson R.A. et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with ALL. Blood 1995;85(8):2025–37.

58. Scavino H.F., George J.N., Sears D.A. Remission induction in adult acute lymphocytic leukemia. Use of vincristine and prednisone alone. Cancer 1976;38(2):672–7.

59. Gottlieb A.J. et al. Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized trial by cancer and leukemia group B. Blood 1984;64(1):267–74.

60. Nagura E. et al. Nation-wide randomized comparative study of doxorubicin, vincristine and prednisolone combination therapy with and without L-asparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer Chemother. Pharmacol 1994;33(5):359–65.

61. Thomas D.A. et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2006;106(7):1569–80.

62. Goldstone A.H. et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: Final results of the International ALL Trial (MRC UKALLXII/ECOG E2993). Blood 2008;111(4):1827–33.

63. Hoelzer D. et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: Report of a large prospective multicenter trial. Blood 2014;124(26):3870–9.

64. Ribera J.M. et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the programa Español de tratamiento en hematología pediatric-based protocol ALL-96. J Clin Oncol 2008;26(11):1843–9.

65. Паровичникова Е.Н. et al. Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска при использовании протокола ОЛЛ-2009. Терапевтический архив 2016;88(7):15–24.

66. Beldjord K. et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Blood 2014;123(24):3739–49.

67. Bassan R. et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood 2009;113(18);4153–62.

68. Ribera J.M. et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: Final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. J Clin Oncol 2014;32(15):1595–1604.

69. Flohr T. et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2008;22(4):771–82.

70. Пшонкин А.В. et al. Лечение острого лимфобластного лейкоза у подростков и молодых взрослых: опыт Москва–Берлин. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2016;3(1):35–43.

71. Hoelzer D. et al. Acute lymphoblastic leukemia. Hematol Am Soc Hematol Educ Progr., 2002. P. 162–192.

72. Kantarjian H.M. et al. Results of Treatment With Hyper-CVAD, a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol 2000;18(3):547.

73. Huguet F. et al. Pediatric-inspired therapy in adults with philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: The GRAALL-2003 study. J Clin Oncol 2009;27(6):911–8.

74. Inaba H., Pui C.-H. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukemia: comparison of prednisone and dexamethasone. Lancet Oncol 2012;11(11):1096–106.

75. Галстян Г.М. и др. Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой. Клиническая онкогематология 2018;11(1):89–99.

76. Martin G.A. et al. Pneumocystis Jiroveci Pneunomia Prophylaxis during Maintenance Therapy with Hyper-CVAD Regimens for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood 2017;130(Suppl 1):1295.

77. Gajjar A. et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2000;96(10):3381–4.

78. Schmiegelow K. et al. Mercaptopurine/Methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical facts and fiction. J Pediatr Hematol Oncol 2014;36(7):503–17.

79. Juliusson G., Karlsson K., Hallböök H. Population-based analyses in adult acute lymphoblastic leukemia. Blood 2010;116(6):1011.

80. Sawalha Y., Advani A.S. Management of older adults with acute lymphoblastic leukemia: challenges & current approaches. Int J Hematol Oncol 2018;7(1):IJH02.

81. Aldoss I., Pullarkat V. Indications for allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with Philadelphia-chromosome negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: all about MRD? Bone Marrow Transplant 2019;54(1):3–5.

82. Гаврилина О.А. и др. Результаты ретроспективного многоцентрового исследования терапии Ph-позитивных острых лимфобластных лейкозов по протоколам российской исследовательской группы. Гематология и трансфузиология 2017;62(4):172–80.

83. Blackburn L.M. et al. Leukostasis: Management to prevent crisis in acute leukemia. Clin J Oncol Nurs 2017;21(6):267–71.

84. Jones D.P. et al. Renal dysfunction and hyperuricemia at presentation and relapse of acute lymphoblastic leukemia. Med Pediatr Oncol 1990;18(4):283–6.

85. Ali R. et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated with acute leukemia: a single institutional experience with 10 pregnancies at 16 years. Leuk Res 2003;27(5):381–5.

86. Троицкая В.В. и др. Лечение острых лимфобластных лейкозов у беременных по протоколу ОЛЛ-2009. Гематология и трансфузиология 2018;63(3):209–30.

87. Mainor C.B. et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in pregnancy. J Oncol Pharm Pract 2016; 22(2):374–7.

88. Kane E. et al. Emergency admission and survival from aggressive non-Hodgkin lymphoma: A report from the UK’s population-based Haematological Malignancy Research Network. Eur J Cancer 2017;78:53–60.

89. Senbanjo I.O. Tumor lysis and acute renal failure in Burkitt’s lymphoma: A review on pathophysiology and management. Indian Journal of Nephrology 2009;19(3):83–6.

90. Oosten L.E.M. et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. Ann Hematol 2018;97(2):255–66.

91. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Флебология 2015;4(2);3–52.

92. Hernández-Ramírez R.U. et al. Association of immunosuppression and HIV viraemia with non-Hodgkin lymphoma risk overall and by subtype in people living with HIV in Canada and the USA: a multicentre cohort study. Lancet HIV 2019;6(4):240–9.

93. Sweetenham J.W. et al. Adult Burkitt’s and Burkitt-like non-Hodgkin’s lymphoma – Outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first remission or at relapse: Results from the European group for blood and marrow transplantation. J Clin Oncol 1996;14(9):2465–72.

94. Doocey R.T. et al. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2005;131(2):223–30.

95. Kaya Z. et al. Utility of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in children with relapsed/refractory leukemia. Pediatr Hematol Oncol 2018;35(7–8):393–406.

96. Fielding A.K. et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood 2007;109(3):944–50.

97. Oriol A. et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. Haematologica 2010;95(4):589–96.

98. Zhao J. et al. Treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia with bortezomib-based chemotherapy. Int J Gen Med 2015;8:211–4.

99. Pogorzala M. et al. Drug-resistance Profile in Multiple-relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Anticancer Res 2015;35(10):5667–70.

100. Topp M.S. et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2014;32(36):4134–40.

101. Berg S.L. et al. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: A report from the children’s oncology group. J Clin Oncol 2005;23(15):3376–82.

102. DeAngelo D.J. et al. Nelarabine induces CR in adults with relapsed or refractory T-ALL or -LBL\_CALGB 19801. Blood 2007;109(12):5136–42.

103. King A.C. et al. Venetoclax: A First-in-Class Oral BCL-2 Inhibitor for the Management of Lymphoid Malignancies. Ann Pharmacother 2017;51(5):410–6.

104. Peirs S. et al. Targeting BET proteins improves the therapeutic efficacy of BCL-2 inhibition in T-cell acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2017;31(10):2037–47.

105. Lau T.K.H., Yip C.H.W., Yeo W. State of the Art Antiemetic Therapy for Cancer Patients. Curr Oncol Rep 2016;18(1):2.

106. Alkayed K., Al Hmood A., Madanat F. Prognostic effect of blood transfusion in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood Res 2013;48(2):133–8.

107. Tantanate C. et al. Analytical performance of automated platelet counts and impact on platelet transfusion guidance in patients with acute leukemia. Scand J Clin Lab Invest 2019;79(3):160–6.

108. Ueda M. et al. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. Blood Rev 2018;32(2):106–15.

109. Geludkova O. et al. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in remission. Med Pediatr Oncol 2001;37(3):168.

110. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. Am J Phys Med Rehabil 2011;90(5; Suppl 1):88-94.

111. Freeman A.J. et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2001;34(4; Pt 1):809–16.

# Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Савченко В.Г.,** академик, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
2. **Паровичникова Е.Н.,** д.м.н., заведующая научно-клиническим отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
3. **Троицкая В.В.,** к.м.н., заведующая научно-клиническим отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
4. **Соколов А.Н.,** к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
5. **Кузьмина Л.А.,** к.м.н., заведующая научно-клиническим отделением трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
6. **Клясова Г.А.,** д.м.н., профессор, заведующая научно-клинической лабораторией микробиологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
7. **Гаврилина О.А.,** к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
8. **Бондаренко С.Н.,** к.м.н., НИИ детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
9. **Баранова О.Ю.,** к.м.н., старший научный сотрудник отделения гематологии ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина»
10. **Константинова Т.С.,** ГБУЗ СО «Областной гематологический центр Свердловской областной клинической больницы № 1»
11. **Самойлова О.С.,** к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»
12. **Капорская Т.С.,** к.м.н., заведующая отделением гематологии, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»
13. **Лапин В.А.,** к.м.н., заведующий отделением гематологии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»
14. **Капланов К.Д.,** к.м.н., заведующий отделением гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной онкологический диспансер»

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория клинических рекомендаций:**

* врачи-гематологи;
* врачи-онкологи;
* врачи-терапевты;
* врачи-акушеры-гинекологи;
* врачи-анестезиологи-реаниматологи;
* врачи-клинические фармакологи.

Российская исследовательская группа по изучению острых лейкозов с 1995 г. провела 3 многоцентровых КИ по лечению пациентов с ОЛЛ в возрасте от 15 до 55 лет, в которых принимали участие гематологические центры из более чем 30 городов России. Результаты этих исследований неоднократно опубликованы и обсуждены на ежегодных рабочих совещаниях исследовательской группы. Кроме того, при создании национальных рекомендаций использован опыт и отдельных федеральных гематологических центров, в которых концентрируются пациенты с этим заболеванием.

Российская исследовательская группа по лечению ОЛЛ взрослых (далее – RALL) является участником общеевропейской кооперации в этой области гематологии и входит в европейскую рабочую группу по изучению ОЛЛ и объединяет 14 исследовательских групп из различных европейских стран. При разработке рекомендаций также учитывался опыт американских исследовательских групп и рекомендации NCCN.

Поскольку ОЛЛ представляет собой редкое заболевание и характеризуется существенной гетерогенностью, в настоящее время общей программы лечения ОЛЛ не существуют. Терапия ОЛЛ четко дифференцирована. В основе Российских рекомендаций лежат результаты собственных исследований, Европейские рекомендации по лечению ОЛЛ, Американские рекомендации NCCN.

