



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Острые лимфобластные лейкозы

МКБ 10:C91.0, C91.5, C91.7, C91.8, C91.9, C83.5, C83.7

Год утверждения (частота пересмотра):2020

ID:KP496/1

URL

Профессиональные ассоциации

- **Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России" • Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество"**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

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

Ключевые слова

Список сокращений

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/КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная 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 определяется 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 дезоксирибонуклеотидилтрансфераза

** – 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-предшественниках.

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 $1,0 \times 10^9$ /л, при количестве тромбоцитов более или равном 100×10^9 /л, при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкоэмического 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 стерильную пункцию.

Полная ремиссия подразделяется на три основных типа: 1) цитогенетическая, 2) молекулярная, 3) с неполным восстановлением показателей периферической крови, когда число нейтрофилов менее 1×10^9 /л, а тромбоцитов менее 10×10^9 /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 лейкоэмического 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 лейкоэмическую клетку на 10^{4-6} 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 aberrациями, которые обнаружены в дебюте заболевания на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

Молекулярная ремиссия – это полная клинико-гематологическая ремиссия при отсутствии в костном мозге исходно определявшихся методом 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. Больных, 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. Больных, 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 больных, 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 больных, 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 больных, включенных в анализ, с момента начала терапии. Событием считается ранняя летальность, факт

недостижения полной ремиссии через два месяца от начала лечения, смерть в период ремиссии от осложнений химиотерапии или других причин, а также рецидив заболевания. Цензурят только 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

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, а 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 Зрелый В-клеточный лейкоз типа Беркитта
- С91.9 Лимфоидный лейкоз неуточненный
- 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.

В-лимфобластный лейкоз/лимфома

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

- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с транслокацией, вовлекающей тирозинкиназы или цитокиновый рецептор (BCR-ABL1-like ALL).

Т-лимфобластный лейкоз/лимфома

- Лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников;
- НК-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 В- или Т-клеток». Несмотря на широко распространенную точку зрения о том, что ОЛЛ и ЛБЛ характеризуются различными клиническими проявлениями одного и того же заболевания, в процессе выполненного анализа экспрессии генов [5] было показано четкое разделение между Т-клеточной ОЛЛ и Т-клеточной ЛБЛ ввиду различия экспрессии отдельных генов. Ряд этих различий может быть обусловлен специфичными механизмами, имеющими отношение к стромальным клеткам. В то же время имеются доказательства в пользу того, что важные сигнальные пути, регулирующие рост клеток при Т-клеточных ОЛЛ и Т-клеточных ЛБЛ, могут быть различны, что частично объясняет различие клинических проявлений обоих заболеваний [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 $0,2 \times 10^9/\text{л}$. 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 Т-клеточной ЛБЛ имеют более молодой возраст по сравнению с пациентами с В-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 В-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

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 убедительности 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.

2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуются** всем пациентам пациентам при постановке диагноза, ежедневно в процессе лечения 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 – С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуются** всем пациентам при постановке диагноза, ежедневно в процессе лечения при 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 – С (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-B-иммунофенотипом [12].

- **Рекомендуется** всем пациентам оценить 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 – С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам при постановке диагноза для верификации диагноза, во время лечения для оценки динамики на фоне терапии 2–3 раза в неделю выполнение общего (клинического) анализа крови (далее – ОАК) с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа тромбоцитов [1,2,4,5].

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

Комментарии: при диагностике ОЛЛ у части пациентов показатели крови могут быть нормальными. Число лейкоцитов может варьировать от $0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $700 \times 10^9/\text{л}$; увеличение числа лейкоцитов выше $10,0 \times 10^9/\text{л}$ отмечается у 60 % пациентов, выше $100,0 \times 10^9/\text{л}$ – у 10 %; тромбоцитопения менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$ определяется у 60 % пациентов.

- **Рекомендуется** всем пациентам при постановке диагноза для определения объема опухолевого поражения, вероятности развития синдрома лизиса опухоли, а также всем пациентам во время лечения 2 раза в неделю с целью динамики изменений на фоне терапии и выявления осложнений выполнить анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок,

белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, аспартатаминотрансфераза (далее – АСТ), аланинаминотрансфераза (далее – АЛТ), ЛДГ, магний, натрий, калий, кальций, глюкоза) [1,2,4,5,18,19].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам при постановке диагноза для определения вероятности развития тяжелых коагуляционных нарушений, как гемorragических, так и тромботических, а также всем пациентам во время лечения 2 раза в неделю, особенно в период введения аспарагиназы**, с целью выявления осложнений на фоне терапии 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 гемorragических, так и тромботических [20–23].

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

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

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

- **Рекомендуется** всем пациентам определение антител классов М, 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 – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** всем пациентам молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит В (Hepatitis B virus) и вирусный гепатит С (Hepatitis C virus) для исключения сопутствующей патологии [25,26].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам исследование микробиоценоза кишечника (мазка из прямой кишки) с целью выявления колонизации нестерильных локусов патогенной флорой [27].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам определение основных групп крови (AB0); определение антигена D системы Резус (резус-фактор); определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy с целью выполнения заместительной терапии компонентами крови по показаниям [28].

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

- **Рекомендуются** всем пациентам получение цитологического препарата КМ путем пункции (стерильная пункция) и цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стерильного пунктата с целью верификации диагноза и определения прогноза пациентов [1,2,4,5,12].

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 лимфоэоза и для ЛБЛ из тех же клеток-предшественников существует иное общепринятое определение: диагноз ОЛЛ (В-клеточного или Т-клеточного) устанавливают при обнаружении 25 % и более бластных клеток в 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 препарата КМ (бластных клеток КМ) с целью верификации диагноза [29,30].

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

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, у пациентов без поражения КМ с целью точной верификации диагноза [31].

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

- **Рекомендуется** у всех пациентов с подозрением на ЛБЛ выполнять патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала лимфоузла или другого очага поражения с применением иммуногистохимических методов с целью оценки субтипов ЛБЛ, а также сохранять биопсийный материал для последующего выполнения молекулярно-генетических исследований, что позволит разработать новые таргетные стратегии терапии [15].

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

Комментарии: иммунофенотипические характеристики приблизительно 80 % ЛБЛ характеризуются экспрессией Т-клеточных маркеров, в отличие от ОЛЛ, при котором >70 % относятся к В-клеточным. Среди всех ЛБЛ доминирует Т-клеточный субтип. Иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток при Т-ЛБЛ позитивны по следующим маркерам: TdT, CD7 и цитоплазматическая CD3; переменны

CD1a, CD2, CD4, CD5, CD8; может быть коэкспрессия CD4 и CD8, CD10 +/-; редко определяется коэкспрессия миеломаркеров CD13; 33; 117. В трети T-ЛБЛ выявлены транслокации с участием генов T-клеточных рецепторов (α , β , γ , δ) и различных партнерских генов, включая MYC, TAL1, HOX11 и др.

Иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток при B-ЛБЛ позитивны: по TdT (ядерная окраска), HLA-DR, CD19 и цитоплазматической (cyt)CD79a; CD20 и CD22 переменны. Иногда в цитоплазме определяются легкие цепи иммуноглобулина (cyt- μ). Поверхностные иммуноглобулины чаще отсутствуют, однако их обнаружение не исключает диагноза B-ЛБЛ; CD45 может быть негативен. Молекулярно-генетические особенности охарактеризованы мало, не имеют прогностического значения.

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнить иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в КМ с целью верификации диагноза [32,33].

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

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 T-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 T-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, устанавливается диагноз «недифференцированный лейкоз».

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

Иммуноморфологические характеристики опухолевых клеток при Т-ЛБЛ: позитивны терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза (далее – TdT), CD7 и цитоплазматическая CD3; вариабельны CD 1a, CD2, CD4, CD5, CD8; может быть коэкспрессия CD4 и CD8, CD10 +/-; редко определяется коэкспрессия миеломаркеров CD 13; 33; 117. В трети Т-ЛБЛ выявлены транслокации с участием генов Т-клеточных рецепторов (α , β , γ , δ) и различных партнерских генов, включая MYC, TAL1, HOX11 и др.

Иммуноморфологические характеристики опухолевых клеток при В-ЛБЛ: позитивн: TdT (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 пациентам выполнить цитогенетическое исследование (кариотип) аспирата КМ с целью определения группы риска и верификации диагноза [34].

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

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. Специфические 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 [35].

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

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 aberrации, 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, обуславливая 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 $p190^{BCR-ABL}$, что обычно позволяет исключить ХМЛ.

- **Рекомендуется** выполнить молекулярно-генетическое исследование точечных мутаций гена BCR-ABL (химерный ген, образованный слиянием области кластера разрывов на 22-й хромосоме и гена тирозин-киназы Абельсона на 9-й хромосоме); молекулярно-генетическое исследование минимальной остаточной болезни при лейкозах при помощи пациент - специфичных праймеров (молекулярно-генетические исследования на наличие химерных генов *c-MYC-IgH*, MLL-AF4 и других, в зависимости от ранее выявленных цитогенетических поломок), с целью дальнейшего мониторинга эффективности ХТ и оценки минимальной

остаточной болезни (МОБ) в рамках КИ всем пациентам с В-клеточным ОЛЛ [36–38].

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

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 стратификации 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 p190^{BCR-ABL} выявляется в 66,3 % случаев Rh+ ОЛЛ, также у данных пациентов часто определяется белок p210^{BCR-ABL} (31,2 %). В остальных случаях определяются транскрипты обоих типов либо атипичные транскрипты.*

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнить молекулярно-генетическое исследование Т-клеточной клональности (по генам бета-, гамма- и дельта-цепей Т-клеточного рецептора) или молекулярно-генетическое исследование В-клеточной клональности (по генам IgH, IgK, IgL) в аспирате КМ на Т-или В-клеточную клональность с целью дальнейшей оценки молекулярного ответа и верификации диагноза при сложных диагностических случаях [39].

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

Комментарии: *с молекулярной точки зрения все случаи ОЛЛ развиваются из клеток-предшественников В- или Т-лимфоцитов, поэтому все они демонстрируют клональные перестройки генов тяжелых цепей Ig и/или генов TCR. Этот феномен позволяет определять пациент-специфические перестройки и использовать их в качестве молекулярного маркера заболевания при мониторинге 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 клеток спинномозговой жидкости (микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере) для исключения/подтверждения вовлечения ЦНС [13,40].

