



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ  
ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ  
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**ПРОЕКТ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению  
детей, больных острыми лейкозами**

**Коллектив авторов (в алфавитном порядке):  
С.А.Маякова, В.С.Немировченко, А.В.Попа**

**Москва 2014**

## Определение

Острые лейкозы у детей - наиболее частое злокачественное новообразование (38-40%), они обуславливают высокую летальность, уступая первое место среди причин смертности у детей старше 2 лет лишь травмам.

## Эпидемиология

Частота лейкозов у детей составляет 3.2-4.4 на 100 000. Чаше болеют дети в возрасте 2-5 лет.

Острый лейкоз встречается в 95-98% случаев, редко наблюдается хронический миелолейкоз (2-5%). Хронический лимфолейкоз у детей не описан.

По морфологическим критериям бластных клеток различают лимфоидные (ОЛЛ) и миелоидные (ОМЛ) варианты острого лейкоза (аналогично острым лейкозам взрослых).

В детском возрасте чаще встречаются лимфобластные варианты острого лейкоза (78-80%). Нелимфобластные варианты более характерны для детей старшего возраста и составляют 17-20%, а у детей раннего возраста - до 40%.

## Прогностические факторы

Выделяют иммунологические подварианты заболевания. Различные морфологические варианты острых лейкозов характеризуются специфическими хромосомными аномалиями, что важно для дифференциальной диагностики и прогноза заболеваний.

При назначении лечения при остром лейкозе у детей ориентируются на прогностические факторы. Самое важное значение для прогноза имеет цитогенетический тип лейкоза.

Выделяют благоприятный, промежуточный и неблагоприятный прогноз заболевания. Наиболее разработаны прогностические факторы, влияющие на выживаемость больных при ОЛЛ у детей (табл. 1).

**Таблица 1.**

***Прогностические факторы при остром лимфобластном лейкозе у детей.***

Факторы	Прогноз		
	благоприятный	промежуточный	неблагоприятный
<i>Основные</i>			
Лейкоцитоз	$20 \cdot 10^9/\text{л}$	$20-200 \cdot 10^9/\text{л}$	$>200 \cdot 10^9/\text{л}$
Возраст (годы)	1-10	> 10	< 1
Иммунологический фенотип	Общий антиген-положительный		В-клеточные варианты
Цитогенетика	Гиперплоидность		t(9;22), t(4;11)
Поражение ЦНС	нет		есть
Ответ на терапию	Ответ на преднизолон + ответ на 15 день терапии	>15%, <25% в пунктате костного мозга на 15 день	Нет ремиссии к 33 дню лечения. Нет ответа на преднизолон, >25% бластов на 15 день

При ОМЛ у детей, так же как и у взрослых, для прогноза имеет значение морфологический вариант, иммунофенотипические признаки бластных клеток и хромосомные aberrации.

## ***Химиотерапия острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ).***

В настоящее время широко используется терапия острого лимфобластного лейкоза по программам БФМ, предусматривающим интенсификацию на всех этапах лечения.

ALL IC – BFM 2002

### **Программа ALL IC – BFM 2002**

(стандартный и средний риск - больные острым лимфобластным лейкозом с благоприятным и промежуточным прогнозом)

#### ***Протокол 1*** (64 дня) - (Индукция)

- преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь с 1 по 28 день с отменой в 2-3 дня
  - винкристин 1.5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни
  - рубомицин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни (при стандартном риске 8 и 15 день)
  - L-аспарагиназа 5 000 МЕ/м<sup>2</sup> внутривенно в 12,15,18,21,24, 27 и 30 дни
  - циклофосфан 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно + месна в 36 и 64 дни
  - цитозар 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно с 38 по 41, с 45 по 48, с 52 по 55 и с 59 по 62 дни
  - 6-меркаптопурин 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь с 36 по 63 дни
- Метотрексат эндолумбально в 0,15,29,45 и 59 дни в возрасте:
- < 1 года - 6 мг
  - > 1 года < 2 лет - 8 мг
  - > 2 лет < 3 лет - 10 мг
  - > 3 лет - 12 мг

#### ***Протокол М*** (56 дней) - (Консолидация)

- 6-меркаптопурин 25 мг/м<sup>2</sup> внутрь с 1 по 56 дни
  - метотрексат 2 г/м<sup>2</sup> внутривенно капельно (10% дозы в течение 30 мин, 90% дозы в течение 23 час 30 мин или 35 часов 30 мин) в 8,22,36 и 50 дни
  - метотрексат 5 г/м<sup>2</sup> с Т- клеточным лейкозом
  - лейковорин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно через 42,48 и 54 часа от начала введения метотрексата (доза лейковорина зависит от выведения метотрексата)
- Метотрексат эндолумбально в 8,22,36 и 50 дни в возрасте:
- < 1 года - 6 мг
  - > 1 года < 2 лет - 8 мг
  - > 2 лет < 3 лет - 10 мг
  - > 3 лет - 12 мг