**Таблица 2.** Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)

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

**Таблица 3.** Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** | **Расшифровка** |
| 1 | Систематический обзор рандомизированных КИ с применением метаанализа |
| 2 | Отдельные рандомизрованные КИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных КИ, с применением метаанализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай – контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

**Таблица 4.** Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

**Порядок обновления клинических рекомендаций**

Механизм обновления КИ предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

# Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

## Приложение А3.1. Протоколы лечения ОЛЛ

**Протокол российской исследовательской группы для Ph-негативных ОЛЛ у пациентов в возрасте моложе 55 лет – «ОЛЛ-2009»**

**Схема протокола «ОЛЛ-2009»**

***Предфаза:*** преднизолон\*\* 60 мг/м², 1–7-й дни

**Пункция КМ на 8-й день**

<25 % бластов >25 % бластов

***I фаза индукции I фаза индукция***

*Преднизолон\*\** 60 мг/м²,  *Дексаметазон\*\** 10 мг/м²,

8–28-й дни + 7 дней отмены 8–28-й дни + 7 дней отмены

* + - * Даунорубицин\*\* 45 мг/м², 8, 15, 22-й дни
      * Винкристин\*\* 2 мг, 8, 15, 22-й дни
      * Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м², 29-й, 36-й дни

**Пункция КМ на 36-й день**

***II фаза индукции***

* + - * Меркаптопурин\*\* 25 мг/м², 43–70-й дни
      * Циклофосфамид\*\* 1000 мг/м², 43-й день
      * Цитарабин\*\* 75 мг/м², 45–48-й, 59–62-й дни
      * Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м², 50, 57, 64-й дни

**Пункция КМ на 70-й день**

<5 % бластов >5 % бластов

***Консолидация I Программа***

* Дексаметазон\*\* 10 мг/м², 71–84-й дни + 7 дней отмены ***лечения***
* Доксорубицин\*\* 30 мг/м², 71-й, 85-й дни ***резистентных форм***
* Винкристин\*\* 2 мг, 71-й, 85-й дни

Модификация дозы меркаптопурина\*\* в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

***Консолидация II***

* Меркаптопурин\*\* 50 мг/м², 92–105-й дни
* Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м², 92-й, 99-й дни

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Число лейкоцитов** | **Число тромбоцитов** | **Доза меркаптопурина\*\*** |
| Более 2,0 × 109/л | Более 100 × 109/л | 100 % дозы |
| От 1,0 × 109/л до 2,0 × 109/л | От 50 × 109/л до 100 × 109/л | 50 % дозы |
| Менее 1,0 × 109/л | Менее 50 × 109/л | 0 % |

***Консолидация III***

* Меркаптопурин\*\* 25 мг/м², 106–133-й дни
* Циклофосфамид\*\* 1000 мг/м², 106-й день
* Цитарабин\*\* 75 мг/м², 108–111-й, 122–125-й дни
* Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м², 113-й, 127-й дни

(для пациентов с Т-ОЛЛ осуществляется сбор ГСК),

ауто-ТГСК выполняется после/вместо

IV и V консолидации)

***Консолидация IV***

* Метотрексат\*\* 1,5 г/м2 (в течение 24 ч), 134-й день
* Дексаметазон\*\* 30 мг/м2, 134–136-й дни
* Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м², 136-й день

***Консолидация V***

* Цитарабин\*\* 2 г/м2, 2 раза в день, 148-й день
* Дексаметазон\*\* 30 мг/м2, 148–150-й дни
* Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м², 150-й день

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

***Между циклами поддерживающей терапии нет интервалов: 1-й день последующего курса следует сразу за последним днем предшествующего***

***Поддерживающая терапия, циклы № 3(1–3):***

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

* Дексаметазон\*\* 10 мг/м², 1–3-й дни
* Меркаптопурин\*\* 50 мг/м², 4–28-й дни
* Винкристин\*\* 2 мг, 1-й день
* Даунорубицин\*\* 45 мг/м², 1-й день
* Метотрексат\*\* 30 мг/м², 2, 9, 16, 23-й дни
* Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м², 3-й, 10-й дни

или пэгаспаргаза 1000 ЕД/м², 3-й день

*(суммарная доза антрациклиновых антибиотиков к моменту завершения 3-го курса поддерживающей терапии составляет 360 мг/м2 в расчете на даунорубицин\*\*)*

***Поддерживающая терапия, циклы № 21(4–24):***

* Дексаметазон\*\* 10 мг/м², 1–3-й дни
* Меркаптопурин\*\* 50 мг/м², 4–28-й дни
* Винкристин\*\* 2 мг, 1-й день
* Метотрексат\*\* 30 мг/м², 2, 9, 16, 23-й дни
* Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м², 3-й, 10-й дни
* или пэгаспаргаза 1000 ЕД/м², 3-й день

***Профилактика нейролейкемии***

Интратекально (цитарабин\*\* 30 мг, метотрексат\*\* 15 мг, дексаметазон\*\* 4 мг): 0, 7, 14, 21, 28, 35, 70-й дни в течение ИТ, 105-й день консолидации II, каждые 3 месяца в течение поддерживающей терапии.

***Лечение нейролейкемии***

После диагностики нейролейкемии все пациенты, получающие преднизолон\*\*, переводятся на дексаметазон\*\*. Люмбальные пункции выполняются с частотой 1 раз в 2-3 дня до получения 3 нормальных анализов ликвора, затем пункции выполняются 1 раз в неделю в течение3 мес, затем 1 раз в 2 нед в течение 3 мес, затем 1 раз в 2 мес до окончания лечения.

**Протокол немецкой исследовательской группы для Ph-негативных ОЛЛ у пациентов в возрасте моложе 55 лет GMALL (06/99 и 07/03)**

**Фаза терапии Доза, путь введения Время введения**

**Предфаза (1–5-й дни)**

Дексаметазон\*\* 10 мг/м2 внутрь 1–5-й дни

Циклофосфамид\*\* 200 мг/м2 в/в (1 ч) 3–5-й дни

Метотрексат\*\* 15 мг интратекально 1-й день

**I фаза индукции (6–20-й день)**

Дексаметазон\*\* 10 мг/м2 внутрь 6, 7, 13–16-й дни

Винкристин\*\* 2 мг в/в (болюсно) 6, 13, 20-й дни

Даунорубицин\*\* 45 мг/м2 в/в (15 мин) 6, 7, 13, 14-й дни

*Возраст >55 лет 30 мг/м2*

Пэгаспаргаза 1000 ед/м2 в/в (2 ч) 20-й день

*Возраст >55 лет 500 ед/м2*

Г-КСФ 5 мкг/кг подкожно Начиная с 6-го дня

*У пациентов с исходным*

*количеством нейтрофилов ˂500/мкл* Начиная с 1-го дня

Тактика ведения пациентов с исходным количеством нейтрофилов ˂500/мкл (или развившимся в течение 1-х 5 дней):

* *ПР или частичная ремиссия на 11-й день: введение даунорубицина\*\*, винкристина\*\* и дексаметазона\*\* при необходимости может быть перенесено до восстановления числа нейтрофилов >500/мкл (максимум на неделю).*
* *При резистентности или прогрессии: продолжение терапии.*

Оценка ремиссии: 11-й и 26-й дни (с оценкой МОБ).

**II фаза индукции (26–46-й дни)**

Циклофосфамид\*\* 1000 мг/м2 в/в 26-й, 46-й дни

Цитарабин\*\* 75 мг/м2 в/в 28–31, 35–38, 42–45-й дни

Меркаптопурин\*\* 60 мг/м2 внутрь 26–46-й дни

Метотрексат\*\* 15 мг интратекально 28, 35, 42-й дни

Г-КСФ 5 мкг/кг подкожно начиная с 26-го дня

Облучение ЦНС 24 Гр

Пациентам с Т-ОЛЛ с поражением средостения в начале второй фазы индукции выполняется КТ-контроль. При остаточной опухоли >2 см после второй фазы индукции в программную терапию включают облучение.

Оценка ремиссии: 46-й день (с оценкой МОБ).

**Консолидация I (71-й день)**

Дексаметазон\*\* 10 мг/м2 внутрь 1–5-й дни

Винкристин\*\* 1 мг/м2 (мах 2 мг) в/в (болюсно) 1-й день Метотрексат\*\* 1.5 г/м2 в/в (24 ч) 1-й день

*Возраст >55 лет 1,0 г/м2 в/в*

#Этопозид\*\* 250 мг/м2 в/в (1 ч) 4-й, 5-й дни

Цитарабин\*\* 2 г/м2 2 раза в день в/в (3 ч) 5-й день

*Возраст >55 лет 1 г/м2 2 раза в день в/в*

Г-КСФ 5 мкг/кг подкожно начиная с 7-го дня

Метотрексат\*\* 15 мг

Цитарабин\*\* 40 мг интратекально 12-й день

Дексаметазон\*\* 4 мг

Оценка ремиссии: 71-й день (с оценкой МОБ).

Далее проводится мобилизация и сбор СКК всем пациентам стандартного риска и всем пациентам высокого и очень высокого групп риска, у которых нет донора.

Схема дальнейшего лечения зависит от группы риска, к которой принадлежит пациент.

**Для группы стандартного риска:**

**Консолидация II (16-я неделя)**

Метотрексат\*\* 1,5 г/м2 в/в (24 ч) 1, 15-й дни

*Возраст >55 лет 1,0 г/м2* *в/в*

Пэгаспаргаза 500 ед/м2 в/в (2 ч) 2, 16-й дни

Меркаптопурин\*\* 60 мг/м2 внутрь 1–7, 15–21-й дни

Оценка ремиссии: 16-я неделя (с оценкой МОБ).