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

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 удастся повысить до $30 \times 10^9/\text{л}$ и выше, от пункции можно воздержаться до восстановления показателей тромбоцитов после курса. Если у пациентов определяется лейкоцитоз выше $100 \times 10^9/\text{л}$, то первую люмбальную пункцию следует отложить до редукции числа лейкоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$.

- **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике нейрорлейкемии 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 снизить 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 [1,2,4,5].

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

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.

- **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 [41].

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

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 стеральной 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 [30,31].

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

- **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 электрокардиографического исследования (далее – ЭКГ) и эхокардиографии (далее – ЭхоКГ) для выявления сопутствующей кардиологической патологии и профилактики или лечения возможных кардиологических осложнений или сердечной коморбидности [42].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнение компьютерной томографии (далее – КТ) головы, органов грудной и брюшной полостей для выявления возможных очагов поражения и сопутствующей патологии [43].

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

- **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 – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** всем пациентам с ЛБЛ 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 – С (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 [15,44].

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

- **Рекомендуется** пациентам при наличии клинических симптомов поражения органов дыхания (дыхательной недостаточности, обусловленной обширной пневмонией, кровохарканья) выполнение бронхоскопии для оценки состояния слизистой оболочки трахеи, бронхов, обнаружения источника кровотечения [45].

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

- **Рекомендуется** пациентам с диагностированной ЛБЛ применение позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) для стадирования заболевания [46].

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

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/КТ, вероятно, полезны при стадировании заболевания. Было показано, что позитивные результаты ПЭТ/КТ позволяют с высокой вероятностью прогнозировать резидуальное или рецидивное поражение при НХЛ [95].

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 НЛА-антигенов с целью поиска потенциального донора КМ [47,48].

Уровень убедительности рекомендаций – С (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 пациентов и 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.

- **Рекомендуется** при развитии инфекционных осложнений выполнение необходимых для диагностики очага инфекции процедур обследования (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 [27,50–52].

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

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 Rh-негативными ОЛЛ, мониторинг МОБ у пациентов с Rh-позитивным ОЛЛ является ключевым условием лечения для ВСЕХ (!) пациентов и в условиях РФ, поскольку это напрямую связано с требованием рекомендаций по смене тирозинкиназного ингибитора (далее – ИТК) в случае недостижения молекулярного ответа [1,2,53].

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 10^{4-6} 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.

Методы 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) [54,55].

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

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 стратегии 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

- **Рекомендуется** всем пациентам после трансплантации осуществление мониторинга транскрипта p190 или p210 посредством количественной ПЦР в реальном времени, которая должна комбинироваться со скринингом на предмет мутаций *BCR-ABL* домена тирозинкиназ (молекулярно-генетическое исследование точечных мутаций гена *BCR-ABL* (химерный ген, образованный слиянием области кластера разрывов на 22 хромосоме и гена тирозин-киназы Абельсона на 9 хромосоме) методом прямого секвенирования) в случае подозрения на резистентность [53].

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

- **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 [56].

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

- Оценка МОБ у пациентов может осуществляться разными методами, но обязательно **рекомендуется** [54,55]:
- 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 – С (уровень достоверности доказательств – 5).

3. Лечение

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) нейтролейкемии.

*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 лейкоэмических 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 Нурер-CVAD) этапом индукции считаются два курса – собственно 2-недельный курс Нурер-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 Нурер-CVAD), и лишь у части пациентов (10–30 %) – после 2-й фазы индукции (или 2-го курса высокодозного цитарабина** и метотрексата**) [57–61].*

*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 лейкоэмических 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 [57–61].

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 [57–61].

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) [62]; 2) для Ph-позитивных ОЛЛ ключевым фактором эффективности является использование ингибиторов abl-тирозинкиназы (80 % 3-летняя выживаемость) [53]; 3) для пациентов, у которых определяется персистенция минимальной остаточной популяции опухолевых клеток, – алло-ТГСК [56,63].

Принципиально необходимо выделять три ключевые, требующие разного лечения группы ОЛЛ: 1) В-зрелые ОЛЛ; 2) Ph-позитивные ОЛЛ; 3) Ph-негативные ОЛЛ [1,2,4,5,53,56,62,63].

- **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**) [64].

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

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, с дальнейшей модификацией таргетного воздействия на основании мониторинга минимальной остаточной популяции опухолевых клеток и наличия мутаций киназного домена BCR-ABL [65,66]

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

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

- **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) [57,67].

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

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 [67].*

- **Рекомендуется** пациентам с ОЛЛ, особенно относящимся к 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 [1,2,4,5].

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

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 Рн-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 пациентам выполнять **профилактику** или, при необходимости, **лечение** нейролейкемии [40].

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

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 составлять 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 [1,2,4,5].

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

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 удастся или не удастся добиться эффекта. Детальное изучение причин неуспеха при использовании стандартных протоколов приводит к формированию групп риска и, соответственно, созданию новых дифференцированных подходов к лечению этих 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 Rh-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 Rh-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 Rh-негативных В-клеточных ОЛЛ факторами риска

большинством исследователей признаются: более старший возраст (30 лет и более), инициальный лейкоцитоз (30×10^9 /л и более), ранний фенотип (ранний пре-B или В1 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 (Т1/II и ТIV по классификации EGIL), инициальный лейкоцитоз (100×10^9 /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 Rh-позитивных и Rh-негативных ОЛЛ [56,68–73].

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 Rh+ ОЛЛ и Rh– ОЛЛ в соответствии со стандартами, разработанными для развернутого морфологического рецидива, как минимум при ОЛЛ у взрослых [1,2,4,5].

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

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 эффективность применения блинатумомаба** [74], 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.

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) [67].

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

- **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) [75].

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

- **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) [76–79].

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

- **Рекомендуется** использовать факторы риска, определяющие стратегию терапии ОЛЛ, в зависимости от конкретного выбранного врачом протокола лечения (см. раздел 3.2 «Прогностические факторы эффективности лечения») [1,2].

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

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») [1,2].

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

Предфаза

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с верифицированным диагнозом начинать предфазу преднизолоном** с целью циторедукции и определения чувствительности к преднизолону** [80].

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

Комментарии: монотерапия глюкокортикоидами 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 Rh-положительным ОЛЛ и безотлагательно начать им первую фазу индукции по менее токсичному протоколу для Rh+ 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 Rh-негативных ОЛЛ [1,2].

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 $\geq 5\%$. 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 нейрорлейкемии или на 7-й день, если процент бластных клеток в КМ после предфазы равен или превышает 25 %. Дексаметазон** более токсичен и требует тщательного мониторингования 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.*

*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 циклофосфида**, стандартных доз цитарабина** и меркаптопурина**. На этом этапе также выполняют спинномозговые пункции.*

*В протоколе Нурер-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.

- **Рекомендуется** всем пациентам с 15-го дня от начала лечения на все время ХТ выполнять профилактику пневмоцистной пневмонии #ко-тримоксазолом [сульфаметоксазол+Триметоприм]** (480 мг 1 раз в день ежедневно) [1,2].

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

Консолидация

- **Рекомендуется** всем пациентам, достигшим ПР после завершения индукционного этапа, выполнить этап консолидирующего лечения строго по тому же протоколу, по которому проводилась индукция [1,2,4,5].

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

Комментарии: 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 [57]. 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 ($1,5 \text{ г/м}^2$) на фоне 3 дней дексаметазона** и однократным введением аспарагиназы**; консолидация 5 – однодневным введением цитарабина** в дозе 2 г/м^2 2 раза в день на фоне 3 дней дексаметазона** и однократным введением аспарагиназы** [67].

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 использование 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, для предотвращения тяжелых нежелательных явлений, обусловленных неадекватной элиминацией метотрексата. 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** всем пациентам на всех этапах консолидации выполнять профилактику пневмоцистной пневмонии #ко-тримоксазолом [сульфаметоксазол + триметоприм]** (480 мг 1 раз в день ежедневно) [1,2].

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** 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) [1,2].

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

Комментарии: интратекальное введение химиопрепаратов рекомендуется выполнять всем пациентам в момент первой, так называемой диагностической спинномозговой пункции с лечебно-профилактической целью.

- **Не рекомендуется** при высоком инициальном лейкоцитозе (более 50 тыс.), 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 [1,2].

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

- **Рекомендуется** выполнение профилактической лучевой терапии (ЛТ) (в дозе 24-30 Гр) только у пациентов, получающих лечение в рамках зарубежных протоколов, включающих ЛТ в программу (см. приложение А3.1), либо у пациентов, у которых вследствие анатомических особенностей не могут быть выполнены спинномозговые пункции [1,2,4,5].

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

Комментарии: в рамках Российского протокола выполнение профилактической ЛТ не рекомендуется [67].

- **Рекомендуется** всем пациентам микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза) и/или цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости для исключения/подтверждения нейрорлейкемии [40].

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

Комментарии: диагноз нейрорлейкемии 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 нейрорлейкемии в момент первой диагностической спинномозговой пункции перевести пациента на дексаметазон** (дозы согласно протоколу терапии – см. приложение А3.1), как препарат, проникающий через гематоэнцефалический барьер [81].

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

Поддерживающая терапия

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

- Пациентам с Ph-ОЛЛ (кроме терапии зрелого варианта В-ОЛЛ) **рекомендуется** проведение поддерживающей терапии,

состоящей из ежедневного приема меркаптопурина**, метотрексата** (дозировка согласно применяемому у данного пациента протоколу лечения, см. приложение А3.1) – 1 раз в неделю, пульсов глюкокортикостероидных гормонов и винкристина** – 1 раз в месяц [1,2,4,5].

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

Комментарии: *этот этап лечения может осложняться развитием миелотоксического агранулоцитоза, поэтому необходимо четко выполнять рекомендации по коррекции доз цитостатических препаратов*

- Пациентам **рекомендуется** проведение поддерживающей терапии с учетом указанных в применяемом у данного пациента протоколе лечения рекомендаций по редукции доз с целью минимизации числа инфекционных осложнений, связанных с развитием цитопенического синдрома (см. приложение А3.1) [1,2,4,5].