#### ***Протокол 2*** (49 дней) (Поздняя интенсификация)

- дексаметазон 10 мг/ м<sup>2</sup> внутрь с 1 по 21 день с отменой в 2-3 дня
- винкристин 1.5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни
- доксорубицин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни
- L-аспарагиназа 10 000 МЕ/м<sup>2</sup> внутривенно в 8,11,15 и 18 дни
- циклофосфан 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно + месна в 36 день
- цитозар 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно с 38 по 41, с 45 по 48 дни
- пуринетол (6-меркаптопурин) 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь с 36 по 49 дни

Лучевая терапия на область головного мозга - 12 Гр (при стандартном и среднем рисках из В-предшественников не проводится, только для Т-клеточного лейкоза).

**Поддерживающая терапия в ремиссии** (до 104 недель от начала лечения):

- 6-меркаптопурин 40 мг/м<sup>2</sup>/день внутрь
- метотрексат 20 мг/м<sup>2</sup>/нед. внутрь

**Программа ALL IC - BFM 2002** (высокий риск - больные острым лимфобластным лейкозом с неблагоприятным прогнозом)

**Индукция ремиссии (72 дня):**

- преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь с 1 по 22 дни
- винкристин 1.5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни
- рубомицин (даунорубицин) 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни
- L-аспарагиназа 5 000 МЕ/м<sup>2</sup> внутривенно в 12,15,18,21,24, 27 и 30 дни
- Метотрексат эндолюмбально в 0,18 и 30 дни в возрасте:
- < 1 года - 6 мг
- > 1 года - 8 мг
- > 2 лет -10 мг
- > 3 лет -12 мг

Перерыв 2 недели, затем проведение 6 блоков HR1-М, HR2-М и HR3 последовательно с интервалом в 2 недели - всего 6 блоков.

**Блок HR1**(6 дней):

- дексаметазон 20 мг/ м<sup>2</sup> внутрь с 1 по 6 дни
- винкристин 1.5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 и 6 дни
- L-аспарагиназа 25 000 МЕ/м<sup>2</sup> внутривенно в 6 и 11 день

- метотрексат 5 г/м<sup>2</sup> внутривенно капельно (10% дозы в течение 30 мин, 90% дозы в течение 35 часов 30 мин) в 5 день

- лейковорин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно через 42, 48 и 54 часа от начала введения метотрексата, далее в зависимости от уровня метотрексата в сыворотке крови, который определяется каждые 6 ч)

- цитозар 2 г/м<sup>2</sup> внутривенно капельно каждые 12 часов в 4 день

Метотрексат, цитозар и преднизолон эндолюмбально:

Таблица 2.

Препарат	Доза в зависимости от возраста			
	< 1 года	>1 года < 2 лет	> 2 лет < 3 лет	> 3 лет
Метотрексат	6 мг	8 мг	10 мг	12 мг
Цитозар	16 мг	20 мг	25 мг	30 мг
Преднизолон	4 мг	6 мг	8 мг	10 мг

**БлокHR2** (6 дней):

- дексаметазон 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь с 1 по 5 дни
  - винкристин 1.5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день за 1 час до введения метотрексата
  - рубомицин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно (24 часа) в 4 день
  - метотрексат 5 г/м<sup>2</sup> внутривенно капельно (10% дозы в течение 30 мин, 90% дозы в течение 23 часов 30 мин) в 1 день
  - лейковорин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно через 42, 48 и 54 часа от начала введения метотрексата, далее в зависимости от уровня метотрексата в сыворотке крови, который определяется каждые 6 ч
  - ифосфамид 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1,2,3,4 и 5 дни
  - L-аспарагиназа 25 000 МЕ/м<sup>2</sup> внутривенно в 6 и 11 день
- Метотрексат, цитозар и преднизолон эндолюмбально:

Таблица 3.

Препарат	Доза в зависимости от возраста			
	< 1 года	>1 года < 2 лет	> 2 лет < 3 лет	> 3 лет
Метотрексат	6 мг	8 мг	10 мг	12 мг
Цитозар	16 мг	20 мг	25 мг	30 мг
Преднизолон	4 мг	6 мг	8 мг	10 мг

**БлокHR3 (6 дней):**

- дексаметазон 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь с 1 по 6 дни
  - цитозар 2 г/м<sup>2</sup> внутривенно капельно каждые 12 часов в 1 и 2 дни
  - этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 3,4 и 5 дни
  - L-аспарагиназа 25 000 МЕ/м<sup>2</sup> внутривенно в 6 и 11 день
- Метотрексат, цитозар и преднизолон эндолюмбально:

Таблица 4.

