

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Д.Л. Пиневиц

19.05.2011

Регистрационный № 177-1110

**МЕТОД СТРАТИФИКАЦИИ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ  
ЛЕЙКОЗОМ НА ГРУППЫ РИСКА**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии»

АВТОРЫ:

Канд. биол. наук Кустанович А.М., канд. биол. наук Савицкая Т.В.,  
Кривко М.А., Мигас А.А., Волочник Е.В., канд. мед. наук Кирсанова Н.П., д-р  
мед. наук, проф. Алейникова О.В.

Минск 2010

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой гетерогенную группу заболеваний кроветворной системы, характеризующихся нарушением дифференцировки и нерегулируемой пролиферацией клеток миелоидной линии гемопоэза. Гетерогенность заболевания проявляется разнообразием морфологических, иммунологических, цитогенетических, молекулярных характеристик лейкозных клеток.

Современная стратегия терапии ОМЛ у детей, основанная на использовании рискадаптированной интенсивной полихимиотерапии (ПХТ), трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) на фоне совершенствования сопроводительной терапии позволили добиться значительного успеха в лечении заболевания. Большинство исследовательских групп, проводя стратификацию пациентов на группы риска, использует комбинацию цитогенетических данных и раннего ответа на терапию. Так, группу благоприятного прогноза составляют пациенты с транслокацией t(8;21) или инверсией inv(16) и полной ремиссией после первого курса ПХТ. Пациентов с поломками 5, 7, 3 хромосом, комплексным кариотипом относят к неблагоприятной, а всех остальных – к промежуточной группе риска. Пациенты с нормальным кариотипом также относятся к группе с промежуточным прогнозом, однако результаты их лечения показали гетерогенность этой подгруппы. В связи с этим в течение последних десятилетий ведутся активные исследования прогностически значимых молекулярных изменений при ОМЛ, использование которых позволит более точно разделить пациентов на группы риска, требующие терапии различной интенсивности.

Данная инструкция разработана для оптимизации разделения детей с ОМЛ на группы риска и проведения в соответствии с выделенными группами адекватной терапии.

Область применения – детская онкология и гематология. Уровень внедрения – республиканский. Противопоказаний к применению нет.

## **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, МАТЕРИАЛОВ И РЕАКТИВОВ**

Оборудование и реагенты, необходимые для проведения лабораторно-клинических исследований (гематологические, биохимические, иммунологические, цитогенетические, молекулярно-биологические).

Иммунологическое исследование бластных клеток: проточный цитофлуориметр с набором прикладных программ, центрифуга, моноклональные антитела, фосфатно-солевой буфер, раствор для лизиса эритроцитов, раствор параформальдегида 1%.

Цитогенетический метод исследования клеток костного мозга (КМ) и периферической крови (ПК): среда для промывания; полная среда для культивирования; центрифуги; Гистопак; камера Горяева; CO<sub>2</sub>-инкубатор; гипотонический раствор (0,55% раствор KCl); метанол; ледяная уксусная кислота; кольцеид (10 мкг/мл); стерильные флаконы или пробирки для культивирования; стерильные пастеровские пипетки; термостат; стерильные

пипетки на 5–10 мл; стерильные пипетки на 1 и 5 мл; фосфатный буфер I (pH=7,2–7,4); фосфатный буфер II (pH=6,8); 0,05% раствор трипсина; 5% раствор краски Гимза; 2xSSC; 20xSSC; этанол 70%; этанол 96%; микроскоп с камерой.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) для выявления химерных онкогенов: термоциклер; центрифуга с охлаждением на 14 000 об/мин; ячейки для горизонтального и вертикального электрофореза с источником тока; набор пипеток с переменными объемами от 0,5 мкл до 1 мл; термомиксер для выделения ДНК; ламинарный шкаф с вертикальным потоком воздуха; набор для выделения тотальной РНК; набор для выделения геномной ДНК, набор для синтеза кДНК; набор для проведения ПЦР; праймеры к химерным онкогенам.