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

- **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 – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** проведение поддерживающей терапии пациентам после ауто-ТГСК с учетом редукции доз препаратов, результатов регулярного исследования клинического и биохимического анализов крови, и при отсутствии инфекционных осложнений [1,2,4,5]

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

- Всем пациентам **рекомендуется** прием #ко-тримоксазола [сульфаметоксазол + триметоприм]** (480 мг 1 раз в день ежедневно) во время всей поддерживающей терапии с целью профилактики пневмоцистной пневмонии [1,2].

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

Лечение лимфобластной лимфомы

- **Рекомендуется** во всех случаях экстрамедуллярного поражения (даже при отсутствии поражения КМ) проводить терапию пациентам по протоколу лечения ОЛЛ (см. приложение А3.1) [14].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнить дистанционную лучевую терапию при поражении 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 – С (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 нейрорлейкемию (см. выше), поражение кожи (кожные лейкемиды), мягких тканей, костей, яичек, яичников и др.

3.5. Ph– ОЛЛ у пожилых пациентов

- **Рекомендуется** лечение у пациентов старше 55 лет начинать с предфазы кортикостероидами (дозировка согласно протоколу, представленному в приложении А3.1) [1,2,4,5].

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

- **Рекомендуется** пациентам старше 55 лет с Ph-негативными ОЛЛ с удовлетворительным соматическим статусом без тяжелой сопутствующей патологии проведение ИТ цитостатическими препаратами в сниженных дозах с

последующими курсами консолидации и поддерживающей терапии (приложение А3.1, протокол ОЛЛ-2009 для пациентов старше 55 лет) [1,2,4,5].

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

- **Не рекомендуется** пациентам ОЛЛ в возрасте старше 65 лет рассматривать возможность выполнения алло-ТГСК в связи с высоким риском летальности [82].

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

- **Рекомендуется** пациентам старше 65 лет проводить лечение по программам ХТ с коррекцией доз цитостатических препаратов (см. приложение А3.1) [1,2,4,5,82].

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

- **Рекомендуется** пациентам с Rh-негативными ОЛЛ в неудовлетворительном соматическом статусе и/или с тяжелой сопутствующей патологией выполнение паллиативной терапии – купирование симптомов заболевания, проведение заместительной терапии трансфузионными средами [82].

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

3.6. Лечение пациентов с Rh+ ОЛЛ

ИТ

- Пациентам в возрасте <55 лет, либо кандидатам для выполнения алло-ТГСК рекомендуется проведение терапии иматинибом** (600 мг/сут) в комбинации с ХТ на основе 4–5 препаратов (схему терапии см. в приложении А3.1) [53].

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

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 [82].

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

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 А3.1) [40].

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

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 Rh+ 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») [48,56].

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

- **Рекомендуется** выполнение ауто-ТГСК при отсутствии HLA-идентичного донора у МОБ-негативных пациентов с последующей поддерживающей терапией ИТК [83].

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

Поддерживающая терапия

- **Рекомендуется** всем пациентам с Rh+ ОЛЛ использование комбинации ИТК с пероральной ХТ [53].

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

Терапия Rh-позитивного ОЛЛ у пожилых пациентов

- **Рекомендуется** всем пациентам с Rh-позитивным ОЛЛ старше 55 лет проведение ИТ иматинибом** +/- стероидами +/- винкристином** с последующей консолидационной терапией и поддерживающей терапией (схему протокола см. в приложении А3.1) [53,82].

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

- **Рекомендуется** пациентам старше 55 лет с Rh-позитивным ОЛЛ выполнять алло-ТГСК с немиелоаблятивными режимами кондиционирования после оценки рисков трансплантационной летальности и коморбидности [82].

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

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 p190 или p210 при условии отсутствия мутаций, ассоциированных с резистентностью к иматинибу** [84].

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

- **Рекомендуется** переход на ИТК 2-го поколения при развитии резистентности к иматинибу** (дазатиниб**, #нилотиниб**) (приложение А3.1) [84].

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

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

Рецидив

- **Рекомендуется** у пациентов с ОЛЛ с рецидивом заболевания использование дазатиниба** и #нилотиниба** при отсутствии мутаций, ассоциированных с резистентностью к ним (см. приложение А3.1) [53].

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

Комментарии: бластные клетки при Ph⁺ ОЛЛ характеризуются приобретенными генетическими аномалиями, что значительно 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 $>300 \times 10^9/\text{л}$, а также

при наличии клинической картины лейкостазов при числе лейкоцитов $>150 \times 10^9/\text{л}$ [85].

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

Комментарии: число лейкоцитов в гемограмме $>100 \times 10^9/\text{л}$ 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 $>100 \times 10^9/\text{л}$), при наличии поражения средостения, массивной гепатоспленомегалии, нейролейкемии, а также при Rh+ 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/м^2), при необходимости – форсированный диурез с помощью инфузий и петлевых диуретиков с целью профилактики синдрома лизиса опухоли [1,2].

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

- Всем пациентам при быстром снижении числа лейкоцитов на фоне предфазы преднизолоном** **рекомендуется** проведение плазмафереза с целью удаления токсичных продуктов распада опухолевых клеток [85].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам профилактика синдрома лизиса опухоли [85].

Уровень убедительности рекомендаций – С (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 беременности 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 [86,87].

- **Не рекомендуется** при установлении диагноза ОЛЛ во время беременности отсрочка начала лечения лейкоза [87].

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

- **Рекомендуется** при диагностике ОЛЛ в течение первого триместра беременности рассмотреть вопрос об искусственном прерывании беременности по медицинским показаниям [87].

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

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

- При выявлении ОЛЛ на сроке беременности 13–36 недели (после завершения первого триместра беременности) **рекомендуется** начало проведения ХТ при условии возможности своевременного проведения всего комплекса диагностических и лечебных мероприятий как по поводу ОЛЛ, так и по поводу беременности [87].

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

- При выявлении ОЛЛ после 36-й недели беременности **рекомендуется** родоразрешение в ходе предфазы преднизолоном** с последующим проведением ХТ [88].

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

- **Рекомендуется** использование любых лекарственных веществ, в том числе цитостатических и антибактериальных препаратов во время беременности, руководствуясь соотношением «риск – польза» для матери и плода [87].

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

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

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

- **Рекомендуется** с учетом возможного тератогенного воздействия #метотрексата** выполнение интратекальных введений цитостатических препаратов на фоне беременности без использования #метотрексата** [86,87].

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

- **Рекомендуется** с учетом возможных коагулологических нарушений перенести введения аспарагиназы** на этапы лечения после родоразрешения [87].

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

- **Рекомендуется** при Rh+ ОЛЛ на фоне беременности проведение терапии иматинибом** в сочетании с глюкокортикоидами (приложение А3.1) [89].

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

- **Рекомендуется** предпочитать метилпреднизолон** и преднизолон** дексаметазону** ввиду возможности развития неблагоприятных неврологических последствий у плода в случае применения последнего [90].

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

- **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 [91].

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

- **Рекомендуется** выполнять родоразрешение путем кесарева сечения [91].

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 $<80 \times 10^9/\text{л}$ и/или нейтропении $<1 \times 10^9/\text{л}$ при родоразрешении во избежание осложнений, связанных со спинномозговой пункцией [92,93].

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

- **Рекомендуется** пациенткам при плановом преждевременном родоразрешении на сроке 24–35 недель проводить профилактику острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) плода в соответствии с профильными рекомендациями [94]

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

- **Рекомендуется** пациенткам в послеродовом периоде проведение утеротонической терапии (окситоцином**) и

медикаментозное подавление лактации [87]

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

3.8. Рекомендации по лечению пациентов с лимфомой и лейкоемией Беркитта

Лечение лимфомы и лейкоемии Беркитта проводится в кратчайшие сроки и в режиме оказания неотложной медицинской помощи [95,96].

- **Рекомендуется** пациентам с лимфомой и лейкоемией Беркитта экстренное купирование имеющихся хирургических осложнений (кишечная непроходимость, кровотечения, перфорация), коррекция электролитных нарушений, купирование инфекционных осложнений, болевого синдрома [95,96].

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

- Пациентам при наличии острой почечной недостаточности ХТ рекомендуется проводить на фоне ежедневных сеансов гемодиализа [97].

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

- **Рекомендуется** пациентам с ЛБ в качестве основного метода лечения короткая импульсная высокоинтенсивная ХТ +/- ритуксимаб** (см. приложение А3.1) [98].

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

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, В-НХЛ 2004 маб (схемы см. в приложении А3.1) [96,98].

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

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 терапии по схеме R-СНОР пациентам с ЛБ вследствие ее неэффективности [96].

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

- **Рекомендуется** пациентам старше 55 лет без поражения ЦНС (не кандидатам для интенсивной ХТ) проведение лечения по протоколу R-DA-EPOCH (см. приложение А3.1) [99].

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

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

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

- **Рекомендуется** пациентам при проведении первого курса терапии обязательную профилактику и лечение синдрома массивного лизиса 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 [96,100].

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

- При применении высоких доз метотрексата** рекомендованы контроль его элиминации (определение концентрации в сыворотке!) и коррекция дозы фолината кальция** ежедневно до нормализации показателей [96].

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

- 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) [101].

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 [102].

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

- **Не рекомендуется** вводить ритуксимаб** ВИЧ-инфицированным пациентам при количестве CD4-клеток менее 100/мкл [102].

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

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

- **Рекомендуется** все пациентам с ЛБ обязательная профилактика нейтролейкемии путем интратекального введения 3 препаратов (цитарабин** 30 мг, метотрексат** 15

мг, дексаметазон** 4 мг) 1 раз за курс в течение всего периода терапии [96].

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

Комментарии: лечение нейролейкемии должно выполняться в соответствии со стандартными правилами: спинномозговые пункции с введением цитостатиков выполняют 3 раза в неделю до получения 3 нормальных анализов ликвора связи с увеличением количества инфекционных осложнений и высоким риском смерти от них. 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 [103].

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

Комментарии: большинство рецидивов ЛБ инкурабельны.

- **Не рекомендуется** всем пациентам алло-ТГСК в связи с рисками, обусловленными выполнением трансплантации [104].

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

3.9. Лимфобластные лимфомы

Ранние публикации об использовании стандартных протоколов ХТ, предназначенных для лечения неходжкинских лимфом (далее – НХЛ), в частности СНОР 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** лечение ЛБЛ по следующим протоколам ХТ: ОЛЛ-2009, Hyper-CVAD ± R, GRAALL-2003, PETHEMA ALL-96, GMALL-2003 (см. приложение А3.1) [14,15,67].

