



**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/м² внутрь с 1 по 28 день с отменой в 2-3 дня
 - винкристин 1.5 мг/м² внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни
 - рубомицин 30 мг/м² внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни (при стандартном риске 8 и 15 день)
 - L-аспарагиназа 5 000 МЕ/м² внутривенно в 12,15,18,21,24, 27 и 30 дни
 - циклофосфан 1000 мг/м² внутривенно капельно + месна в 36 и 64 дни
 - цитозар 75 мг/м² внутривенно капельно с 38 по 41, с 45 по 48, с 52 по 55 и с 59 по 62 дни
 - 6-меркаптопурин 60 мг/м² 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/м² внутрь с 1 по 56 дни
 - метотрексат 2 г/м² 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/м² с Т- клеточным лейкозом
 - лейковорин 30 мг/м² 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/ м² внутрь с 1 по 21 день с отменой в 2-3 дня
- винкристин 1.5 мг/м² внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни
- доксорубицин 30 мг/м² внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни
- L-аспарагиназа 10 000 МЕ/м² внутривенно в 8,11,15 и 18 дни
- циклофосфан 1000 мг/м² внутривенно капельно + месна в 36 день
- цитозар 75 мг/м² внутривенно капельно с 38 по 41, с 45 по 48 дни
- пуринетол (6-меркаптопурин) 60 мг/м² 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/м²/день внутрь
- метотрексат 20 мг/м²/нед. внутрь

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

Индукция ремиссии (72 дня):

- преднизолон 60 мг/м² внутрь с 1 по 22 дни
 - винкристин 1.5 мг/м² внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни
 - рубомицин (даунорубицин) 30 мг/м² внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни
 - L-аспарагиназа 5 000 МЕ/м² 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/ м² внутрь с 1 по 6 дни
- винкристин 1.5 мг/м² внутривенно в 1 и 6 дни
- L-аспарагиназа 25 000 МЕ/м² внутривенно в 6 и 11 день

- метотрексат 5 г/м² внутривенно капельно (10% дозы в течение 30 мин, 90% дозы в течение 35 часов 30 мин) в 5 день

- лейковорин 30 мг/м² 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/м² 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/м² внутрь с 1 по 5 дни
 - винкристин 1.5 мг/м² внутривенно в 1 день за 1 час до введения метотрексата
 - рубомицин 50 мг/м² внутривенно капельно (24 часа) в 4 день
 - метотрексат 5 г/м² внутривенно капельно (10% дозы в течение 30 мин, 90% дозы в течение 23 часов 30 мин) в 1 день
 - лейковорин 30 мг/м² 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/м² внутривенно капельно в 1,2,3,4 и 5 дни
 - L-аспарагиназа 25 000 МЕ/м² 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/м² внутрь с 1 по 6 дни
 - цитозар 2 г/м² внутривенно капельно каждые 12 часов в 1 и 2 дни
 - этопозид 150 мг/м² внутривенно капельно в 3,4 и 5 дни
 - L-аспарагиназа 25 000 МЕ/м² 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/м²/день внутрь
- метотрексат 20 мг/м²/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 100,0x10⁹/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/м²/день 1–2 дни, инфузия 48 часов

Ага-С 100 мг/м² каждые 12 часов 3–8 дни, инфузия 30 мин.

Идарубицин 12 мг/м²/день 3, 5, 7 дни

Этопозид 150 мг/м²/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/м² каждые 12 часов 1–3 дни, инфузия 3 часа

Митоксантрон 10 мг/м² 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/м²/день 1–4 дни, инфузия 96 часов

Идарубицин 7 мг/м²/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/м² каждые 12 часов 1–3 дни, инфузия 3 часа

Митоксантрон 10 мг/м² 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/м² каждые 12 часов 1–3 дни, инфузия 3 часа

Этопозид (VP-16) 125 мг/м² 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/м² каждые 12 часов 1–3 дни, инфузия 3 часа

Этопозид (VP-16) 125 мг/м² 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/м² внутривенно капельно в течение 30 мин 2–6 дни. Препарат развести в концентрации не превышающей 1 мг/мл.

Ага-С 2 г/м²/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/м²/сут ежедневно

Ara-C 40мг/м²/сут один раз в день 4-дневным курсом каждые 28 дней.