Для определения молекулярных мутаций: термоциклер; центрифуги с охлаждением на 14000 об/мин; ПЦР боксы; аппарат для горизонтального электрофореза в агарозном геле; вакуумный аспиратор; варипипетки (дозаторы); вортекс; документирующая система; камера Горяева; магнитная мешалка с подогревом; морозильник  $-20^{\circ}\text{C}$ ; спектрометр; термомиксер; Histopaque; Taq-полимераза; В-меркаптоэтанол; агароза; вода деионизованная; изопропанол; ингибитор РНКаз; маркер молекулярного веса; обратная транскриптаза; растворы дезоксирибонуклеотид-трифосфатов (дНТФ); рэндом гексамеры; фенол-хлороформ-изоамиловый спирт (25:24:1); фосфатно-солевой буфер; хлороформ; этанол 70%; этанол 96%; TRI-reagent; наконечники для дозаторов с аэрозольными барьерами (объем – от 0,1 до 1000 мкл) и пробирки (объем – 0,2–50 мл); праймеры и пробы; Гистопак или Лимфопреп.

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА**

### **Терминология**

*Полная ремиссия:* отсутствие клинических симптомов лейкемии, <5% бластов в нормоклеточном костном мозге; более  $1,0 \times 10^9$ /л гранулоцитов и более  $100 \times 10^9$ /л тромбоцитов в гемограмме; отсутствие экстрамедуллярного поражения. Оценка достижения ремиссии проводится после индукционного курса ADE-HAM.

*Парциальная ремиссия:* бласты более 5%, но менее 15% в костном мозге, более  $1,0 \times 10^9$ /л гранулоцитов и более  $100 \times 10^9$ /л тромбоцитов в гемограмме; отсутствие экстрамедуллярного поражения. Оценивается после курса индукции ADE-HAM. Учитывая, что результаты терапии у таких пациентов сравнимы с таковыми у лиц, достигших полной ремиссии, им продолжается запланированный протокол.

*Полный ответ:* бласты в костном мозге менее 5%, но отсутствует восстановление гемопоэза.

*Рефрактерность:* отсутствие полной ремиссии после проведения двойной индукции – курса ADE-HAM.

*Рецидив:* более 10% бластов в костном мозге или любое экстрамедуллярное поражение не менее чем через 1 мес. после установления первой полной клинико-гематологической ремиссии.

*Нейролейкоз*: любое количество бластов в цитопрепарате, необъяснимое контаминацией ликвора периферической кровью или костным мозгом при ранении позвонков; или более 5 мононуклеаров в 1 мкл ликвора даже при отсутствии бластов; и/или симптомы поражения черепно-мозговых нервов либо иная неврологическая симптоматика, связанная с хлоромным ростом.

Градация статуса ЦНС для последующей оценки:

ЦНС I – отсутствие бластных клеток независимо от цитоза;

ЦНС II – наличие бластов, цитоз менее 5 мононуклеаров в 1 мкл ликвора;

ЦНС III – наличие бластов, цитоз 5–10 мононуклеаров в 1 мкл ликвора;

ЦНСIV – наличие бластов, цитоз более 10 мононуклеаров в 1 мкл ликвора.

### **Критерии включения/исключения**

Данная инструкция разработана для оптимизации диагностики и лечения ОМЛ у детей.

Условия включения пациентов в протокол:

- впервые выявленный острый миелоидный лейкоз;
- возраст до 18 лет включительно;
- отсутствие тяжелого сопутствующего заболевания, которое может препятствовать выполнению протокола лечения;
- состояние пациентов позволяет ожидать выживания в течение 10 дней от начала индукционной химиотерапии;
- согласие пациента (родителей) на лечение по данному протоколу.