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

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].

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

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].

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

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 пациентов при 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].

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

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].

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

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 Рh- 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) [105].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам при раннем рецидиве В-ОЛЛ использование экспериментальных комбинаций в рамках КИ, в том числе с применением блинатумомаба** и инотузумаба озогамицина**. В качестве возможных ХТ комбинаций возможно использовать программы FLAGIda или Hyper-CVAD, либо #бортезомиба как в монотерапии, так и в комбинации с митоксантроном**, дексаметазоном** и аспарагиназой** (см. приложение А3.1) [106].

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

- **Рекомендуется** в лечении рецидивов при наличии возможности применять митоксантрон** вместо антрациклиновых антибиотиков даунорубицина**, доксорубицина** или #идарубицина** (приложение А3.1) [107].

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

- **Рекомендуется** предпочтительное использование дексаметазона** вместо преднизолона** в связи с большей эффективностью [80].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам, у которых достигнута ПР2, консультация в трансплантологическом центре для уточнения возможности выполнения им HLA-совместимой алло-ТГСК [56].

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

- **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) [74].

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

- **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) [108].

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

- **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) [109].

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

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) [56,57,63,67,110].

- Пациентам с ОЛЛ в возрасте до 55 лет, получающим лечение по протоколу ОЛЛ 2009 (приложение А3.1), из группы очень высокого риска, которая устанавливается в дебюте заболевания (цитогенетические нарушения t(4;11) или t(1;19), а также Ph+ ОЛЛ (t(9;22/BCR-ABL)), в связи высоким риском развития рецидива заболевания рекомендуется выполнение алло-ТГСК от совместимого родственного или неродственного донора [67,111].

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

- **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 НЛА-совместимого донора и только при отсутствии значимой коморбидности, при которой риск трансплантационной летальности не превышал бы риски развития рецидива [56].

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

- **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 [56,70,71].

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

- **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 [112].

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

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

- **Рекомендуется** выполнять трансплантацию от альтернативного донора (гаплоидентичного, трансплантация пуповинной крови в рамках КИ) при отсутствии HLA-идентичного донора [106,112,113].

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

Ауто-ТГСК

- **Рекомендуется** выполнение ауто-ТГСК у пациентов с Rh+ ОЛЛ (в случае невозможности выполнения алло-ТГСК) при отсутствии минимальной резидуальной болезни с проведением поддерживающей терапии ИТК после трансплантации [84].

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

- **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 [67].

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

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.

Антиэметическая профилактика и терапия

- **Рекомендуется** всем пациентам проводить антиэметическую терапию с целью полной профилактики тошноты и рвоты у пациентов, получающих ХТ [114].

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

Комментарии: с антиэметической 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) [114].

Трансфузионная терапия

Успешное лечение ОЛ, 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 [1,2].

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

- 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 [1,2].

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

- **Рекомендуются** выполнение трансфузии тромбоконцентратов осуществлять при снижении количества тромбоцитов $<10 \times 10^9$ /л, при более высоких значениях количества тромбоцитов (20×10^9 /л) в случае повышения температуры тела >38 °С, при развитии клинически значимых кровотечений либо перед выполнением инвазивных интервенционных вмешательств [115].

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

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

Уровень убедительности рекомендаций – С (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 ME/m^2 , в течение 7 дней) [116].

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

Комментарии: терапия 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 %.

Антитромбин представляет собой основной физиологический ингибитор тромбина и факторов свертывания IXa, Xa, XIa. Он также является антагонистом фактора свертывания VII, ускоряя диссоциацию комплексов, образованных фактором VIIa и тканевым фактором. Антитромбин 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 массивных экстрамедуллярных очагах поражения (чаще всего очагов средостения при ОЛЛ/ЛБЛ), тромботических осложнениях на фоне терапии или наличии тромбозов в анамнезе **рекомендуется** проводить антикоагулянтную терапию согласно существующим протоколам лечения венозных тромбоемболических осложнений (см. соответствующие клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений [1,2,4,5,101]).

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

Заместительная терапия иммуноглобулинами

- **Рекомендуется** пациентам с ОЛЛ введение иммуноглобулинов при доказанной генерализованной вирусной инфекции (вирусами группы герпеса, цитомегаловирусом (далее – ЦМВ)),

а также при снижении показателей нормальных иммуноглобулинов ниже нормальных значений [117].

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

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

- **Не рекомендуется** назначение пациентам препаратов 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 сохранения сроков выполнения протокола [1,2].

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

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

Подавление менструации и сохранение фертильности

- У всех женщин с ОЛЛ в пременопаузе **рекомендуется** подавление менструаций с целью минимизации рисков кровотечения на фоне тромбоцитопении [118]

Уровень убедительности рекомендаций – С (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 [1,2,4,5,119].

Уровень убедительности рекомендаций – С (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. Реабилитация

Специальных методов реабилитации при ОЛЛ не существует.

- **Рекомендуется** пациентам проведение реабилитации при возникновении осложнений после завершения программы терапии ОЛЛ в рамках соответствующих нозологий [120,121].

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

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

5. Профилактика

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 – С (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 – С (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.*

Организация оказания медицинской помощи

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

– в соответствии с 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 острого лимфобластного лейкоза (далее - ОЛЛ) или подозрении на него врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют больного 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 больным 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 больного переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь больным 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 больным, 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 больного.

Показания к госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «онкология» 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 $100 \times 10^9/\text{л}$
- 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 $1 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты более $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты более $50 \times 10^9/\text{л}$, 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 больного в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра больного врачами – специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

Перед началом проведения терапии рекомендуется информировать всех пациентов о риске бесплодия после проведения терапии и потенциальных методах сохранения фертильности, а также о необходимости использования эффективных методов контрацепции в течение минимум одного года после завершения терапии.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

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 пор 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, SEBPA), 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].

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 стерильного 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))	В	2
5	Выполнено иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в КМ	В	2
6	Выполнена КТ головы, органов грудной и брюшной полостей	С	5
7	Выполнена спинномозговая пункция с цитологическим исследованием клеток спинномозговой жидкости (микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере)	В	2
8	Пациенту во время первой диагностической спинномозговой пункции выполнено интратекальное введение химиопрепаратов	С	5
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	В	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	В	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 (стерильная пункция) и цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стерильного 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 (стерильная пункция) и цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стерильного 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. 2012. 1056 p.
2. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы // Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. Волковой М.А.. 2-е изд., перераб. и доп. 2007. P. 409–502.
3. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p.
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) // 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. Vol. 14, № 1. P. 5–15.
7. Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей // Вместе против рака. 2006. Vol. 1–2. P. 50–63.
8. Ахмерзаева З.Х. et al. Эпидемиологическое исследование острых лейкозов в отдельных регионах Российской Федерации // Гематология и трансфузиология. 2014. Vol. 59, № S1. P. 13–14.
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. Vol. 112, № 3. P. 918–919.
10. Burkitt D.P. The discovery of Burkitt's lymphoma. // Cancer. 1983. Vol. 51, № 10. P. 1777–1786.
11. Rowe J.M. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. // Br. J. Haematol. 2010. Vol. 150, № 4. P. 389–405.

12. Hoelzer D. et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. // *Blood*. 1988. Vol. 71, № 1. P. 123–131.
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. Vol. 108, № 2. P. 465–472.
14. Bassan R., Maino E., Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. // *Eur. J. Haematol.* 2016. Vol. 96, № 5. P. 447–460.
15. Cortelazzo S. et al. Lymphoblastic lymphoma. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2017. Vol. 113. P. 304–317.
16. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // *Am. J. Clin. Oncol.* 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.
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. Vol. 2, № 6. P. 437–439.
18. Kornberg A., Polliack A. Serum lactic dehydrogenase (LDH) levels in acute leukemia: marked elevations in lymphoblastic leukemia // *Blood*. 1980. Vol. 56, № 3.
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. Vol. 27, № 4. P. 202–206.
20. Ku G.H. et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: Incidence, risk factors, and effect on survival // *Blood*. 2009. Vol. 113, № 17. P. 3911–3917.
21. Nur S. et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukaemias at first diagnosis. // *Eur. J. Haematol.* 1995. Vol. 55, № 2. P. 78–82.
22. Törnebohm E. et al. Bleeding complications and coagulopathy in acute leukaemia. // *Leuk. Res.* 1992. Vol. 16, № 10. P. 1041–1048.

23. Галстян Г.М. et al. Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой. // Клиническая онкогематология. 2018. Vol. 11, № 1. P. 89–99.
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. Vol. 26, № 16. P. 2767–2778.
25. Ratner L. et al. Adverse prognostic influence of hepatitis B virus infection in acute lymphoblastic leukemia. // Cancer. 1986. Vol. 58, № 5. P. 1096–1100.
26. Bianco E. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in lymphoproliferative diseases other than B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and in myeloproliferative diseases: an Italian Multi-Center case-control study. // Haematologica. 2004. Vol. 89, № 1. P. 70–76.
27. Варачек Н.М. Клинико-бактериологические аспекты нарушений микробиоценоза кишечника у детей с острым лимфобластным лейкозом. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2010. 150 p.
28. 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. Vol. 42, № 3. P. 332–338.
29. 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. Vol. 26, № 10. P. 909–918.
30. 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. Vol. 53, № 2. P. 83–87.
31. Olsen R.J. et al. Acute leukemia immunohistochemistry: a systematic diagnostic approach. // Arch. Pathol. Lab. Med. 2008. Vol. 132, № 3. P. 462–475.

32. Bene M.C. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). // *Leukemia*. 1995. Vol. 9, № 10. P. 1783–1786.
33. 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. Vol. 98, № 8. P. 2498–2507.
34. 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. Vol. 109, № 8. P. 3189–3197.
35. Moorman A. V et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. // *Blood*. 2010. Vol. 115, № 2. P. 206–214.
36. Yilmaz M. et al. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Current Treatments and Future Perspectives // *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2018. Vol. 16.
37. 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. Vol. 10, № 3. P. 126–134.
38. Cimino G. et al. The therapeutic response and clinical outcome of adults with ALL1(MLL)/AF4 fusion positive acute lymphoblastic leukemia according to the GIMEMA experience // *Haematologica*. 2010. Vol. 95, № 5. P. 837–840.
39. Gazzola A. et al. The evolution of clonality testing in the diagnosis and monitoring of hematological malignancies // *Therapeutic Advances in Hematology*. 2014. Vol. 5, № 2. P. 35–47.
40. Thomas X., Le Q.-H. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia. // *Hematology*. 2008. Vol. 13, № 5. P. 293–302.