**Реиндукция I (22-я неделя)**

Преднизолон\*\* 20 мг/м2 в/в 3 рвд 1–14-й дни

Винкристин\*\* 1 мг/м2 в/в (болюсно) 1–7-й дни

Доксорубицин\*\* 50 мг/м2 в/в (15 мин) 1–7-й дни

Метотрексат\*\* 15 мг

Цитарабин\*\* 40 мг интратекально 1, 15-й дни

Дексаметазон\*\* 4 мг

**Реиндукция II**

Циклофосфамид\*\* 1000 мг/м2 в/в 26-й, 46-й дни

Цитарабин\*\* 75 мг/м2 в/в 28–31, 35–38, 42–45-й дни

Меркаптопурин\*\* 60 мг/м2 внутрь 26–46-й дни

Оценка ремиссии: 30-я неделя (с оценкой МОБ).

**Консолидация III (30-я неделя)**

Метотрексат\*\* 1,5 г/м2 в/в (24 ч) Дни 1-й, 15-й дни

*Возраст >55 лет 1,0 г/м2* *в/в*

Пэгаспаргаза 500 ед/м2 в/в (2 ч) 2-й, 16-й дни

Меркаптопурин\*\* 60 мг/м2 внутрь 1–7, 15–21-й дни

**Консолидация IV (36-я неделя)**

Цитарабин\*\* 150 мг/м2 в/в 1–5-й дни

Тенипозид 100 мг/м2 в/в (2 ч) 1–5-й дни

Метотрексат\*\* 15 мг

Цитарабин\*\* 40 мг интратекально 1-й день

Дексаметазон\*\* 4 мг

**Консолидация V (41-я неделя)**

Циклофосфамид\*\* 1000 мг/м2 в/в 1-я неделя

Цитарабин\*\* 500 мг/м2 в/в (24 ч) 1-я неделя

Метотрексат\*\* 15 мг

Цитарабин\*\* 40 мг интратекально 1-я неделя

Дексаметазон\*\* 4 мг

Оценка ремиссии: 46-я неделя (с оценкой МОБ).

**Консолидация VI (46-я неделя)**

Метотрексат\*\* 1,5 г/м2 в/в (24 ч) 1-й, 15-й дни

*Возраст >55 лет 1,0 г/м2 в/в*

Пэгаспаргаза 500 ед/м2 в/в (2 ч) 2-й, 16-й дни

Меркаптопурин\*\* 60 мг/м2 внутрь 1–7, 15–21-й дни

**Интратекальное введение препаратов (52-я неделя)**

Метотрексат\*\* 15 мг

Цитарабин\*\* 40 мг интратекально 52-я неделя

Дексаметазон\*\* 4 мг

Оценка ремиссии: 52-я неделя (с оценкой МОБ).

Далее проводится стратификация по МОБ-статусу пациента:

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

**Для группы высокого и очень высокого риска:**

*При наличии донора:*

* *Алло-ТГСК родственная или неродственная.*

*При отсутствии донора:*

**Консолидация II**

ОЛЛ из В-предшественников

#Идарубицин\*\* 10 мг/м2 в/в (15 мин) 1-й, 3-й дни

*Возраст >55 лет 7 мг/м2 в/в*

#Флударабин\*\* 30 мг/м2 в/в (1 ч) 1–5-й дни

Цитарабин\*\* 2 г/м2 в/в (2 ч) 1–5-й дни

*Возраст >55 лет 1 г/м2 в/в*

Г-КСФ 5 мкг/кг начиная с 7-го дня

Метотрексат\*\* 15 мг

Цитарабин\*\* 40 мг интратекально 1-й день

Дексаметазон\*\* 4 мг

Оценка ремиссии: 16-я неделя (с оценкой МОБ).

**ОЛЛ из Т-предшественников**

#Кладрибин 0,2 мг/кг в/в (2ч) 1–5-й дни

#Этопозид\*\* 60 мг/м2 в/в (2 ч) 1–5-й дни

Цитарабин\*\* 1,5 г/м2 (90 мин) 1–5-й дни

*Возраст >55 лет 1 г/м2 в/в*

Г-КСФ 5 мкг/кг начиная с 6-го дня

Метотрексат\*\* 15 мг

Цитарабин\*\* 40 мг интратекально 1-й день

Дексаметазон\*\* 4 мг

Оценка ремиссии: 16-я неделя (с оценкой МОБ).

**Ауто-ТГСК**

Пациенты из групп высокого и очень высокого рисков, которым не может быть выполнена трансплантация, получают ХТ по программе группы стандартного риска с соответствующим МОБ-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**

***Hyper-CVAD***

Циклофосфамид\*\* 300 мг/м2 2 раза в день в/в (2–3 ч) 1–3-й дни

(всего 6 введений)

Винкристин\*\* 2 мг в/в 4-й, 11-й дни

Доксорубицин\*\* 50 мг/м2 в/в (24 ч) 4-й день

Дексаметазон\*\* 40 мг в/в или внутрь 1–4-й, 11–14-й дни

***HD-MTX-Ara-C***

Метотрексат\*\* 1 г/м2 в/в (24 ч); 1-й день

Цитарабин\*\* 3 г/м2 2 раза в день в/в (2 ч) 2-й, 3-й дни

*Возраст >60 лет 1 г/м2 в/в*

(всего 4 введения);

Метилпреднизолон\*\* 50 мг 2 раза в день 1–3-й дни

(всего 6 введений)

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

* Метотрексат\*\* – 12 мг интратекально, 2-й день.
* Цитарабин\*\* – 100 мг интратекально, 7-й день.

**Протокол французской группы GRAALL-2003**

**Фаза терапии Доза, путь введения Время введения**

**Предфаза**

Преднизолон\*\* 60 мг/м2 дни –7 до –1

Метотрексат\*\* 15 мг интратекально между –7 и –4

**Индукция I**

Преднизолон\*\* 60 мг/м2 1–14-й дни

Даунорубицин\*\* 50 мг/м2 1–3-й дни

30 мг/м2 15-й, 16-й дни

Винкристин\*\* 2 мг 1, 8, 15, 22-й дни

Аспарагиназа\*\* 6000 ЕД/м2 8, 10, 12, 20, 22, 24, 26, 28-й дни

Циклофосфамид\*\* 750 мг/м2 1-й день

750 мг/м2  15-й день (при хорошем раннем ответе)

500 мг/м2 (12 ч) 15-й, 16-й день (при недостаточном раннем ответе)

Филграстим\*\* 5 мкг/м2  с 17-го дня до восстановления гранулоцитов

**Интенсивный индукционный курс при отсутствии ремиссии после I фазы**

#Идарубицин\*\* 12 мг/м2 1–3-й дни

Цитарабин\*\* 2 г/м2 (12 ч) 1–4-й дни

Филграстим\*\* 5 мкг/м2 с 9-го дня до восстановления гранулоцитов

**Консолидация – блоковая терапия**

**Блоки 1, 4, 7**

Цитарабин\*\* 2 г/м2 (12 ч) 1-й, 2-й дни

Дексаметазон\*\* 10 мг (12 ч) 1-й, 2-й дни

Аспарагиназа\*\* 10 000 ед/м2 3-й день

Филграстим\*\* 5 мкг/м2 7–13-й дни

**Блоки 2, 5, 8**

Метотрексат\*\* 3 г/м2 в/в (24 ч) 15-й день

Винкристин\*\* 2 мг в/в 15-й день

Аспарагиназа\*\* 10,000 ед/м2 16-й день

Меркаптопурин\*\* 60 мг/м2 15–21-й дни

Филграстим\*\* 5 мкг/м2 22–27-й дни

**Блоки 3, 6,**

Циклофосфамид\*\* 500 мг/м2 29-й, 30-й дни

#Этопозид\*\* 75 мг/м2 29-й, 30-й дни

Метотрексат\*\* 25 мг/м2 29-й день

Филграстим\*\* 5 мкг/м2 С 31-го дня до восстановления гранулоцитов

**Поздняя интенсификация (между блоками консолидации 6 и 7)**

***Для пациентов в ПР после I фазы индукции***

Преднизолон\*\* 60 мг/м2 1–14-й дни

Винкристин\*\* 2 мг 1, 8, 15-й дни

Даунорубицин\*\* 30 мг/м2 1–3-й дни

Аспарагиназа\*\* 6 000 ЕД/м2 8, 10, 12, 18, 20, 22-й дни

Циклофосфамид\*\* 500 мг/м2 (12 ч) 15-й день

Филграстим\*\* 5 мкг/м2 если нейтрофилы <0,5/л, до восстановления

***Для пациентов в ПР после II интенсивной фазы***

#Идарубицин\*\* 9 мг/м2 1–3-й дни

Цитарабин\*\* 2 г/м2 (12 ч) 1–4-й дни

Филграстим\*\* 5 мкг/м2 с 9-го дня до восстановления гранулоцитов

**Поддерживающая терапия**

Преднизолон\*\* 40 мг/м2 1–7-й дни каждый месяц в течение 12 мес

Винкристин\*\* 2 мг 1-й день каждый месяц в течение 12 мес

Метотрексат\*\* 25 мг/м2/нед внутрь в течение 24 мес

Меркаптопурин\*\* 60 мг/м2/день в течение 24 мес

**ЦНС: профилактика/лечение**

***Профилактика***

Метотрексат\*\* 15 мг 1-й и 8-й дни индукции;

Цитарабин\*\* 30 мг интратекально 29-й день каждого блока

Метилпреднизолон\*\* 40 мг консолидации;

1-й день поздней

интенсификации.

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

***Лечение нейролейкемии, диагностированной в дебюте заболевания***

Метотрексат\*\* 15 мг 8 введений между днями

Цитарабин\*\* 30 мг интратекально 7–21 индукции;

Метилпреднизолон\*\* 40 мг 4 введения во время первых;

2 блоков консолидации;

1 введение на 29-й день 3 и 6

блоков консолидации.

Краниальное облучение 15 Гр перед ТГСК или 24 Гр перед началом поддерживающей терапии, меркаптопурин\*\* 60 мг/м2/сут во время облучения.