Критерии исключения из протокола: а) возраст на момент установления диагноза старше 19 лет; б) острый лейкоз – вторая злокачественная опухоль; в) М3 морфологический вариант лейкоза с t(15;17); г) тяжелое сопутствующее заболевание, не позволяющее проводить химиотерапию по протоколу; д) смерть до установления диагноза ОМЛ и начала терапии по протоколу; е) ОМЛ у детей с синдромом Дауна.

### **Стратификация пациентов с ОМЛ на группы риска**

Совокупность проведенных диагностических исследований, в т. ч. выявленные цитогенетические aberrации, химерные онкогены и точечные мутации позволяют разделить пациентов с ОМЛ на три прогностические группы:

#### Группа стандартного риска:

- Inv 16
- t(8;21) с дополнительной потерей половой хромосомы (-Y/X), без мутации c-Kit

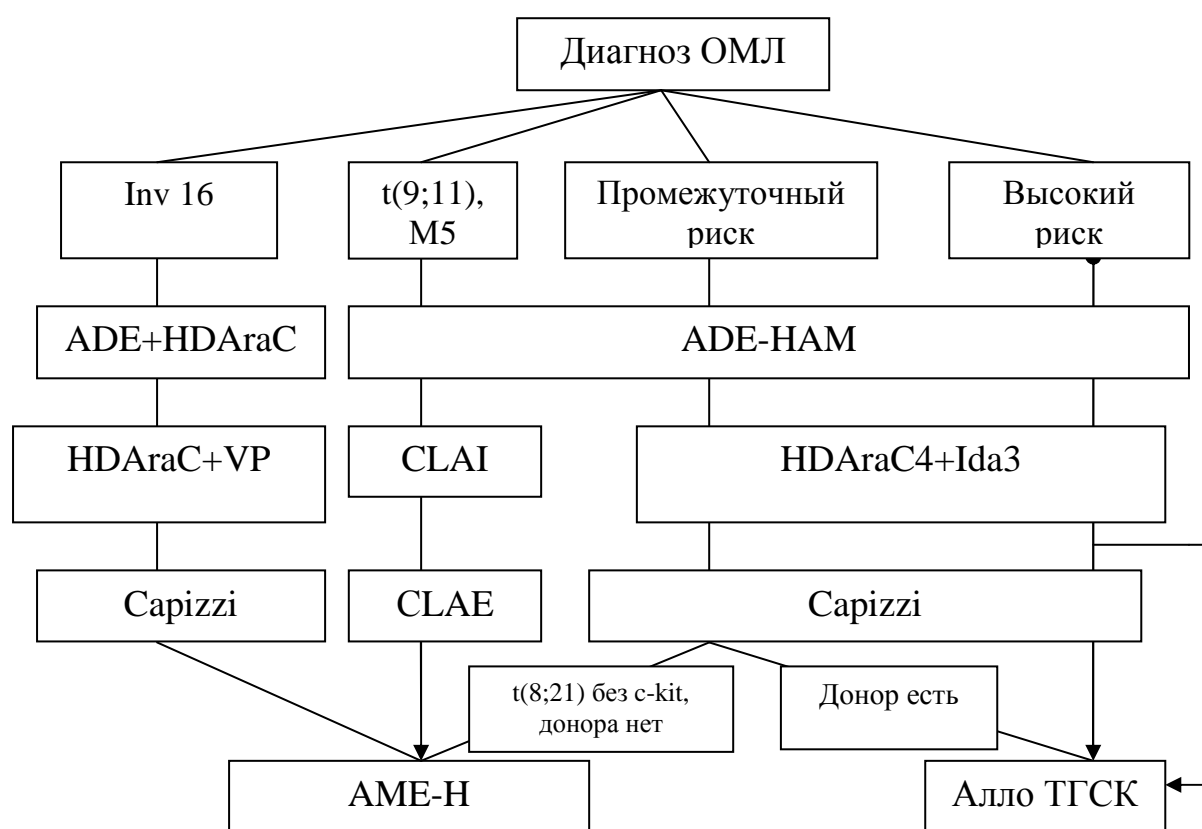
#### Группа промежуточного риска:

- t(8;21) без активирующей мутации c-Kit
- t(9;11)
- Нормальный кариотип без FLT3-ITD
- Отсутствие кариотипических и молекулярно-биологических критериев высокого риска

### Группа высокого риска:

- Нормальный кариотип с FLT3-ITD и без NPM(+)
- 11q23 аномалии (особенно t(6;11) и t(10;11))
- inv3, t(3;3)
- Сложные аномалии (более трёх аномалий)
- t(8;21) с активирующей мутацией c-Kit
- Моносомия 7
- Моносомия 5
- ОМЛ с мультилинейной дисплазией
- М7 морфологический вариант
- М6 морфологический вариант

### Общий дизайн протокола лечения



### Терапия пациентов с ОМЛ

Программная терапия ОМЛ традиционно включает два этапа. Первый, наиболее важный этап в лечении ОМЛ, определяющий дальнейший прогноз и шансы пациента на выживаемость, – терапия индукции ремиссии – направлена на максимальную эрадикацию лейкомиического клона. Второй этап – постремиссионная терапия направлена на уничтожение остаточных лейкомиических клеток, которые впоследствии могут привести к рецидиву заболевания.

При наличии лейкоцитоза более  $50 \times 10^9/\text{л}$  у пациентов с М4 или М5 морфологией и более  $100 \times 10^9/\text{л}$  у пациентов с М1 или М2 вариантами на момент установления диагноза индукция ремиссии начинается без цитарабина,

только даунорубицин в дозе 22,5 мг/м<sup>2</sup>/сут и этопозид 50 мг/м<sup>2</sup>/сут в виде постоянной инфузии до тех пор, пока не снизятся лейкоциты (обычно 3 дня), далее блок ADE с суточными дозами даунорубицина и этопозиды, из которых вычтена суммарная доза препаратов, полученных на фазе редукции лейкоцитоза.

### **Терапия пациентов группы стандартного риска**

Для пациентов группы стандартного риска предусмотрена только полихимиотерапия.

#### **А) пациенты с inv(16)**

*Индукционная терапия* состоит из двух блоков ПХТ (ADE и HD ARA-C). Второй блок проводится при достижении полной ремиссии после ADE только после восстановления гемопоэза (гранулоциты более 1,5x10<sup>9</sup>/л, тромбоциты более 100x10<sup>9</sup>/л).

#### Блок ADE

- Цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч каждые 12 ч, дни 1–7, всего 14 доз (суммарная доза 1400 мг/м<sup>2</sup>);
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч каждые 24 ч, дни 1–3, всего 3 дозы (суммарная доза 300 мг/м<sup>2</sup>);
- Даунорубицин 45 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч каждые 24 ч, дни 4–6, всего 3 дозы (суммарная доза 135 мг/м<sup>2</sup>);
- Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

#### Блок HD ARA-C:

- Цитарабин 3000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 3 ч каждые 12 ч, дни 1–3 всего 6 доз (суммарная доза 18000 мг/м<sup>2</sup>);
- Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

*Постремиссионная терапия* состоит из 3 блоков консолидирующей ПХТ с последующим краниальным облучением в суммарной дозе 18 Гр.

Условия начала блоков консолидирующей терапии: а) наличие клинико-гематологической ремиссии; б) тромбоциты более 100x10<sup>9</sup>/л, гранулоциты не менее 1x10<sup>9</sup>/л (без применения колониестимулирующего фактора); в) отсутствие системной или очаговой инфекции; г) удовлетворительное состояние пациента; д) фракция выброса более 50% (для консолидации ремиссии III).