41. 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 // *Boletín Medico del Hospital Infantil de México. Masson-Doyma Mexico, S.A.*, 2017. Vol. 74, № 3. P. 227–232.
42. Herrmann J. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology // *Mayo Clin. Proc.* 2014. Vol. 89, № 9. P. 1287–1306.
43. Roberts A.S. et al. Extramedullary haematopoiesis: radiological imaging features // *Clinical Radiology*. 2016. Vol. 71, № 9. P. 807–814.
44. Soylyu A.R. et al. Overt gastrointestinal bleeding in haematologic neoplasms // *Dig. Liver Dis.* 2005. Vol. 37, № 12. P. 917–922.
45. Hummel M. et al. Diagnostic yield of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in febrile patients with hematologic malignancies and pulmonary infiltrates. // *Ann. Hematol.* 2008. Vol. 87, № 4. P. 291–297.
46. Sengar M. et al. Whole Body PET-CT In Management Of Lymphoblastic Lymphomas In Adults: Does It Have a Prognostic Impact? // *Blood. American Society of Hematology*, 2013. Vol. 122, № 21. P. 4314–4314.
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. Vol. 24, № 2. P. 182–190.
48. Ribera J.M. Allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: When and how // *Haematologica*. 2011. Vol. 96, № 8. P. 1083–1086.
49. Woitek R. et al. Radiological staging in pregnant patients with cancer // *ESMO Open*. 2016. Vol. 1, № 1. P. e000017.
50. Охмат В.А. et al. Инфекционные осложнения у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009. // *Онкогематология*. 2017. Vol. 12, № 3. P. 31–40.
51. Biswal S., Godnaik C. Incidence and management of infections in patients with acute leukemia following chemotherapy in general wards // *Ecancermedicalscience. ecancer Global Foundation*, 2013.

52. Торопова И.Ю. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластозами на фоне программной химиотерапии. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2015. 89 p.

53. El Fakih R. et al. Current paradigms in the management of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults. // Am. J. Hematol. 2018. Vol. 93, № 2. P. 286–295.

54. Van Dongen J.J.M. et al. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: Need for sensitive, fast, and standardized technologies // Blood. American Society of Hematology, 2015. Vol. 125, № 26. P. 3996–4009.

55. 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. Nature Publishing Group, 2007. Vol. 21, № 4. P. 604–611.

56. Gökbüget 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. Vol. 120, № 9. P. 1868–1876.

57. 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. Vol. 101, № 12. P. 2788–2801.

58. Larson R.A. et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with ALL // Blood. 1995. Vol. 85, № 8. P. 2025–2037.

59. Scavino H.F., George J.N., Sears D.A. Remission induction in adult acute lymphocytic leukemia. Use of vincristine and prednisone alone. // Cancer. 1976. Vol. 38, № 2. P. 672–677.

60. 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. Vol. 64, № 1. P. 267–274.

61. 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. Vol. 33, № 5. P. 359–365.
62. 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. Vol. 106, № 7. P. 1569–1580.
63. 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. Vol. 111, № 4. P. 1827–1833.
64. Барях Е.А. et al. Лейкоз/лимфома Беркитта: клинические особенности, диагностические критерии, терапевтическая тактика // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2010. Vol. 3, № 2. P. 138–143.
65. Malagola M., Papayannidis C., Vaccarani M. Tyrosine kinase inhibitors in Ph⁺ acute lymphoblastic leukaemia: facts and perspectives // *Annals of Hematology.* Springer Verlag, 2016. Vol. 95, № 5. P. 681–693.
66. Pfeifer H. et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia.* 2013. Vol. 27, № 6. P. 1254–1262.
67. Паровичникова Е.Н. et al. Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска при использовании протокола ОЛЛ-2009 // *Терапевтический архив.* 2016. Vol. 88, № 7. P. 15–24.
68. 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. Vol. 17, № 8. P. 1566–1572.

69. 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. Vol. 49, № 6. P. 1346–1355.
70. Beldjord K. et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia // Blood. American Society of Hematology, 2014. Vol. 123, № 24. P. 3739–3749.
71. 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. Vol. 113, № 18. P. 4153–4162.
72. 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. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 15. P. 1595–1604.
73. 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. Vol. 22, № 4. P. 771–782.
74. 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. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 36. P. 4134–4140.
75. Пшонкин А.В. et al. Лечение острого лимфобластного лейкоза у подростков и молодых взрослых: опыт Москва–Берлин. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016. Vol. 3, № 1. P. 35–43.
76. Hoelzer D. et al. Acute lymphoblastic leukemia. // Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr. 2002. P. 162–192.

77. Huguet F. et al. Pediatric-inspired therapy in adults with philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: The GRAALL-2003 study // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, № 6. P. 911–918.
78. Gökbüget N. et al. Treatment of Adult ALL According to Protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) // Acute Leukemias. Springer Berlin Heidelberg, 2007. P. 167–176.
79. Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Page 1 of 8 Lymphoma (ALL) – Adult // The University of Texas MD Anderson Cancer Center. 2019.
80. Pui C.H., Evans W.E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia // New England Journal of Medicine. 2006. Vol. 354, № 2. P. 166–178.
81. Inaba H., Pui C.-H. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukemia: comparison of prednisone and dexamethasone // Lancet Oncol. 2012. Vol. 11, № 11. P. 1096–1106.
82. Sawalha Y., Advani A.S. Management of older adults with acute lymphoblastic leukemia: challenges & current approaches. // Int. J. Hematol. Oncol. 2018. Vol. 7, № 1. P. IJH02.
83. Wetzler M. et al. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: Results of CALGB study 10001 (alliance) // Haematologica. 2014. Vol. 99, № 1. P. 111–115.
84. Гаврилина О.А. et al. Результаты ретроспективного многоцентрового исследования терапии Ph-позитивных острых лимфобластных лейкозов по протоколам российской исследовательской группы // Гематология и трансфузиология. 2017. Vol. 62, № 4. P. 172–180.
85. Blackburn L.M. et al. Leukostasis: Management to prevent crisis in acute leukemia // Clin. J. Oncol. Nurs. Oncology Nursing Society, 2017. Vol. 21, № 6. P. E267–E271.
86. 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. Vol. 27, № 5. P.

87. Троицкая В.В. et al. Лечение острых лимфобластных лейкозов у беременных по протоколу ОЛЛ-2009 // Гематология и трансфузиология. 2018. Vol. 63, № 3. P. 209–230.

88. Vlijm-Kievit A. et al. Acute lymphoblastic leukemia during the third trimester of pregnancy // *Leuk. Lymphoma*. 2018. Vol. 59, № 5. P. 1274–1276.

89. Mainor C.B. et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in pregnancy // *J. Oncol. Pharm. Pract.* SAGE Publications Ltd, 2016. Vol. 22, № 2. P. 374–377.

90. Kemp M.W. et al. The clinical use of corticosteroids in pregnancy // *Human Reproduction Update*. Oxford University Press, 2016. Vol. 22, № 2. P. 240–259.

91. Zaidi A. et al. Management of Concurrent Pregnancy and Acute Lymphoblastic Malignancy in Teenaged Patients: Two Illustrative Cases and Review of the Literature // *J. Adolesc. Young Adult Oncol.* Mary Ann Liebert Inc, 2014. Vol. 3, № 4. P. 160–175.

92. Van Veen J.J., Nokes T.J., Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals // *British Journal of Haematology*. John Wiley & Sons, Ltd, 2010. Vol. 148, № 1. P. 15–25.

93. Gronwald C., Vowinkel T., Hahnenkamp K. Regional anesthetic procedures in immunosuppressed patients: risk of infection.

94. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2013. P. 20.

95. 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*. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 78. P. 53–60.

96. Барях Е.А. Лимфома Беркитта // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 80–87.

97. Senbanjo I.O. Tumor lysis and acute renal failure in Burkitt's lymphoma: A review on pathophysiology and management // Indian Journal of Nephrology. 2009. Vol. 19, № 3. P. 83–86.
98. Oosten L.E.M. et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. // Ann. Hematol. 2018. Vol. 97, № 2. P. 255–266.
99. Dunleavy K. Approach to the Diagnosis and Treatment of Adult Burkitt's Lymphoma // J. Oncol. Pract. American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2018. Vol. 14, № 11. P. 665–671.
100. Барях Е.А., Мякова Н.В., Поддубная И.В. Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 251–253.
101. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). // Флебология. 2015. Vol. 4, № 2. P. 3–52.
102. Дудина Г.А., Пивник А.В. Неходжкинские лимфомы у больных ВИЧ-инфекцией // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 126–137.
103. 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. American Society of Clinical Oncology, 1996. Vol. 14, № 9. P. 2465–2472.
104. Doocey R.T. et al. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. // Br. J. Haematol. 2005. Vol. 131, № 2. P. 223–230.
105. Rizzari C. et al. Outcome of very late relapse in children with acute lymphoblastic leukemia // Haematologica. 2004. Vol. 89, № 4. P. 427–434.

106. Zhao J. et al. Treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia with bortezomib-based chemotherapy. // *Int. J. Gen. Med.* 2015. Vol. 8. P. 211–214.
107. Jaime-Perez J.C. et al. Efficacy of mitoxantrone as frontline anthracycline during induction therapy in adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: A single-center experience // *Leuk. Lymphoma.* Taylor and Francis Ltd, 2015. Vol. 56, Nº 9. P. 2524–2528.
108. Luskin M.R. et al. Nelarabine, cyclophosphamide and etoposide for adults with relapsed T-cell acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma // *British Journal of Haematology.* Blackwell Publishing Ltd, 2016. Vol. 174, Nº 2. P. 332–334.
109. Peirs S. et al. Targeting BET proteins improves the therapeutic efficacy of BCL-2 inhibition in T-cell acute lymphoblastic leukemia. // *Leukemia.* 2017. Vol. 31, Nº 10. P. 2037–2047.
110. 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. Vol. 26, Nº 11. P. 1843–1849.
111. Snyder D.S. Allogeneic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2000. Vol. 6, Nº 6. P. 597–603.
112. Fielding A.K. et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study // *Blood.* 2007. Vol. 109, Nº 3. P. 944–950.
113. 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. Vol. 95, Nº 4. P. 589–596.
114. Lau T.K.H., Yip C.H.W., Yeo W. State of the Art Antiemetic Therapy for Cancer Patients. // *Curr. Oncol. Rep.* 2016. Vol. 18, Nº 1. P. 2.
115. Blumberg N. et al. Platelet transfusion and survival in adults with acute leukemia // *Leukemia.* Nature Publishing Group, 2008. Vol. 22, Nº 3. P. 631–635.