**Протокол «ОЛЛ-2009», адаптированный для лечения пациентов с ОЛЛ старшей возрастной группы (55 лет и старше)**

***Предфаза:*** преднизолон 60 мг/м², 1–7-й дни

**Пункция КМ на 8-й день**

<25 % бластов >25 % бластов

***I фаза индукции II фаза индукции***

*Преднизолон\*\** 60 мг/м², *Дексаметазон\*\** 6 мг/м²,

8–14-й дни + 7 дней отмены 8–14-й дни + 7 дней отмены

* + - * Даунорубицин\*\* 45 мг/м², 8-й и 15-й дни
      * Винкристин\*\* 2 мг, 8-й и 15-й дни
      * Аспарагиназа\*\* 6000 ЕД/м², 29-й и 36-й дни

**Пункция КМ на 36-й день**

***II фаза индукции***

* + - * Меркаптопурин\*\* 25 мг/м², 43–70-й дни
      * Циклофосфамид\*\* 1000 мг/м², 43-й день
      * Цитарабин\*\* 50 мг/м², 45–48-й, 59–62-й дни
      * Аспарагиназа\*\* 6000 ЕД/м², 50, 57, 64-й дни

**Пункция КМ на 70-й день**

≤5 % бластов >5 % бластов

***Консолидация I Программа***

* Дексаметазон\*\* 6 мг/м², 71–84-й дни + 7 дней отмены ***лечения***
* Доксорубицин\*\* 30 мг/м², 71-й и 85-й дни ***резистентных форм***
* Винкристин\*\* 2 мг, 71-й и 85-й дни

***Консолидация II***

Модификация дозы меркаптопурина\*\* в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

* Меркаптопурин\*\* 50 мг/м², 92–105-й дни
* Аспарагиназа\*\* 6000 ЕД/м², 92-й и 99-й дни

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Число лейкоцитов** | **Число тромбоцитов** | **Доза 6-МР** |
| Более 2,0 × 109/л | Более 100 × 109/л | 100 % дозы |
| От 1,0 × 109/л до 2,0 × 109/л | От 50 × 109/л до 100 × 109/л | 50 % дозы |
| Менее 1,0 × 109/л | Менее 50 × 109/л | 0 % |

***Консолидация III***

* Меркаптопурин\*\* 25 мг/м², 106–133-й дни
* Циклофосфамид\*\* 1000 мг/м², 106-й день
* Цитарабин\*\* 50 мг/м², 108–111-й, 122–125-й дни
* Аспарагиназа\*\* 6000 ЕД/м², 113-й и 127-й дни

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

***Между циклами поддерживающей терапии нет интервалов: 1-й день последующего курса следует сразу за последним днем предшествующего.***

***Поддерживающая терапия, циклы № 8(1–8):***

* Дексаметазон\*\* 6 мг/м², 1–3-й дни
* Меркаптопурин\*\* 50 мг/м², 4–28-й дни

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

* Винкристин\*\* 2 мг, 1-й день
* Метотрексат\*\* 30 мг/м², 2, 9, 16, 23-й дни
* Аспарагиназа\*\* 6000 ЕД/м², 3-й день

***Поддерживающая терапия, циклы № 21(9–24):***

* Меркаптопурин\*\* 50 мг/м², 4–28-й дни
* Винкристин\*\* 2 мг, 1-й день
* Метотрексат\*\* 30 мг/м², 2, 9, 16, 23-й дни

***Профилактика нейролейкемии***

Интратекально (цитарабин\*\* 30 мг, метотрексат\*\* 15 мг, дексаметазон\*\* 4 мг): 0, 7, 14, 21, 28, 35, 70-й дни в течение ИТ, 105-й день консолидации II, каждые 3 мес в течение поддерживающей терапии.

***Лечение нейролейкемии***

После диагностики нейролейкемии все пациенты, получающие преднизолон\*\*, переводятся на дексаметазон\*\*. Люмбальные пункции выполняются с частотой 1 раз в 2–3 дня до получения трех нормальных анализов ликвора, затем пункции выполняются 1 раз в неделю в течение 3 мес, затем 1 раз в 2 нед в течение 3 мес, затем 1 раз в 2 мес до окончания лечения.

**Протокол европейской группы по лечению пациентов старше 55 лет с ОЛЛ**

**Предфаза:** дексаметазон\*\* (перорально, 10 мг/м2, в 1–5-й дни), метотрексат\*\* (интратекально 12 мг, в 1-й день).

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

**Индукция, фаза Il:** циклофосфамид\*\* (внутривенно, 300 мг/м2 в 20–22-й дни)[[1]](#footnote-1); цитарабин\*\* (внутривенно, 60 мг/м2 в 21–24-й, 28–31-й дни).

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

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

**Программы лечения лимфомы Беркитта**

**ЛБ-М-04**

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

**Предфаза:**

* Циклофосфамид\*\* 200 мг/м2 в/в, 1–5-й дни
* Дексаметазон\*\* 10 мг/м2 в/в, 1–5-й дни

**Блок А**:

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

**Блок С:**

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

Профилактику нейролейкемии проводят в 1-й день предфазы и в 1-й день каждого блока в виде интратекального введения ХТ: цитарабин\*\* 30 мг, метотрексат\*\* 15 мг, преднизолон\*\* 30 мг.

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

**R-Hyper-CVAD/R-HMA**

**Циклы 1, 3, 5, 7 (Hyper-CVAD):**

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

**Циклы 2, 4, 6, 8 (HMA):**

* Метотрексат\*\* 1000 мг в/в непрерывной 24-часовой инфузией, 1-й день
* Цитарабин\*\* 3 г/м2 (у пациентов старше 60 лет – 1 г/м2) в/в каждые 12 ч, 2–3-й дни (всего 4 введения)
* Метилпреднизолон\*\* 50 мг в/в каждые 12 ч, дни 1–3-й дни (всего 6 введений)
* Ритуксимаб\*\* 375 мг/м2 в/в, 1-й, 11-й дни (циклы 1, 3) и 2-й, 8-й (циклы 2, 4) – всего 8 введений
* Профилактика поражения ЦНС проводится на каждом курсе, суммарно 16 интратекальных введений: метотрексат\*\* 12 мг интратекально, 2-й день, цитарабин\*\* 100 мг интратекально, 7-й день

**R-DA-EPOCH**

* Ритуксимаб\*\* 375 мг/м2 в/в, 0-й день
* Этопозид\*\* 50 мг/м2 в/в за 24 ч, 1–4-й дни1
* Доксорубицин\*\* 10 мг/м2 в/в за 24 ч, 1–4-й дни1
* Винкристин\*\* 0,5 мг в/в за 24 ч, 1–4-йдни
* Преднизолон\*\* 60 мг/м2 внутрь 1–5-й дни
* Циклофосфамид\*\* 750 мг/м2 в/в, 5-й день[[2]](#footnote-2)

**NHL-BFM 90 (B-НХЛ2004 маб.)**

Схема лечения:

* Группа низкого риска: V – A – B
* Группа промежуточного риска или высокого риска: V – AA – BB, далее – рестадирование
* если ПР, то АА – ВВ (– AA – BB – у пациентов высокого риска);
* если неполный ответ, то CC, далее – рестадирование;
* если достигнута вторая ПР или отсутствие опухолевой ткани, по данным повторной биопсии, то AA – BB – CC
* если опухолевая ткань, по данным повторной биопсии, то ауто-ТГСК

**Профаза (V):**

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

**Блок А:**

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

**Блок В:**

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

**Блок АА:**

* Дексаметазон\*\* 10 мг/м2 в/в или внутрь, 1–5-й дни
* Ифосфамид\*\* 800 мг/м2 в/в, 1–5-й дни
* Метотрексат\*\* 5 г/м2 в/в, 1-й день (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, 1-й день
* Цитарабин\*\* 150 мг/м2 в/в каждые 12 ч, 4–5-й дни (всего 4 введения)
* Этопозид\*\* 100 мг/м2 в/в, 4–5-й дни
* Метотрексат\*\* 6 мг интратекально, 1–5-й дни
* Цитарабин\*\* 15 мг интратекально, 1–5-й дни
* Преднизолон\*\* 5 мг интратекально, 1–5-й дни

**Блок ВВ:**

* Дексаметазон\*\* 10 мг/м2 в/в или внутрь, 1–5-й дни
* Циклофосфамид\*\* 200 мг/м2 в/в, 1–5-й дни
* Метотрексат\*\* 5 г/м2 в/в, 1-й день (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, 1-й день
* Доксорубицин\*\* 25 мг/м2 в/в, 4–5-й дни
* Метотрексат\*\* 6 мг интратекально, 1–5-й дни
* Цитарабин\*\* 15 мг интратекально, 1–5-й дни
* Преднизолон\*\* 5 мг интратекально, 1–5-й дни

**Блок СС:**

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

**Программы лечения рецидивов и рефрактерных форм ОЛЛ**

**Flag-Ida:**

* #Флударабин\*\* 25 мг/м2 в/в за 30 мин, 1–5-й дни
* Цитарабин\*\* 2 г/м2 в/в за 4 ч через 4 ч после #флударабина\*\*, 1–5-й дни
* #Идарубицин\*\* 10 мг/м2 в/в за 15 мин, 1-й и 3-й дни
* 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, 1, 4, 8, 11-й дни
* Дексаметазон\*\* 10 мг/м2, разделив на 2 введения внутрь, 1–14-й дни
* Митоксантрон\*\* 10 мг/м2 в/в капельно за 15–30 мин, 1-й, 2-й день
* Винкристин\*\* 2 мг в/в струйно, 1, 8, 15-й дни
* Аспарагиназа\*\* 5 тыс. Ед/м2 в/в капельно, 15–21-й дни

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, 8, 15, 22-й дни. У пациентов с развившейся полинейропатией доза винкристина\*\* редуцируется до 1 мг и вводится в дни 1-й и 8-й дни.

**Неларабин + циклофосфамид\*\* + #этопозид\*\***

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

**Блок N:**

* Неларабин\*\* 650 мг/м2 в/в капельно за 1 ч, 1–5-й дни (или 8–12-й)

**Блок CE:**

* Циклофосфамид\*\* 440 мг/м2 в/в капельно, 8–12-й дни (или 1–5-й)
* #Этопозид\*\* 100 мг/м2 в/в капельно за 1 ч, 8–12-й дни (или 1–5-й)

**BFM-REZ 2002**



***Рис. 1***

Схема:

Группа S1 (поздний изолированный внекостно-мозговой рецидив).