#### Консолидация ремиссии I – блок HD ARA-C+VP

- Цитарабин 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 2 ч каждые 12 ч, дни 1–4, всего 8 доз (суммарная доза 8000 мг/м<sup>2</sup>);
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч каждые 24 ч, дни 1–4, всего 4 дозы (суммарная доза 400 мг/м<sup>2</sup>);
- Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

#### Консолидация ремиссии II – блок Capizzi

- Цитарабин 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 2 ч каждые 12 ч, дни 1–2 и 8–9, всего 8 доз (суммарная доза 8000 мг/м<sup>2</sup>);
- L-аспарагиназа 6000 МЕ/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч через 6 ч после IV и VIII введения цитарабина, дни 3 и 10 (суммарная доза 12000 МЕ/м<sup>2</sup>);

- Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

#### Консолидация ремиссии III – блок АМЕ-Н

- Цитарабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 2 ч каждые 12 ч, дни 1–4, всего 8 доз (суммарная доза 16000 мг/м<sup>2</sup>);
- Этопозид 500 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно за 1 ч, день 1, (суммарная доза 500 мг/м<sup>2</sup>);
- Митоксантрон 15 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно за 2 ч, дни 3–4, всего 2 дозы (суммарная доза 30 мг/м<sup>2</sup>);
- Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

#### **Б) пациенты с t(8;21)**

*Индукционная терапия* включает один блок ПХТ (АДЕ-НАМ), состоящий из двух фаз. Противопоказанием для начала второй фазы являются жизнеугрожающие осложнения: тяжелый сепсис, нейтропенический энтероколит, внутреннее кровотечение.

#### I фаза – АДЕ

- Цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч каждые 12 ч, дни 1–7, всего 14 доз (суммарная доза 1400 мг/м<sup>2</sup>);
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч каждые 24 ч, дни 1–3, всего 3 дозы (суммарная доза 300 мг/м<sup>2</sup>);
- Даунорубицин 45 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч каждые 24 ч, дни 4–6, всего 3 дозы (суммарная доза 135 мг/м<sup>2</sup>);
- Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

#### II фаза – НАМ

- Цитарабин 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 2 ч каждые 12 ч, дни 14–15, всего 4 дозы (суммарная доза 4000 мг/м<sup>2</sup>);
- Митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч каждые 24 ч, дни 14–15, всего 2 дозы (суммарная доза 20 мг/м<sup>2</sup>).

*Постремиссионная терапия* состоит из 3 блоков консолидирующей ПХТ. Условия начала блоков консолидирующей терапии: а) наличие клинико-гематологической ремиссии; б) тромбоциты более 100x10<sup>9</sup>/л, гранулоциты не менее 1x10<sup>9</sup>/л (без применения колониестимулирующего фактора); в) отсутствие системной или очаговой инфекции; г) удовлетворительное состояние пациента; д) фракция выброса более 50% (для консолидации ремиссии III).

#### Консолидация ремиссии I – блок HD ARA-C+IDA

- Цитарабин 3000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 3 ч каждые 12 ч, дни 1–4, всего 8 доз (суммарная доза 24000 мг/м<sup>2</sup>);
- Идарубицин 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч каждые 24 ч, дни 2–4, всего 3 дозы (суммарная доза 30 мг/м<sup>2</sup>);
- Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

#### Консолидация ремиссии II – блок Capizzi

- Цитарабин 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 2 ч каждые 12 ч, дни 1–2 и 8–9, всего 8 доз (суммарная доза 8000 мг/м<sup>2</sup>);
- L-аспарагиназа 6000 МЕ/м<sup>2</sup> в/в капельно за 1 ч через 6 ч после IV и VIII введения цитарабина, дни 3 и 10 (суммарная доза 12000 МЕ/м<sup>2</sup>);

- Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.
- Консолидация ремиссии III – блок АМЕ-Н
- Цитарабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 2 ч каждые 12 ч, дни 1–4, всего 8 доз (суммарная доза 16000 мг/м<sup>2</sup>);
  - Этопозид 500 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно за 1 час, день 1, (суммарная доза 500 мг/м<sup>2</sup>);
  - Митоксантрон 15 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно за 2 часа дни 3–4, всего 2 дозы (суммарная доза 30 мг/м<sup>2</sup>);
  - Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

### **Терапия пациентов группы промежуточного риска**

Для пациентов группы промежуточного риска показана родственная аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (при наличии идентичного родственного донора). При отсутствии идентичного сиблинга – предусмотрено продолжение ПХТ.