116. Farrell K. et al. An antithrombin replacement strategy during asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia is associated with a reduction in thrombotic events // *Leuk. Lymphoma*. Taylor and Francis Ltd, 2016. Vol. 57, № 11. P. 2568–2574.
117. Ueda M. et al. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. // *Blood Rev.* 2018. Vol. 32, № 2. P. 106–115.
118. Bates J.S., Buie L.W., Woodis C.B. Management of menorrhagia associated with chemotherapy-induced thrombocytopenia in women with hematologic malignancy // *Pharmacotherapy*. 2011. Vol. 31, № 11. P. 1092–1110.
119. Абузарова Г.Р. et al. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., 2016. 94 р.
120. Geludkova O. et al. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in remission // *Med. Pediatr. Oncol.* 2001. Vol. 37, № 3. P. Abstract p168.
121. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.

Приложение А1. Состав рабочей группы

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. **Лалин В.А.**, к.м.н., заведующий отделением гематологии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»

14. **Капанов К.Д.**, к.м.н., заведующий отделением гематологии
ГБУЗ «Волгоградский областной онкологический диспансер»

Блок по организации медицинской помощи:

15. **Геворкян Тигран Гагикович**, заместитель директора НИИ КЭР
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», главный
специалист-онколог Московской области.

16. **Иванов Сергей Анатольевич**, д.м.н., проф. РАН, директор
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России.

17. **Невольских Алексей Алексеевич**, д.м.н., заместитель
директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

18. **Хайлова Жанна Владимировна**, к.м.н., заместитель
директора по организационно-методической работе МРНЦ им.
А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России.

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 больные 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 референтным 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 рандомизированные 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

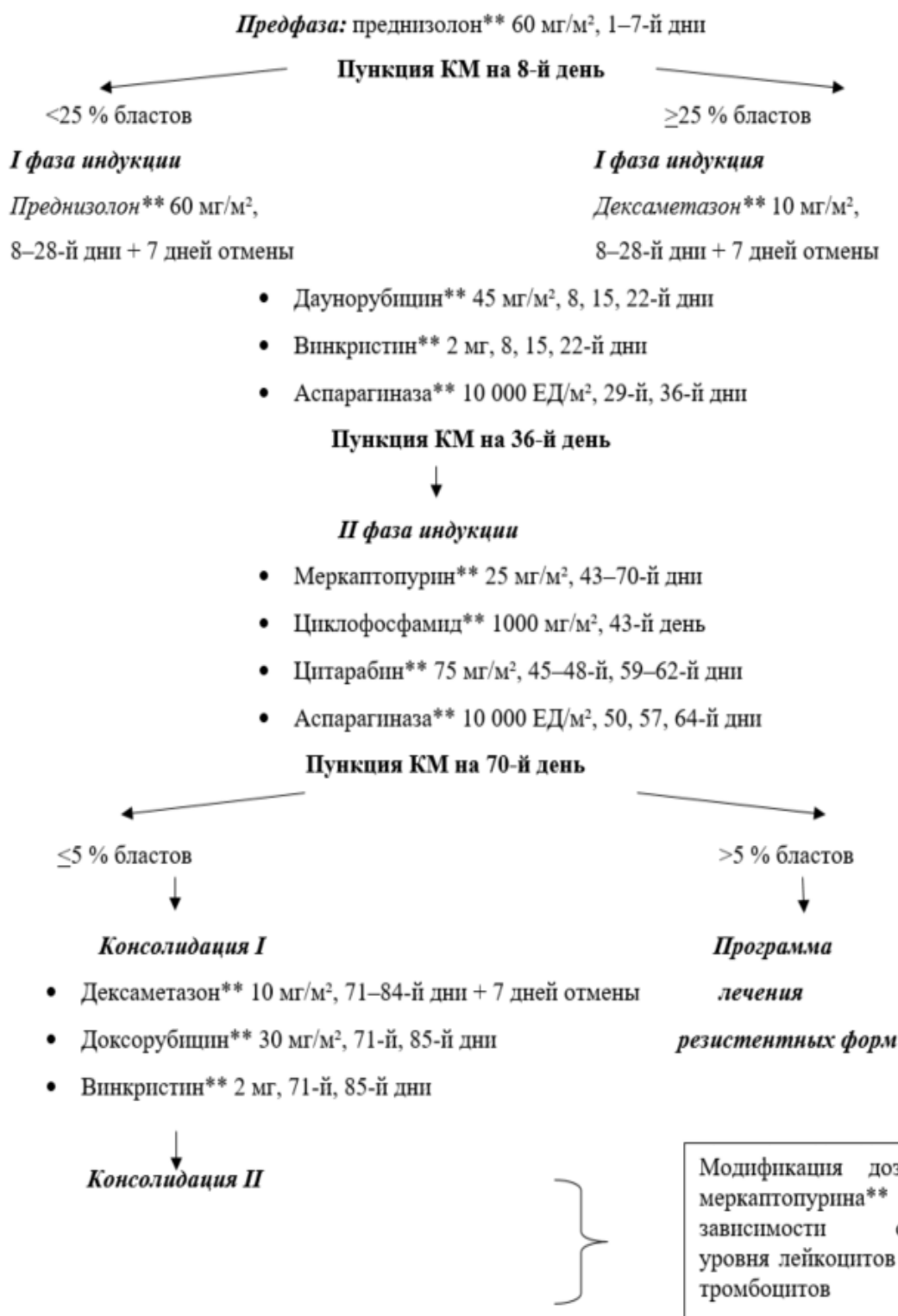
заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3. Связанные документы

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»



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

↓
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-ГСК 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):

- 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

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

Число лейкоцитов	Число тромбоцитов	Доза меркаптопурина**
Более 2,0 × 10 ⁹ /л	Более 100 × 10 ⁹ /л	100 % дозы
От 1,0 × 10 ⁹ /л до 2,0 × 10 ⁹ /л	От 50 × 10 ⁹ /л до 100 × 10 ⁹ /л	50 % дозы
Менее 1,0 × 10 ⁹ /л	Менее 50 × 10 ⁹ /л	0 %

(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

Профилактика нейролейкемии

Инtrateкально (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 больные, 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.

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

Фаза терапии введения	Доза, путь введения	Время
Предфаза (1–5-й дни)		
Дексаметазон** дни	10 мг/м ² внутрь	1–5-й
Циклофосфамид** дни	200 мг/м ² в/в (1 ч)	3–5-й
Метотрексат** день	15 мг инtrateкально	1-й
I фаза индукции (6–20-й день)		
Дексаметазон** 16-й дни	10 мг/м ² внутрь	6, 7, 13–
Винкристин** й дни	2 мг в/в (болюсно)	6, 13, 20-

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

Возраст >55 лет 30 мг/м²

- Аспарагиназа** 10 000 ЕД/м², 20-й, 17-й дни

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/м ² внутрь	1–5-й дни
Винкристин**	1 мг/м ² (макс 2 мг) в/в (болюсно)	1-й день
Метотрексат**	1.5 г/м ² в/в (24 ч)	1-й день
<i>Возраст >55 лет</i>	<i>1,0 г/м² в/в</i>	
#Этопозид**	250 мг/м ² в/в (1 ч)	4-й, 5-й дни
Цитарабин**	2 г/м ² 2 раза в день в/в (3 ч)	5-й день
<i>Возраст >55 лет</i>	<i>1 г/м² 2 раза в день в/в</i>	
Г-КСФ	5 мкг/кг подкожно	начиная с 7-го дня
Метотрексат**	15 мг	} интратекально 12-й день
Цитарабин**	40 мг	
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/м ² в/в (24 ч)	1, 15-й дни
<i>Возраст >55 лет</i>	<i>1,0 г/м² в/в</i>	
Аспарагиназа**	10 000 ЕД/м ² ,	2-й, 9, 16, 23-й дни
Меркаптопурин**	60 мг/м ² внутрь	1–7, 15–21-й дни

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

Рейндукция I (22-я неделя)

Преднизолон**	20 мг/м ² в/в 3 рвд	1–14-й дни
Винкристин**	1 мг/м ² в/в (болюсно)	1–7-й дни
Доксорубицин**	50 мг/м ² в/в (15 мин)	1–7-й дни
Метотрексат**	15 мг	} интратекально
Цитарабин**	40 мг	
Дексаметазон**	4 мг	

Рейндукция II

Циклофосфамид**	1000 мг/м ² в/в	26-й, 46-й дни
Цитарабин**	75 мг/м ² в/в	28–31, 35–38, 42–45-й дни
Меркаптопурин**	60 мг/м ² внутрь	26–46-й дни

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

Консолидация III (30-я неделя)

Метотрексат**	1,5 г/м ² в/в (24 ч)	Дни 1-й, 15-й дни
<i>Возраст >55 лет</i>	<i>1,0 г/м² в/в</i>	
Аспарагиназа**	10 000 ЕД/м ² ,	2-й, 9, 16, 23-й дни
Меркаптопурин**	60 мг/м ² внутрь	1–7, 15–21-й дни

Консолидация IV (36-я неделя)

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

Консолидация V (41-я неделя)

Циклофосфамид**	1000 мг/м ² в/в	1-я неделя
Цитарабин**	500 мг/м ² в/в (24 ч)	1-я неделя
Метотрексат**	15 мг	} интратекально
Цитарабин**	40 мг	

Дексаметазон** 4 мг
Оценка ремиссии: 46-я неделя (с оценкой МОБ).