Группа S2 (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 (с очень ранним комбинированным и изолированным костномозговым рецидивом, рецидив костномозговой Т-ОЛЛ).

**Блок F1(индукция):**

* Дексаметазон\*\* 20 мг/м2 внутрь, 1–5-й дни
* Винкристин\*\* 1,5 мг/м2 (максимальная доза – 2 мг) в/в струйно, 1-й, 6-й дни
* Метотрексат\*\* 1 г/м2 в/в инфузия в течение 36 ч, 1-й день
* Аспарагиназа\*\* 10 тыс. Ед/м2 в/в капельно за 6 ч, 4-й день

Интратекальное введение метотрексата\*\* 15 мг, цитарабина\*\* 30 мг, дексаметазона\*\* 4 мг в 1-й день.

**Блок F2:**

* Дексаметазон\*\* 20 мг/м2 внутрь, 1–5-й дни
* Винкристин\*\* 1,5 мг/м2 (максимальная доза – 2 мг) в/в струйно, 1-й, 6-й дни
* Цитарабин\*\* 3 г/м2 в/в за 3 ч 2 раза в день, 1–2-й дни
* Аспарагиназа\*\* 10 тыс. Ед/м2 в/в капельно за 6 ч, 4-й день

Интратекальное введение метотрексата\*\* 15 мг, цитарабина\*\* 30 мг, дексаметазона\*\* 4 мг, 5-й день.

**Блок R2:**

* Дексаметазон\*\* 20 мг/м2 внутрь, 1–5-й дни
* Меркаптопурин\*\* 100 мг/м2 внутрь, 1–5-й дни
* Винкристин\*\* 1 мг/м2 в/в капельно, 1-й день
* Метотрексат\*\* 1 г/м2 в/в инфузия в течение 36 ч, 1-й день
* #Ифосфамид\*\* 400 мг/м2 в/в инфузия за 1 ч, 1–5-й дни
* Даунорубицин\*\* 35 мг/м2 в/в инфузия за 24 ч, 5-й день
* Аспарагиназа\*\* 10 тыс. Ед/м2 в/в капельно за 6 ч, 6-й день

Интратекальное введение метотрексата\*\* 15 мг, цитарабина\*\* 30 мг, дексаметазона\*\* 4 мг в 1-й день.

**Блок R1:**

* Дексаметазон\*\* 20 мг/м2 внутрь, 1–5-й дни
* Меркаптопурин\*\* 100 мг/м2 внутрь, 1–5-й дни
* Винкристин\*\* 1,5 мг/м2 (максимальная доза – 2 мг) в/в струйно, 1-й, 6-й дни
* Метотрексат\*\* 1 г/м2 в/в инфузия в течение 36 ч, 1-й день
* Цитарабин\*\* 2 г/м2 в/в за 3 ч 2 раза в день, 5-й день
* Аспарагиназа\*\* 10 тыс. Ед/м2 в/в капельно за 6 ч, 6-й день

Интратекальное введение метотрексат\*\* 15 мг, цитарабин\*\* 30 мг, дексаметазон\*\* 4 мг в день 1-й.

**Блок II-Ida:**

* Дексаметазон\*\* 6 мг/м2 внутрь, 1–14-й дни
* Винкристин\*\* 1,5 мг/м2 (максимальная доза – 2 мг) в/в струйно, 1, 8, 15, 22-й дни
* #Идарубицин\*\* 6 мг/м2 в/в капельно за 15 мин, 1, 8, 15, 22-й дни
* Аспарагиназа\*\* 10тыс. Ед/м2 в/в капельно за 6 ч, 1, 6, 11, 16-й дни
* Циклофосфамид\*\* 1 г/м2 в/в за 1 ч 1 раз в день, 29-й день
* Цитарабин\*\* 75 мг/м2 в/в 1 раз в день, 31–34 и 38–41-й дни
* #6-Тиогуанин\*\* 60 мг/м2 внутрь, 29–43-й дни

Интратекальное введение метотрексата\*\* 15 мг, цитарабина\*\* 30 мг, дексаметазона\*\* 4 мг в 1, 15, 31, 38-й дни.

**Схема протокола «Ph+ ОЛЛ-2012»**

***Предфаза:***

* Дексаметазон\*\* 10 мг/м², 1–7-й дни
* Иматиниб\*\* 600 мг (после подтверждения Ph+)

**Пункция КМ на 8-й день**

***I фаза индукции (8–43-й дни):***

* Дексаметазон\*\* 6 мг/м², 8–22-й дни + 5 дней отмены
* Винкристин\*\* 2 мг, 8, 15, 22, 29, 36, 43-й дни
* Иматиниб\*\* 600 мг внутрь, 8–43-й дни

*Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в 0, 7, 14, 21, 28, 35-й дни.*

**Пункция КМ на 43-й день** оценка МОБ в КМ **(день +43)**

***II фаза индукции (44–70-й дни)***

Иматиниб\*\* 600 мг внутрь, 44–70-й дни

Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м², 49, 56, 63, 70-й дни

*Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в 57-й день.*

**Пункция КМ на 70-й день**

<5 % бластов >5 % бластов

**оценка МОБ в КМ** ***Программа***

***лечения***

***резистентных форм***

***Консолидация I (71–105-й дни)***

* Иматиниб\*\* 600 мг внутрь, 71–105-й дни (если нет МолПР, переход на дазатиниб 140 мг)

Модификация дозы меркаптопурина\*\* в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

* Меркаптопурин\*\* 25 мг/м², 71–105-й дни
* Метотрексат\*\* 500 мг/м2 в/в кап за 2 ч, 77-й, 91-й дни
* Аспарагиназа\*\* 10000 ЕД/м², 78-й, 92-й дни

*Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в 71-й день.*

**Пункция КМ на 105-й день** оценка МОБ в КМ **(день +105)**

***Консолидация II (106–133-й дни)***

* Иматиниб\*\* 600 мг внутрь, 106–133-й дни (или дазатиниб 140 мг)
* Дексаметазон\*\* 6 мг/м², 106–120-й дни + 4 дня отмены
* #Идарубицин\*\* 6 мг/м², 106-й, 120-й дни
* Винкристин\*\* 2 мг, 106-й, 120-й дни

*Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в 106-й день.*

**Пункция КМ на 133-й день** оценка МОБ в КМ **(день +133)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Число лейкоцитов** | **Число тромбоцитов** | **Доза меркаптопурина\*\*** |
| Более 2,0 × 109/л | Более 100 × 109/л | 100 % дозы |
| От 1,0 × 109/л до 2,0 × 109/л | От 50 × 109/л до 100 ×109/л | 50 % дозы |
| Менее 1,0 × 109/л | Менее 50 × 109/л | 0 % |

***Консолидация III (133–161-й дни)***

* Иматиниб\*\* 600 мг, 133–161-й дни (или дазатиниб 140 мг)
* Меркаптопурин\*\* 25 мг/м², 133–161-й дни
* Цитарабин\*\* 50 мг/м², 135–138-й, 149–152-й дни
* Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м², 141-й, 155-й дни

*Люмбальная пункция с введением препаратов в 134-й день.*

**Пункция КМ на 161-й день** оценка МОБ в КМ **(день +161)**

***Поддерживающая терапия в течение 3 лет от момента завершения последнего курса консолидации (после ТГСК поддерживающая терапия проводится только ИТК в течение 2 лет).***

***Между циклами поддерживающей терапии нет интервалов: 1-й день последующего курса следует сразу за последним днем предшествующего.***

***Поддерживающая терапия, цикл № 3(1–3)(начало 28-й недели + 191-й день)***

* Иматиниб\*\* 600 мг, 1–42-й дни (или дазатиниб 140 мг)

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

* Дексаметазон\*\* 10 мг/м², 28–32-й дни
* Винкристин\*\* 2 мг, 28-й день
* Меркаптопурин\*\* 25 мг/м², 33–42-й дни
* Метотрексат\*\* 30 мг/м², 35-й, 42-й дни

***Профилактика нейролейкемии***

* Интратекально (цитарабин\*\* 30 мг, метотрексат\*\* 15 мг, дексаметазон\*\* 4 мг):
* во время индукции: 0, 7, 14, 21, 28, 35, 57-й дни;
* во время курсов консолидации: 71-й день (I консолидация), 106-й день (II консолидация), 134-й день (III консолидация);
* каждые 3 мес в ходе 3 лет поддерживающей терапии в 1-й день курса до завершения всей программы лечения по протоколу (9 пункций).

***Лечение нейролейкемии***

После диагностики нейролейкемии все пациенты, получающие преднизолон\*\*, переводятся на дексаметазон\*\*. Люмбальные пункции выполняются с частотой 1 раз в 2–3 дня до получения 3 нормальных анализов ликвора, затем пункции выполняются 1 раз в неделю в течение 3 мес, затем 1 раз в 2 нед в течение 3 мес, затем 1 раз в 2 мес до окончания лечения.

**Схема терапии блинатумомабом\*\***

**Предфаза:** блинатумомаб\*\* 9 мкг/сут, 1–4-й дни, круглосуточная непрерывная инфузия.

**Курс:** блинатумомаб\*\* 28 мкг/сут, 1–28-й дни, круглосуточная непрерывная инфузия.

Интервал между курсами – 14 дней.

Рекомендовано 2–4 курса.

**Схема терапии #венетоклакс + #децитабин**

1-й цикл (28 дней): #децитабин 20 мг/м2, 1–5-й дни + #венетоклакс 400 мг, 2 р/сут, 28 дней.

Cледует обратить внимание на необходимость коррекции дозы #венетоклакса в случае его использования вместе с ингибиторами CYP3A. Доза #венетоклакса снижается на 50 % при совместном использовании с умеренными ингибиторами CYP3A (например, флуконазол\*\*, вориконазол\*\*) и снижается на 75 % при совместном использовании с мощными ингибиторами CYP3A (например, карбамазепин\*\*, фенитоин\*\*).