Препарат	Доза в зависимости от возраста			
	< 1 года	>1 года < 2 лет	> 2 лет < 3 лет	> 3 лет
Метотрексат	6 мг	8 мг	10 мг	12 мг
Цитозар	16 мг	20 мг	25 мг	30 мг
Преднизолон	4 мг	6 мг	8 мг	10 мг

После 6., блоков лучевая терапия на область головного мозга 12 Гр.

**Поддерживающая терапия в ремиссии (104 нед.):**

- 6-меркаптопурин 50 мг/м<sup>2</sup>/день внутрь
- метотрексат 20 мг/м<sup>2</sup>/нед. внутрь

**Показаниями для аллогенной ТКМ** больным с высоким риском развития рецидива являются следующие критерии:

- 1) отсутствие ремиссии к 33 дню терапии;
- 2) плохой ответ на преднизолон в сочетании со следующими факторами: лейкоцитоз периферической крови более 100,0x10<sup>9</sup>/л, изменения

генетические и молекулярно-биологические: t(9;22) или BCR/ABL; t(4;11) или MLL/AF4;  
3) состояние М3 (более 25% бластов) костного мозга к 15 дню индукции ремиссии у детей, имеющих высокий риск развития рецидива;

**Общие принципы лечения рецидивов.** Применяются интенсивные программы лечения, в частности, БФМ программа для больных с рецидивом (ОЛЛ-РЕЦ-БФМ 96).

#### **Лечение нейролейкоза.**

Спинальная пункция позволяет диагностировать поражение нервной системы даже в отсутствие клинической симптоматики. При анализе ликвора в качестве нормы принимаются следующие показатели: цитоз 0–6 лимфоцитов/мкл, белок 0,2–0,3#%, сахар 50–75 мг#%, мочевиная кислота 0,2–0,5 мг (по методике Мюллера—Зейферта). При увеличении количества ядерных элементов в ликворе следует думать о нейролейкозе, чаще всего в этих случаях увеличивается и уровень белка. Однако возможны случаи, когда клинически имеются неврологические симптомы, а в ликворе отсутствует цитоз. При этом следует обращать внимание на увеличение количества белка.

#### **Международные критерии оценки поражения ЦНС**

ЦНС статус I (негативный):

- Нет клинических проявлений поражения ЦНС.
- Нет данных за поражение ЦНС по данным КТ/МРТ.
- Нормальное глазное дно.
- В ликворе полностью отсутствуют бластные клетки.

ЦНС статус II (негативный):

- Бласты в ликворе не определяются. Соотношение эритроцитов и лейкоцитов 100:1 по препаратам, сделанным на цитоспине. Количество клеток в 1 мл ликвора не превышает 5 клеток. Пункция визуально не была травматичной.
- Определяются лимфобласты, но соотношение эритроцитов и лейкоцитов — более чем 100:1 по препаратам, сделанным на цитоспине. Данное соотношение эритроцитов и лейкоцитов рассматривается как результат травматичной пункции и ликвор был контаминирован кровью.

ЦНС статус III (позитивный):

- Травматичная пункция (ликвор на глаз контаминирован кровью). Количество лейкоцитов в 1 мл ликвора — более 50.
- Массивное поражение мозга или моговых оболочек по данным КТ/МРТ.
- Лейкемическое поражение сетчатки даже при отсутствии бластов в ликворе.
- Нетравматичная люмбальная пункция, количество клеток в 1 мл ликвора — более 5, при этом большинство клеток по данным цитологического исследования (цитоспин) — бласты.
- Если контаминация ликвора кровью сомнительная, лейкемическое поражение ЦНС должно быть констатировано при следующих показателях:

1. Количество клеток более 5 в 1 мл + большинство из них — бласты (цитоспин) + соотношение лейкоцитов к эритроцитам — 100:1

(цитоспин).

2. Количество клеток — более 5 в 1 мл ликвора + более высокий процент бластов в ликворе, чем в периферической крови (цитоспин).

При исследовании ликвора методом иммунофореза с ПЦР при первичной диагностике ОЛЛ у всех детей выявляется наличие бластов в ликворе даже в случаях отрицательного результата при цитологическом исследовании.

С целью диагностики поражения нервной системы проводятся также дополнительные методы исследования: рентгеновская КТ, МРТ, электроэнцефалография и эхоэнцефалография.

В случаях нейролейкоза эндолюмбально вводят метотрексат (12 мг) или метотрексат в сочетании с цитарабином (30 мг) и преднизолоном (10 мг) до получения 3-х нормальных анализов спинномозговой жидкости. В последующем рекомендуется эндолюмбальное введение химиопрепаратов 1 раз в 1-1.5 месяцев с целью поддерживающей терапии.