Консолидация VI (46-я неделя)

Метотрексат**	1,5 г/м ² в/в (24 ч)	1-й, 15-й дни
<i>Возраст >55 лет</i>	<i>1,0 г/м² в/в</i>	
Аспарагиназа**	10 000 ЕД/м ² ,	2-й, 9, 16, 23-й дни
Меркаптопурин**	60 мг/м ² внутрь	1-7, 15-21-й дни

Инtrateкальное введение препаратов (52-я неделя)

Метотрексат**	15 мг	инtrateкально	52-я неделя
Цитарабин**	40 мг		
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/м ² в/в (15 мин)	1-й, 3-й дни	
<i>Возраст >55 лет</i>	<i>7 мг/м² в/в</i>		
#Флударабин**	30 мг/м ² в/в (1 ч)	1-5-й дни	
Цитарабин**	2 г/м ² в/в (2 ч)	1-5-й дни	
<i>Возраст >55 лет</i>	<i>1 г/м² в/в</i>		
Г-КСФ	5 мкг/кг	начиная с 7-го дня	
Метотрексат**	15 мг	инtrateкально	1-й день
Цитарабин**	40 мг		
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/м ² в/в (2 ч)	1-5-й дни	
Цитарабин**	1,5 г/м ² (90 мин)	1-5-й дни	
<i>Возраст >55 лет</i>	<i>1 г/м² в/в</i>		
Г-КСФ	5 мкг/кг	начиная с 6-го дня	
Метотрексат**	15 мг	инtrateкально	1-й день
Цитарабин**	40 мг		
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 введения	Доза, путь введения	Время
------------------------------	----------------------------	--------------

Hyper-CVAD

Циклофосфамид*	300 мг/м ² 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/м ² 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/м ² в/в (24 ч);	1-й день
---------------	--------------------------------	----------

Цитарабин**	3 г/м ² 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.

Обязательная поддерживающая терапия в течение 2-х лет.

Протокол французской группы GRAALL-2003

Фаза терапии введения	Доза, путь введения	Время
------------------------------	----------------------------	--------------

Предфаза

Преднизолон**	60 мг/м ²	дни -7 до -1
Метотрексат**	15 мг интратекально	между -7 и -4

Индукция I

Преднизолон**	60 мг/м ²	1-14-й дни
Даунорубицин**	50 мг/м ²	1-3-й дни
	30 мг/м ²	15-й, 16-й дни
Винкристин**	2 мг	1, 8, 15, 22-й дни
Аспарагиназа**	6000 ЕД/м ²	8, 10, 12, 20, 22, 24, 26, 28-й дни
Циклофосфамид**	750 мг/м ²	1-й день
	750 мг/м ²	15-й день (при хорошем раннем ответе)
	500 мг/м ² (12 ч)	15-й, 16-й день (при недостаточном раннем ответе)
Филграстим**	5 мкг/кг	с 17-го дня до восстановления гранулоцитов

Интенсивный индукционный курс при отсутствии ремиссии после I фазы

#Идарубицин**	12 мг/м ²	1–3-й дни
Цитарабин**	2 г/м ² (12 ч)	1–4-й дни
Филграстим** гранулоцитов	5 мкг/кг	с 9-го дня до восстановления

Консолидация – блоковая терапия

Блоки 1, 4, 7

Цитарабин**	2 г/м ² (12 ч)	1-й, 2-й дни
Дексаметазон**	10 мг (12 ч)	1-й, 2-й дни
Аспарагиназа**	10 000 ед/м ²	3-й день
Филграстим**	5 мкг/кг	7–13-й дни

Блоки 2, 5, 8

Метотрексат**	3 г/м ² в/в (24 ч)	15-й день
Винкристин**	2 мг в/в	15-й день
Аспарагиназа**	10,000 ед/м ²	16-й день
Меркаптопурин**	60 мг/м ²	15–21-й дни
Филграстим**	5 мкг/кг	22–27-й дни

Блоки 3, 6,

Циклофосфамид**	500 мг/м ²	29-й, 30-й дни
#Этопозид**	75 мг/м ²	29-й, 30-й дни
Метотрексат**	25 мг/м ²	29-й день
Филграстим** гранулоцитов	5 мкг/кг	С 31-го дня до восстановления

Поздняя интенсификация (между блоками консолидации 6 и 7)

Для пациентов в ПР после I фазы индукции

Преднизолон**	60 мг/м ²	1–14-й дни
Винкристин**	2 мг	1, 8, 15-й дни
Даунорубицин**	30 мг/м ²	1–3-й дни
Аспарагиназа**	6 000 ЕД/м ²	8, 10, 12, 18, 20, 22-й дни
Циклофосфамид**	500 мг/м ² (12 ч)	15-й день
Филграстим**	5 мкг/кг	если нейтрофилы <0,5/л, до восстановления

Для пациентов в ПР после II интенсивной фазы

#Идарубицин**	9 мг/м ²	1–3-й дни
Цитарабин**	2 г/м ² (12 ч)	1–4-й дни
Филграстим**	5 мкг/кг	с 9-го дня до восстановления гранулоцитов

Поддерживающая терапия

Преднизолон**	40 мг/м ²	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/м ² /нед внутрь	в течение 24 мес
Меркаптопурин**	60 мг/м ² /день	в течение 24 мес

ЦНС: профилактика/лечение**Профилактика**

Метотрексат**	15 мг	} интратекально	1-й и 8-й дни индукции;
Цитарабин**	30 мг		29-й день каждого блока консолидации;
Метилпреднизолон**	40 мг		1-й день поздней интенсификации.

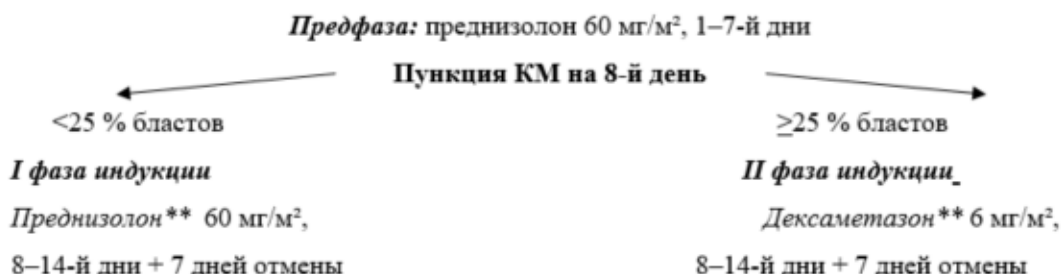
Краниальное облучение 18 Гр перед началом поддерживающей терапии, 6-меркаптопурин** 60 мг/м²/сут во время облучения.

Лечение нейролейкемии, диагностированной в дебюте заболевания

Метотрексат**	15 мг	} интратекально	8 введений между днями
Цитарабин**	30 мг		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)



- Даунорубинин** 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



Консолидация I

- Дексаметазон** 6 мг/м², 71–84-й дни + 7 дней отмены
- Доксорубинин** 30 мг/м², 71-й и 85-й дни
- Винкристин** 2 мг, 71-й и 85-й дни



Консолидация II

- Меркаптопурин** 50 мг/м², 92–105-й дни
- Аспарагиназа** 6000 ЕД/м², 92-й и 99-й дни

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



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
- 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

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

Число лейкоцитов	Число тромбоцитов	Доза 6-МР
Более 2,0 × 10 ⁹ /л	Более 100 × 10 ⁹ /л	100 % дозы
От 1,0 × 10 ⁹ /л до 2,0 × 10 ⁹ /л	От 50 × 10 ⁹ /л до 100 × 10 ⁹ /л	50 % дозы
Менее 1,0 × 10 ⁹ /л	Менее 50 × 10 ⁹ /л	0 %

Инtrateкально (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/м^2 , в 1–5-й дни), метотрексат** (инtrateкально 12 мг, в 1-й день).

Индукция, фаза I: дексаметазон** (перорально, 10 мг/м^2 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 $>1,0 \times 10^9/\text{л}$).

Индукция, фаза II: циклофосфамид** (внутривенно, 300 мг/м^2 в 20–22-й дни)[1]; цитарабин** (внутривенно, 60 мг/м^2 в 21–24-й, 28–31-й дни).

Консолидация (каждые 4–6 нед): циклы 1, 3, 5 – метотрексат** (1000 мг/м^2 ; у пациентов >70 лет – 500 мг/м^2 , внутривенно, в 1-й день); аспарагиназа** (1000 ЕД/м^2 ; у пациентов >70 лет – 5000 ЕД/м^2 , внутримышечно, во 2-й день); циклы 2, 4, 6 – цитарабин** (1000 мг/м^2 ; у пациентов >70 лет – 500 мг/м^2 , 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/м^2 в 1–90-й дни); метотрексат** (внутривенно, 25 мг/м^2 , 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 нейтролейкемии 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 (НМА):

- Метотрексат** 1000 мг в/в непрерывной 24-часовой инфузией, 1-й день
- Цитарабин** 3 г/м² (у больных 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
- Доксорубин** 10 мг/м² в/в за 24 ч, 1–4-й дни¹
- Винкристин** 0,5 мг в/в за 24 ч, 1–4-й дни
- Преднизолон** 60 мг/м² внутрь 1–5-й дни
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в, 5-й день[2]

NHL-BFM 90 (В-НХЛ2004 маб.)