## Приложение A3.2. Долгосрочные результаты терапии Ph-негативных ОЛЛ взрослых в зависимости от принципа химиотерапевтического воздействия

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Принцип химиотерапевтического воздействия** | **Исследовательская группа** | **Пациенты** | **Аллогенная ТГСК в 1 ПР** | **5-летняя ОВ** |
| Импульсное (Hyper-CVAD) | Онкологический научный центр имени М.Д. Андерсона [56] | n = 178 | Нет | 38 % |
| Традиционное | MRC UKALL XII/ECOG E2993 [62] | n = 1031, 15–55 лет | Реализована у **76 %** | Есть донор = 53 %  Нет донора = 45 % (р = 0,01) |
| GMALL [55] | n = 504, 15–55 лет | Реализована у **70 %** из группы высокого риска | 54 % |
| Педиатрический подход | PETHEMA [64] | n = 81, 15–30 лет, группа стандартного риска | Нет | До 21 года = 77 %  В возрасте от 21 до 30 = 63 % |
| Неинтенсивное, но непрерывное | ОЛЛ-2009 [65] | n = 298,15–55 лет | Реализована у **7 %** | 60 % |

## Приложение А3.3. Тактика проведения аллогенной трансплантации КМ/гемопоэтических стволовых клеток при ОЛЛ

**Таблица 6.** Тактика проведения аллогенной трансплантации КМ/гемопоэтических стволовых клеток при ОЛЛ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Риск в дебюте заболевания** | **Показания к алло-ТГСК** | **Донор ГСК** | **ТГСК от альтернативного донора** |
| Высокий риск ОЛЛ | Все пациенты в 1 ПР, в первые 3–4 мес после диагностики ОЛЛ | HLA-идентичный родственный, неродственный\* | Экспериментальное лечение |
| Стандартный риск ОЛЛ | При персистенции МОБ | HLA-идентичный родственный, неродственный\* | Не рекомендуется |
| Рецидив заболевания, в том числе молекулярный | Всем пациентам после достижения ремиссии заболевания | HLA-идентичный родственный, неродственный\* | Экспериментальное лечение |

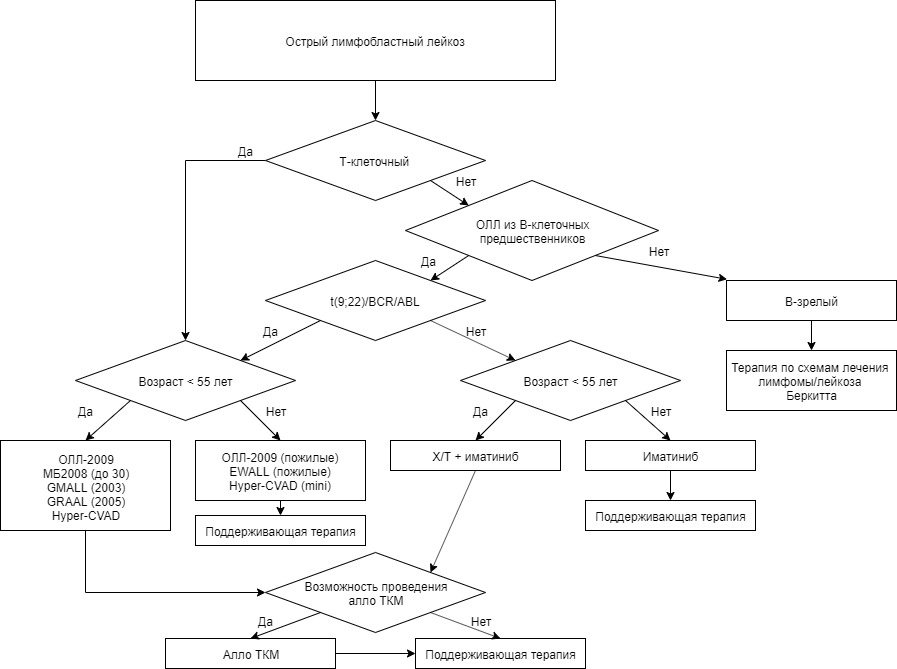
Примечание. \*Совместимость по антигенам HLA 10/10 или 9/10.

## Приложение А3.4. Рекомендации по профилактической противорвотной терапии

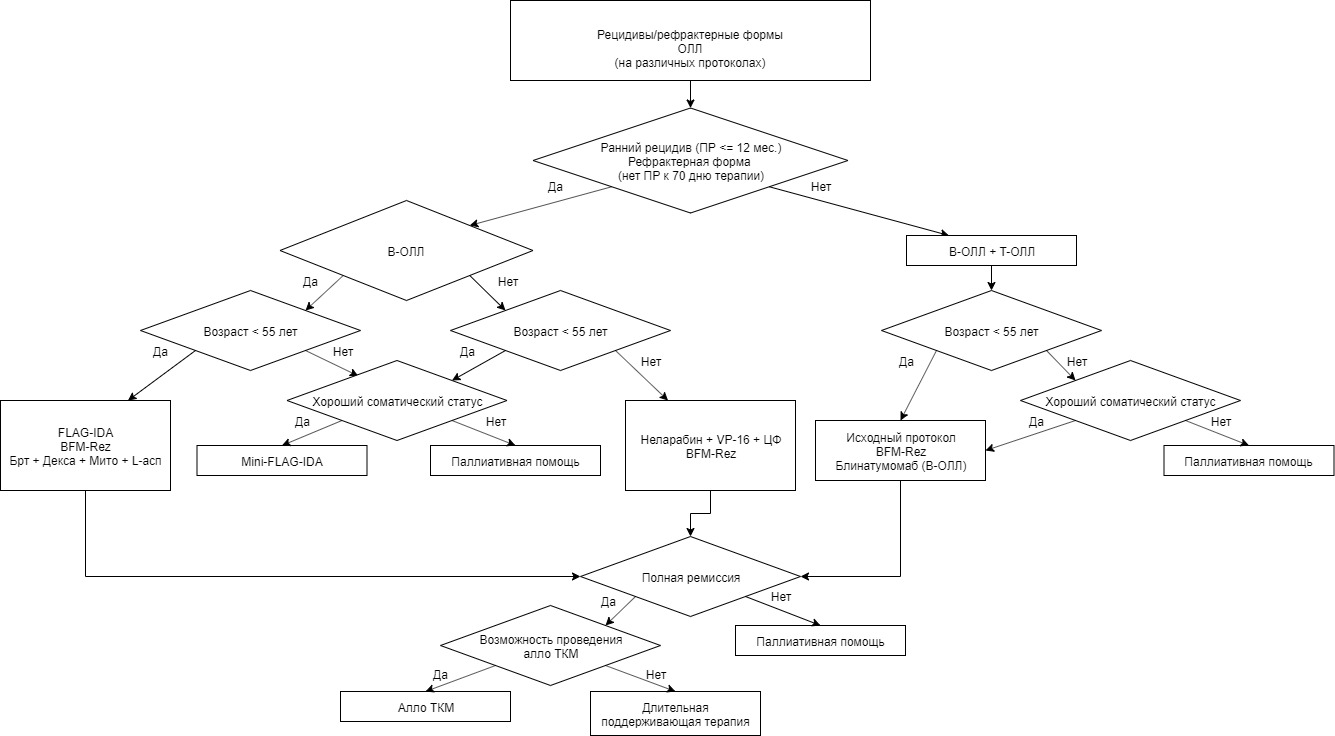
**Таблица 7.** Рекомендации по профилактической противорвотной терапии

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Риск эметогенности** |  | |
| Высокий | Комбинация антагониста 5-HT3-рецепторов, дексаметазона\*\* и апрепитанта  Антагонист 5-HT3-рецепторов (выбирается 1 из приведенного перечня):  • ондансетрон\*\* (перорально, 16–24 мг или в/в, 8–12 мг) | |
| • гранисетрон (перорально, 2 мг, или перорально, 1 мг, 2 раза в сутки, или в/в, 0,01 мг/кг, максимум – 1 мг) | |
| • трописетрон (в/в, 2 мг);  • палоносетрон (перорально, 0,5 мг, или в/в, 0,25 мг) | |
| • дексаметазон\*\* (перорально, 12 мг, или в/в, в 1-й день + перорально или в/в, 8 мг, во 2–3-й дни);  • апрепитант (перорально, 125 мг, в 1-й день, или перорально, 80 мг, во 2–3-й дни) | |
| Умеренный | Комбинация антагониста 5-HT3-рецепторов и дексаметазона\*\* (апрепитант может использоваться у отдельных пациентов, в зависимости от получаемого ими режима химиотерапии). | |
| 1-й день | 2–3-й дни |
| Антагонист 5-HT3-рецепторов (выбирается 1 из приведенного перечня):  • ондансетрон\*\* (перорально, 16–24 мг, или в/в, 8–12 мг) | Антагонист 5-HT3-рецепторов (выбирается 1 из приведенного перечня):  • ондансетрон\*\* (перорально, 16–24 мг, или в/в, 8–12 мг) |
| • гранисетрон (перорально, 2 мг, или перорально, 1 мг, 2 раза в сутки, или в/в, 0,01 мг/кг, максимум – 1 мг) | • гранисетрон (перорально, 2 мг, или перорально, 1 мг, 2 раза в сутки, или в/в, 0,01 мг/кг, максимум – 1 мг) |
| • трописетрон (в/в, 2 мг);  • палоносетрон (перорально, 0,5 мг, или в/в, 0,25 мг);  • дексаметазон\*\* (перорально или внутривенно, 12 мг);  • апрепитант (перорально, 125 мг) | • трописетрон (в/в, 2 мг);  • палоносетрон (перорально, 0,5 мг, или в/в, 0,25 мг);  • дексаметазон\*\* (перорально или в/в, 8 или 4 мг, 2 раза в сутки);  • апрепитант (перорально, 80 мг, если использовался в 1-й день) |
| Низкий | • дексаметазон\*\* (перорально или в/в, 12 мг) | |
| • прохлорперазин (перорально или в/в, 10 мг, каждые 4–6 ч);  • метоклопрамид\*\* (перорально или в/в, 10–40 мг, каждые 4–6 ч) | |
| Минимальный | Рутинная профилактическая терапия не требуется (следует рассмотреть вопрос об использовании антиэметиков, перечисленных для первичной профилактики тошноты/рвоты у пациентов низкого риска) | |