Одновременно проводят высокодозную системную химиотерапию (программа мБФМ для больных с рецидивом ОЛЛ). При показаниях с терапевтической целью осуществляют повторную гамма-терапию на область головного мозга (в суммарной дозе 30 Гр).

### **Химиотерапия острых миелоидных лейкозов (ОМЛ).**

При лечении детей, больных ОМЛ наибольшая эффективность была получена при применении программ AML BFM 98, AML BFM 2004, MRC 10 и MRC 12, которые состоят из индукции ремиссии и послеиндукционного лечения: консолидации ремиссии и поддерживающей терапии.

### **ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ**

С целью индукции ремиссии применяется два курса химиотерапии: АЕ и НАМ.

#### **АЕ**

Цитозинарабинозид (Ага-С) 100 мг/м<sup>2</sup>/день 1–2 дни, инфузия 48 часов

Ага-С 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 часов 3–8 дни, инфузия 30 мин.

Идарубицин 12 мг/м<sup>2</sup>/день 3, 5, 7 дни

Этопозид 150 мг/м<sup>2</sup>/день 6, 7, 8 дни, инфузия 30 мин.

Ага-С эндолюмбально 1 и 8 дни. 20 мг для детей моложе 1 года, 26 мг – для детей от года до двух лет, 34 мг – для детей от двух до 3 лет и 40 мг для больных старше 3 лет.

#### **НАМ**

Ага-С 3 г/м<sup>2</sup> каждые 12 часов 1–3 дни, инфузия 3 часа

Митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> 3,4 дни, инфузия 30 мин, через 3 часа после окончания Ага-С

Ага-С эндолюмбально день 6. 20 мг для детей моложе 1 года, 26 мг – для детей от года до двух лет, 34 мг – для детей от двух до 3 лет и 40 мг для больных старше 3 лет.

### **ПОСЛЕИНДУКЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ**

С целью консолидации проводят еще два курса из ниже перечисленных.

#### AI

Ага-С 500 мг/м<sup>2</sup>/день 1–4 дни, инфузия 96 часов

Идарубицин 7 мг/м<sup>2</sup>/день 3, 5 дни, инфузия 60 мин

Ага-С эндолюмбально 1 и 6 дни. 20 мг для детей моложе 1 года, 26 мг – для детей от года до двух лет, 34 мг – для детей от двух до 3 лет и 40 мг для больных старше 3 лет.

#### hAM

Ага-С 1 г/м<sup>2</sup> каждые 12 часов 1–3 дни, инфузия 3 часа

Митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> 3,4 дни, инфузия 30 мин, через 3 часа после окончания Ага-С

Ага-С эндолюмбально 1 и 6 дни. 20 мг для детей моложе 1 года, 26 мг – для детей от года до двух лет, 34 мг – для детей от двух до 3 лет и 40 мг для больных старше 3 лет.

#### НАЕ

Ага-С 3 г/м<sup>2</sup> каждые 12 часов 1–3 дни, инфузия 3 часа

Этопозид (VP-16) 125 мг/м<sup>2</sup> 2, 3, 4, 5 дни, инфузия 60 мин, через 3 часа после окончания Ага-С

Ага-С эндолюмбально 1 день. 20 мг для детей моложе 1 года, 26 мг – для детей от года до двух лет, 34 мг – для детей от двух до 3 лет и 40 мг для больных старше 3 лет.

#### hAE

Ага-С 1 г/м<sup>2</sup> каждые 12 часов 1–3 дни, инфузия 3 часа

Этопозид (VP-16) 125 мг/м<sup>2</sup> 2, 3, 4, 5 дни, инфузия 60 мин, через 3 часа после окончания Ага-С

Ага-С эндолюмбально 1 день. 20 мг для детей моложе 1 года, 26 мг – для детей от года до двух лет, 34 мг – для детей от двух до 3 лет и 40 мг для больных старше 3 лет.

#### FLAG

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) Граноцит или Нейпоген 5 мкг/кг в день подкожно 1–7 дни.

Флударабин (Флудара®) 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в течение 30 мин 2–6 дни. Препарат развести в концентрации не превышающей 1 мг/мл.

Ага-С 2 г/м<sup>2</sup>/сут в/венно капельно в течение 4 часов 2–6 дни. Препарат развести в 200 мл 0,9% раствора NaCl. Инфузию начать через 4 часа от окончания инфузии флударабина.

Ага-С эндолюмбально 1 день. 20 мг для детей моложе 1 года, 26 мг – для детей от года до двух лет, 34 мг – для детей от двух до 3 лет и 40 мг для больных старше 3 лет

#### **Поддерживающая терапия (до 78 недели от начала терапии индукции ремиссии)**

6-меркаптопурин (6-МП) 40 мг/м<sup>2</sup>/сут ежедневно

Ara-C 40мг/м<sup>2</sup>/сут один раз в день 4-дневным курсом каждые 28 дней.