Схема лечения:

- Группа низкого риска: V – A – B
- Группа промежуточного риска или высокого риска: V – AA – BB, далее – рестадирирование
- если ПР, то AA – BB (– AA – BB – у пациентов высокого риска);
- если неполный ответ, то CC, далее – рестадирирование;
- 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)
- Доксорубин** 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
- Доксорубин** 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
- #Идарубин** 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 SE 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 SE:

- 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

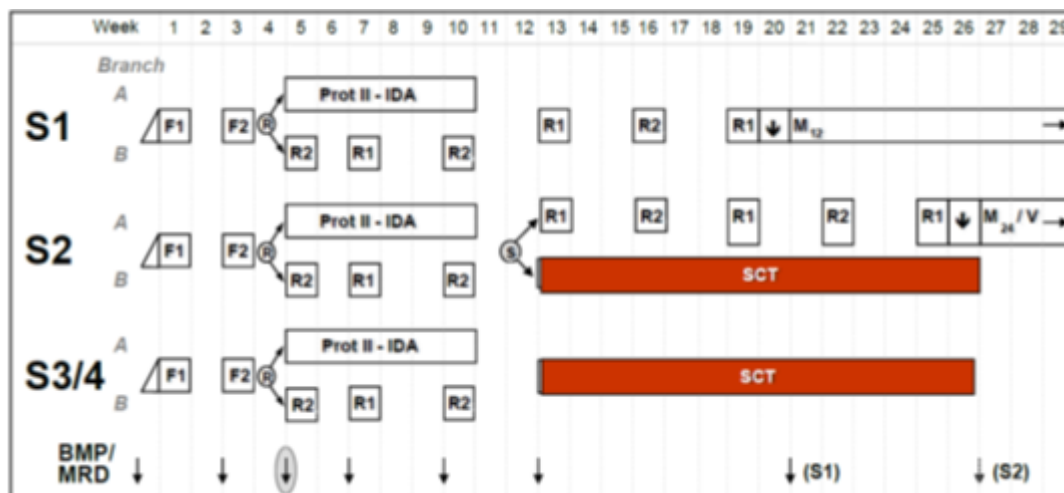


Рис. 1

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

Инtrateкальное 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

Инtrateкальное 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
- Даунорубин** 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

Инtrateкальное 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

Инtrateкальное 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

Инtrateкальное 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

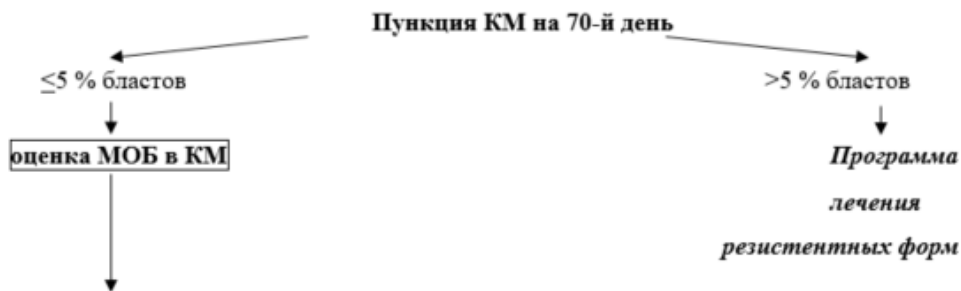
Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в 0, 7, 14, 21, 28, 35-й дни.

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.



Консолидация I (71–105-й дни)

- Иматиниб** 600 мг внутрь, 71–105-й дни (если нет МолПР, переход на дазатиниб 140 мг)
- 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.

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

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)**

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)**

Число лейкоцитов	Число тромбоцитов	Доза меркаптопурина**
Более 2,0 × 10 ⁹ /л	Более 100 × 10 ⁹ /л	100 % дозы
От 1,0 × 10 ⁹ /л до 2,0 × 10 ⁹ /л	От 50 × 10 ⁹ /л до 100 × 10 ⁹ /л	50 % дозы
Менее 1,0 × 10 ⁹ /л	Менее 50 × 10 ⁹ /л	0 %

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)
- 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

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

Профилактика нейрорлейкемии

- 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 нейрорлейкемии

После диагностики нейрорлейкемии 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 инотузумабом озогамицин**

1 цикл (21–28 дней): инотузумабом озогамицин** день 1-й – 0,8 мг/м², день 8-й и 15-й – 0,5 мг/м².

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.

Следует обратить внимание на необходимость коррекции дозы #венетоклакса в случае его использования вместе с ингибиторами СУРЗА. Доза #венетоклакса снижается на 50 % при совместном использовании с умеренными ингибиторами СУРЗА (например, флуконазол**, вориконазол**) и снижается на 75 % при совместном использовании с мощными ингибиторами СУРЗА (например, карбамазепин**, фенитоин**).

Приложение А3.2. Долгосрочные результаты терапии Rh-негативных ОЛЛ взрослых в зависимости от принципа химиотерапевтического воздействия

Таблица 5. Долгосрочные результаты терапии Rh-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 донор = 45 (p 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 года 77 % В возраст от 21 30 = %
Неинтенсивное, но непрерывное	ОЛЛ-2009 [65]	n = 298, 15–55 лет	Реализована у 7 %	60 %

Приложение А3.3. Тактика проведения аллогенной трансплантации КМ/гемопозитических 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-НТЗ-рецепторов, дексаметазона** и апрепитанта Антагонист 5-НТЗ-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); • палонсетрон (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-НТЗ-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-НТЗ-рецепторов (выбирается 1 из приведенного перечня): • ондансетрон** (перорально, 16–24 мг, или в/в, 8–12 мг)	Антагонист 5-НТЗ-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)

	<ul style="list-style-type: none"> • трописетрон (в/в, 2 мг); • палонсетрон (перорально, 0,5 мг, или в/в, 0,25 мг); • дексаметазон** (перорально или внутривенно, 12 мг); • апрепитант (перорально, 125 мг) 	<ul style="list-style-type: none"> • трописетрон (в/в, 2 мг); • палонсетрон (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	<ul style="list-style-type: none"> • дексаметазон** (перорально или в/в, 12 мг) 	
	<ul style="list-style-type: none"> • прохлорперазин (перорально или в/в, 10 мг, каждые 4–6 ч); • метоклопрамид** (перорально или в/в, 10–40 мг, каждые 4–6 ч) 	
Минимальный	<p>Рутинная профилактическая терапия не требуется (следует рассмотреть вопрос об использовании антиэметиков, перечисленных для первичной профилактики тошноты/рвоты у пациентов низкого риска)</p>	

[1] Дни указаны относительно начала префазы терапии.

[2] В зависимости от переносимости предыдущего курса дозы препаратов увеличиваются или уменьшаются на 20 %.

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

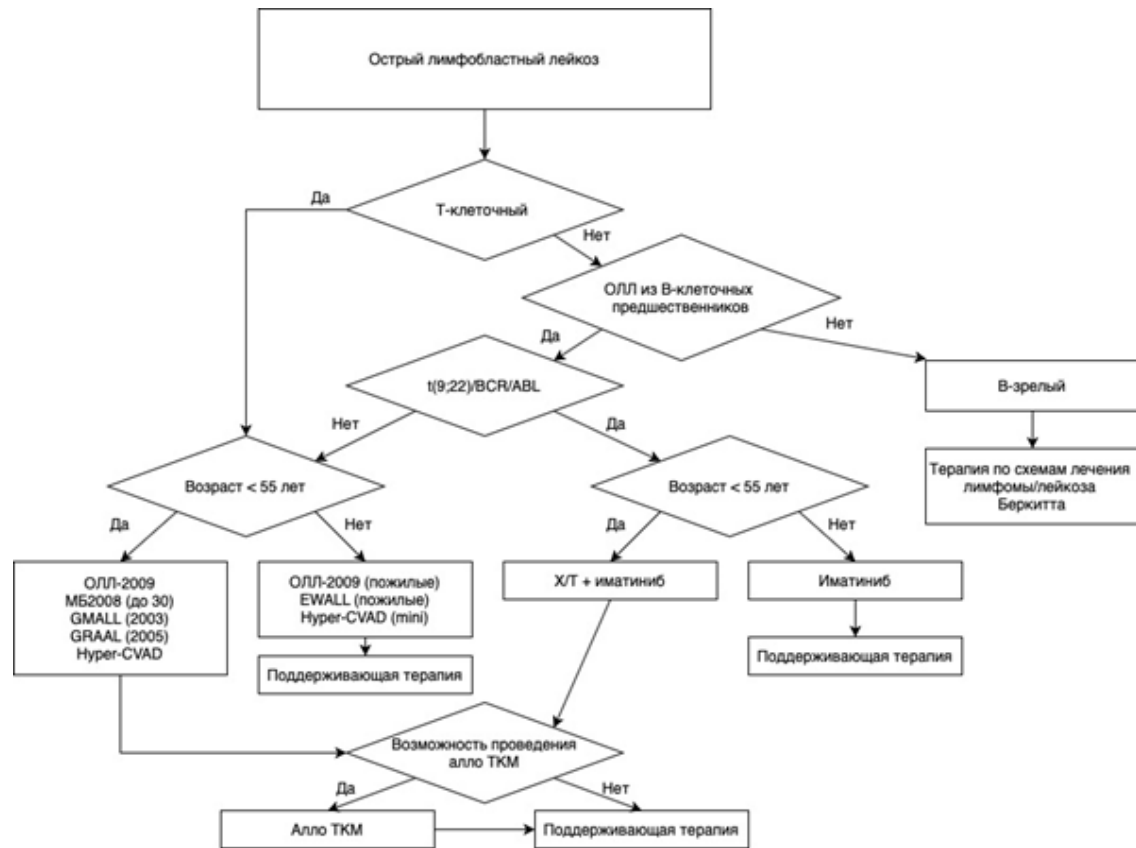


Рис. 2. Алгоритм принятия решения на момент диагностики ОЛЛ

Приложение В. Информация для пациентов

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 организма. 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 Г.

Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента по версии ECOG

Шкала оценки общего состояния пациента по версии ECOG

Оригинальное 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 В-лимфоцитов: CD19+ и CD79a+ и/или суCD22+	
CD 10–	ОЛЛ из про-В-лимфоцитов (В-I)

CD10+ cylg-	Common- ОЛЛ (B-II)
cylg+ slg-	ОЛЛ из пре-B-лимфоцитов (B-III)
slg+	ОЛЛ из зрелых B-лимфоцитов (B-IV)
Ключевые маркеры для ОЛЛ из предшественников T-лимфоцитов: cyCD3+ и CD7+	
cyCD3+ CD7 только	ОЛЛ из про-T-лимфоцитов (T-I)
CD2+ и/или CD5+	ОЛЛ из пре-T-лимфоцитов (T-II)
CD1a+	ОЛЛ из кортикальных T-лимфоцитов (T-III)
sCD3+ CD1a-	ОЛЛ из зрелых T-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(1;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 TCR α/β HOX11 TCR β	Взрослые: 31 % Дети: 7 %	ОТ-ПЦР
	t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2 TCR α/β	Взрослые: 13 % Дети: 20 %	ОТ-ПЦР, FISH
	t(1;14)(p32;q11)	TALI TCR α/β	1-3 %	ОТ-ПЦР
	Нормальный lp32	SIL TALI	9-30 %	ОТ-ПЦР

	inv(7)(p15q34), 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