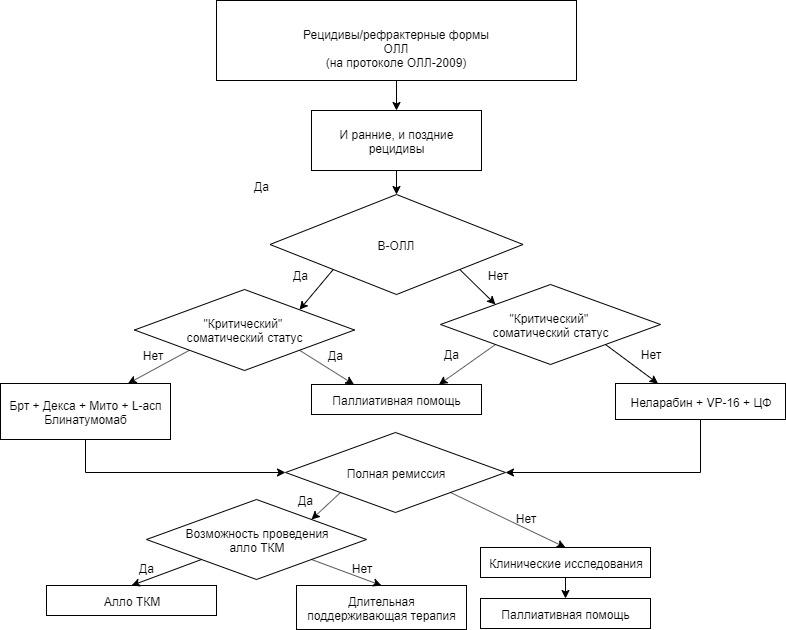
# Приложение Б. Алгоритмы действий врача



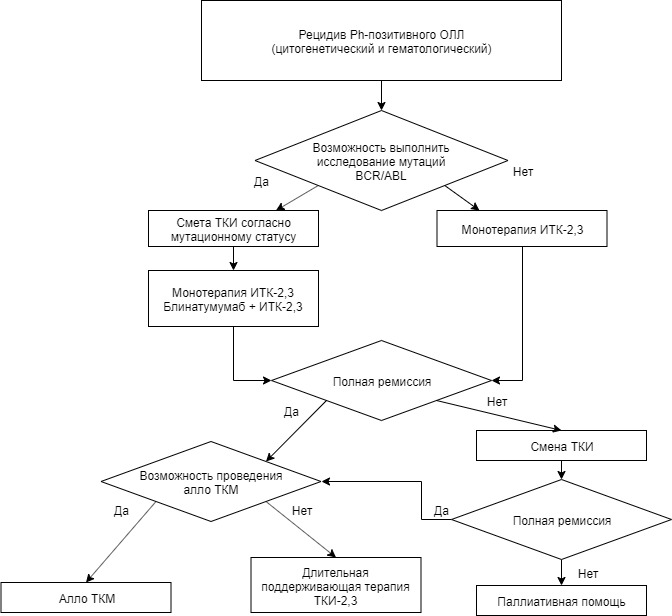
***Рис. 2.*** *Алгоритм принятия решения на момент диагностики ОЛЛ*



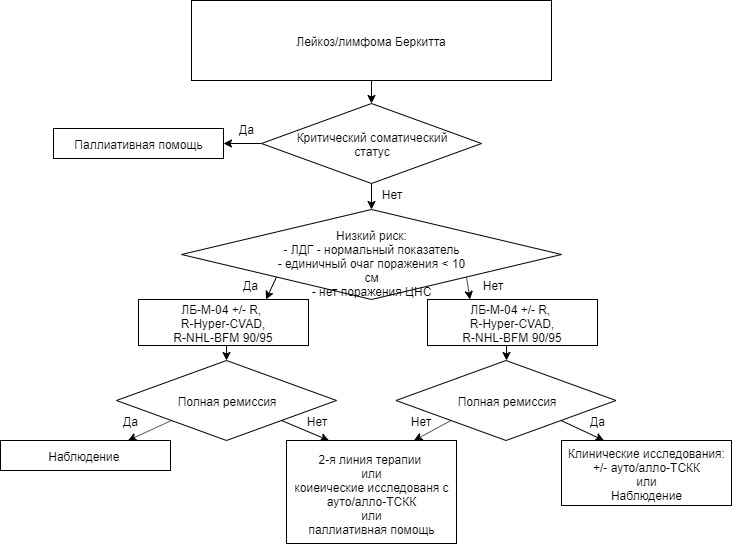
***Рис. 3.*** *Алгоритм принятия решения при констатации резистентности и развитии рецидива ОЛЛ при использовании протоколов не российской исследовательской группы*



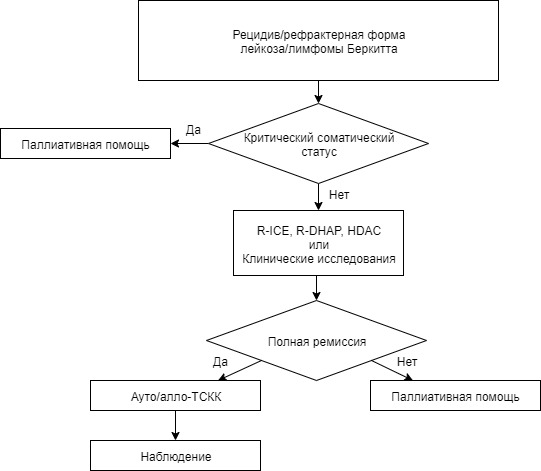
***Рис. 4.*** *Алгоритм принятия решения при констатации резистентности и развитии рецидива ОЛЛ при применении протокола российской исследовательской группы*



***Рис. 5.*** *Алгоритм принятия решения при констатации резистентности и развитии рецидива Ph-позитивного ОЛЛ*



***Рис. 6.*** *Алгоритм принятия решения при диагностике лейкоза/лимфомы Беркитта*



***Рис. 7.*** *Алгоритм принятия решения при рефрактерной форме и рецидиве лейкоза/лимфомы Беркитта*

Приложение В. Информация для пациента

ОЛЛ или острый лимфолейкоз – это злокачественное заболевание кровеносной системы. КМ, в котором вырабатываются клетки крови, производит слишком большое количество незрелых белых кровяных телец. В норме у человека все клетки крови растут и обновляются достаточно равномерно, происходит сложный процесс их созревания. Однако при возникновении ОЛЛ этот процесс выходит из-под контроля. Белые кровяные тельца не растут и вызревают, превращаясь в полноценные функциональные клетки, а начинают быстро и бесконтрольно делиться. Постоянно увеличиваясь, они вытесняют здоровые белые клетки крови (лейкоциты), красные клетки крови (эритроциты) и кровяные пластинки (тромбоциты). В результате развивается нехватка необходимого числа здоровых клеток. Малокровие (анемия), инфекции и кровоточивость являются не только следствием ОЛЛ, но и его первыми симптомами. Изначально лейкозы не ограничиваются какой-то определенной частью огранизма. Распространяясь из КМ в кровь, они поражают и лимфатическую ткань (лимфатическая система), и другие органы, и, как следствие, всю систему органов. Поэтому, как и остальные лейкозы, ОЛЛ относится к системным злокачественным заболеваниям. Течение ОЛЛ острое. Без лечения лейкемические клетки увеличиваются и поражают органы человека. Заболевание принимает тяжелые формы, смерть наступает через несколько месяцев.

ОЛЛ – самая распространенная форма лейкоза у детей и подростков, он составляет приблизительно одну треть от числа злокачественных заболеваний в детском и подростковом возрасте. ОЛЛ могут развиваться в любом возрасте, в том числе и во взрослом. Однако чаще всего они поражают детей от 1 до 5 лет, а мальчиков – намного чаще, чем девочек.

При ОЛЛ происходит злокачественное изменение (мутация) незрелых клеток-предшественников лимфоцитов. Мутация может происходить на различных стадиях развития клетки. А это значит, что поражаются не только различные подгруппы лимфоцитов, но и их родоначальники. Поэтому в ОЛЛ существует множество форм заболевания. Например, В-клеточная форма ОЛЛ называется так по имени клеток-предшественников В-лимфоцитов, Т-клеточные лейкозы указывают на происхождение от клеток-предшественников Т-лимфоцитов. Важно знать, что существуют разные формы или подварианты ОЛЛ. Они могут достаточно сильно отличаться друг от друга и по течению болезни, и по возможности излечиться (прогноз). Эти различия учитываются в выборе терапевтической стратегии.

Симптомы, с которых начинается ОЛЛ, как правило, развиваются за несколько недель. Злокачественные клетки распространяются по КМ и другим органам. Беспрепятственно размножаясь в КМ, лейкозные клетки не дают расти нормальным клеткам крови. Поэтому у заболевших ОЛЛ сначала появляются общие симптомы болезненного состояния: вялость, слабость, бледность (анемия). Эти симптомы объясняются нехваткой красных кровяных телец, которые должны доставлять кислород для других клеток организма. Дефицит полноценных белых кровяных телец (например, лимфоцитов и гранулоцитов) приводит к ослаблению иммунитета, развиваются частые инфекции с высокой температурой. Из-за отсутствия тромбоцитов, ответственных за быстрое свертывание крови, могут возникать точечные кровоизлияния на коже и кровотечения слизистых оболочек. Распространяясь по организму, лейкемические клетки приводят не только к изменениям в составе крови. У детей появляются боли в различных органах. Так как лейкозные клетки заполняют костные полости и КМ, то кости начинают болеть, прежде всего кости рук и ног. Злокачественные клетки заполняют печень, селезенку и лимфатические узлы. Их отек приводит к болям в животе. В принципе ни у одного из органов нет защиты от лейкемических клеток. У пациентов с ОЛЛ злокачественные клетки могут проникнуть и в мягкую мозговую оболочку, поэтому появляются головные боли, паралич лицевого нерва, нарушение зрения и/или рвота. Симптомы ОЛЛ могут сильно отличаться у разных людей. Один или даже несколько симптомов не обязательно указывают на то, что человек заболел лейкемией. Многие из них появляются при сравнительно безобидных заболеваниях, не имеющих отношения к лейкозу. Однако если появляются боли, мы рекомендуем немедленно обращаться к врачу, чтобы выяснить их природу. И если действительно поставлен диагноз ОЛ, его нужно срочно лечить.

Если в истории болезни (анамнез) или данных осмотра врач находит признаки ОЛ, пациент получает направление на развернутый анализ крови. Если определенные изменения в гемограмме (записи состава крови) подтверждают подозрения на лейкоз, то для окончательного диагноза необходимо получить клетки КМ (костно-мозговая пункция). Поэтому врач дает пациенту направление на дальнейшее обследование в стационар, специализирующийся на болезнях крови и злокачественных заболеваниях. По анализу крови и КМ можно точно определить наличие и вид лейкоза у пациента. Кроме того, современный иммунологический и генетический лабораторный анализ позволяет не только выделить ОЛЛ из других видов лейкоза, но и определить конкретный тип ОЛЛ. Это важное условие для планирования точной терапии, потому что различные типы ОЛЛ отличаются друг от друга на клеточном и молекулярном уровне, по-разному протекает ход болезни, по-разному оцениваются шансы на выздоровление (прогноз) и чувствительность к терапии. Как только поставлен диагноз ОЛЛ, для плана лечения выясняют, поражены ли лейкемическими клетками другие органы, кроме КМ, например головной мозг, печень, селезенка, лимфатические узлы или кости. Диагноз определяется по изображению из различных исследований, таких как ультразвуковое, рентгеновское, магнитно-резонансная и компьютерная томография, сцинтиграфия костей скелета. Чтобы определить, поражена ли ЦНС, берут пробу спинномозговой жидкости (люмбальная пункция) и исследуют ее на наличие лейкемических клеток. Дальнейшая подготовка к лечению заключается в проверке сердечной деятельности (электрокардиография, ЭКГ и эхокардиография, ЭхоКГ) и функционального состояния мозга (электроэнцефалография, ЭЭГ). Изменения, которые могут произойти во время терапии, должны оцениваться на основании этих исходных данных. Комплексные лабораторные исследования помогают оценить общее состояние пациента и установить, имеются ли у него нарушения обмена веществ или функций каких-либо органов (например, почек или печени), возникших из-за лейкоза, что может быть особенно важно до или во время лечения. Для возможно необходимых переливаний крови следует установить группу крови пациента.

Не все исследования обязательны для каждого пациента. От медицинских работников вы получите информацию о том, какие именно диагностические процедуры необходимы для планирования терапии.

В случае подтверждения диагноза ОЛЛ пациента срочно направляют в онкодиспансер или центр, где имеются и возможность наиболее современного и эффективного лечения, и узкие специалисты по раковым заболеваниям (врачи, медсестры). Врачи специализированных отделений постоянно находятся в тесном рабочем контакте, лечение пациента проводится ими по совместно разработанным и систематично усовершенствуемым планам терапии.

Центральное место в лечении ОЛЛ занимает ХТ. ХТ – это лечение медикаментами, которые мешают росту клеток (цитостатики). У некоторых пациентов дополнительно облучается ЦНС (облучение головы). В некоторых случаях применяется ХТ высокими дозами препаратов с последующей ТГСК. Цель лечения – по возможности полностью уничтожить лейкемические клетки во всем организме, чтобы КМ вновь смог работать как кроветворный орган. Интенсивность и продолжительность ХТ, необходимость облучения ЦНС или ТГСК, а также прогноз болезни зависят прежде всего от того, каким именно типом ОЛЛ болен пациент, насколько лейкемические клетки распространились по организму и как лейкоз реагирует на терапию. Лечение зрелоклеточной В-формы ОЛЛ отличается от лечения всех остальных подтипов ОЛЛ. Пациенты с таким диагнозом получают ту же терапию, что и пациенты с неходжкинской лимфомой из зрелых В-клеток. Поэтому следующая информация о ходе лечения к ним не относится.

Лечение пациентов с диагнозом ОЛЛ (кроме зрелоклеточной В-формы ОЛЛ) подразделяется на 4 больших этапа. Четыре фазы терапии отличаются друг от друга по продолжительности, по использованию некоторых медикаментов, а также по интенсивности и целям лечения. 1. Индукция: этап интенсивной ХТ, его цель – уничтожить за короткое время максимальное число лейкозных клеток и достичь ремиссии. Лечение длится приблизительно от пяти до восьми недель. 2. Консолидация и интенсивная терапия: лечение проводится несколько месяцев (примерно от 2 до 5), его цель – с помощью новых комбинаций препаратов продолжить уничтожение лейкемических клеток и закрепить ремиссию. Важным элементом является профилактика поражения ЦНС (превентивное лечение). Для этого в спинномозговой канал вводятся медикаменты и при необходимости дополнительно назначается облучение головного мозга (например, если имеются данные о поражении ЦНС). Этот этап должен не допустить попадания лейкемических клеток в головной и спинной мозг или, что бывает чаще, их размножения. 3. Реиндукция: лечение проводится как в период индукции, его цель – окончательно разрушить все лейкемические клетки и тем самым минимизировать риск возврата болезни. Общая продолжительность реиндукции может составлять от нескольких недель до месяцев, на этом этапе фазы интенсивного лечения чередуются с паузами в ХТ. 4. Поддерживающее лечение или длительная терапия: на этом этапе назначаются невысокие дозы ХТ. Особенность лечения заключается в том, что оно проводится длительное время, как правило, пока его общий срок не составит 2 года. Лечение происходит в основном амбулаторно, его цель – уничтожить все те лейкемические клетки, которые смогли выжить даже после интенсивной терапии.

Большой прогресс в терапии за последние три десятилетия значительно увеличил шансы излечиться от ОЛЛ. Благодаря внедрению современных методов исследования и более эффективных стандартизированных протоколов комбинированной ХТ выздоравливают около 70 % заболевших ОЛЛ. Если пациент прожил после лечения 5 лет без рецидивов, он считается здоровым (5-летняя выживаемость). У части пациентов может наблюдаться возврат заболевания (рецидив). Как правило, рецидив наступает в первые 2-3 года после установления диагноза и в крайне редких случаях – после 5 лет. В целом шансы выздороветь при рецидиве значительно ниже, чем при первичном заболевании, хотя у некоторых заболевших повторное лечение достигает хорошего результата. Необходимое замечание: названные проценты выздоровевших являются статистическими показателями. Они точно и достоверно описывают лишь совокупность заболевших ОЛ. Статистика не может предсказать, выздоровеет пациент, или нет. Лейкозы даже при самых благоприятных или неблагоприятных условиях могут протекать абсолютно непредсказуемо.

# Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента по версии ECOG

**Шкала оценки общего состояния пациента по версии ECOG**

Орининальное название: The ECOG Scale of Performance Status.

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649–65 [16].

Тип: шкала оценки.

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента.

Содержание и интерпретация:

**Таблица 8.** Шкала оценки общего состояния пациента по версии ECOG

|  |  |
| --- | --- |
| **Статус (баллы)** | **Описание общего состояния пациента** |
| **0** | **Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания** |
| **1** | **Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)** |
| **2** | **Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени проводит активно – в вертикальном положении** |
| **3** | **Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования** |
| **4** | **Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели** |

**Приложение Г2. Иммунологическая классификация ОЛЛ**

**Таблица 9.** Иммунологическая классификация ОЛЛ

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

**Приложение Г3. Основные генетические аномалии при ОЛЛ**

**Таблица 10.** Основные генетические аномалии при ОЛЛ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ОЛЛ** | **Аномалия** | **Вовлеченные гены** | **Частота** | **Метод детекции** |
| B-клеточный | t(9;22)(q34;q11) | BCR ABL | Взрослые: 30 %  Дети: 3 % | ОТ-ПЦР |
|  | t(12;21)(p33;q22) | TEL AML1 | Взрослые: <1 %  Дети: 20 % | ОТ-ПЦР |
|  | t(4;11)(q21;q23) | MLL AF4 | Взрослые: 5 %  Дети младшего возраста: 60 % | ОТ-ПЦР |
|  | t(l;19)(q23;p33) | E2A PBX1 | 5 % | ОТ-ПЦР |
|  | t(8;14)(q24;q32) | c-MYC IgH | 1 % | FISH |
|  | t(17;19)(q22;p33) | E2A HLF | <1 % | ОТ-ПЦР |
|  | t(11;19)(q23;p33) | MLL ENL | <1 % | ОТ-ПЦР |
|  |  | Мутации JAK1/2/3 | 10 % | Секвенирование |
| T-клеточный | t(10;14)(q24;q11) t(7;10)(q34;q24) | HOX11 TCRα/β  HOX11 TCRP | Взрослые: 31 %  Дети: 7 % | ОТ-ПЦР |
|  | t(5;14)(q35;q32) | HOX11L2 TCRα/β | Взрослые: 13 %  Дети: 20 % | ОТ-ПЦР, FISH |
|  | t(l;14)(p32;q11) | TALI TCRα/β | 1–3 % | ОТ-ПЦР |
|  | Нормальный lp32 | SIL TALI | 9–30 % | ОТ-ПЦР |
|  | inv(7)(pl5q34), t(7;7) | Гены HOXA TCRP | 5 % | FISH, ОТ-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 |

1. Дни указаны относительно начала префазы терапии. [↑](#footnote-ref-1)
2. В зависимости от переносимости предыдущего курса дозы препаратов увеличиваются или уменьшаются на 20 %. [↑](#footnote-ref-2)