#### **А) пациенты с t(9;11) и морфологическим вариантом М5 (без молекулярно-генетических критериев высокого риска)**

*Индукционная терапия* включает один блок ПХТ (АДЕ-НАМ), состоящий из двух фаз. Противопоказанием для начала второй фазы являются жизнеугрожающие осложнения: тяжелый сепсис, нейтропенический энтероколит, внутреннее кровотечение.

##### I фаза – АДЕ

- Цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч каждые 12 ч, дни 1–7, всего 14 доз (суммарная доза 1400 мг/м<sup>2</sup>);
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч каждые 24 ч, дни 1–3, всего 3 дозы (суммарная доза 300 мг/м<sup>2</sup>);
- Даунорубицин 45 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч каждые 24 ч, дни 4–6, всего 3 дозы (суммарная доза 135 мг/м<sup>2</sup>);
- Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

##### II фаза – НАМ

- Цитарабин 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 2 ч каждые 12 ч, дни 14–15, всего 4 дозы (суммарная доза 4000 мг/м<sup>2</sup>);
- Митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч каждые 24 ч, дни 14–15, всего 2 дозы (суммарная доза 20 мг/м<sup>2</sup>).

*Постремиссионная терапия* состоит из 3 блоков консолидирующей ПХТ. Условия начала блоков консолидирующей терапии: а) клинико-гематологическая ремиссия; б) тромбоциты более 100x10<sup>9</sup>/л, гранулоциты не менее 1x10<sup>9</sup>/л (без применения колониестимулирующего фактора); в) отсутствие системной или очаговой инфекции; г) удовлетворительное состояние пациента; д) фракция выброса более 50% (для консолидации ремиссии III).

##### Консолидация ремиссии I – блок CLA I

- Кладрибин 9 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 30 мин, дни 1–5, всего 5 доз (суммарная доза 45 мг/м<sup>2</sup>);



- Цитарабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 3 ч через 4 ч от начала кладрибина, дни 1–5, всего 5 доз (суммарная доза 10000 мг/м<sup>2</sup>);
- Идарубицин 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч каждые 24 ч, дни 3–5, всего 3 дозы (суммарная доза 30 мг/м<sup>2</sup>);

• Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

#### Консолидация ремиссии II – блок CLAE

- Кладрибин 9 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 30 минут, дни 1–5, всего 5 доз (суммарная доза 45 мг/м<sup>2</sup>);
- Цитарабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 3 ч через 4 ч от начала введения кладрибина, дни 1–5, всего 5 доз (суммарная доза 10000 мг/м<sup>2</sup>);
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч через 6 ч после цитарабина, дни 1–3, всего 3 дозы (суммарная доза 300 мг/м<sup>2</sup>);
- Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

#### Консолидация ремиссии III – блок АМЕ-Н

- Цитарабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 2 ч каждые 12 ч, дни 1–4, всего 8 доз (суммарная доза 16000 мг/м<sup>2</sup>);
- Этопозид 500 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно за 1 ч, день 1, (суммарная доза 500 мг/м<sup>2</sup>);
- Митоксантрон 15 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно за 2 ч, дни 3–4, всего 2 дозы (суммарная доза 30 мг/м<sup>2</sup>);
- Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

### **Б) остальные пациенты группы промежуточного риска**

*Индукционная терапия* включает один блок ПХТ (ADE-НАМ), состоящий из двух фаз. Противопоказанием для начала второй фазы являются жизнеугрожающие осложнения: тяжелый сепсис, нейтропенический энтероколит, внутреннее кровотечение.

#### I фаза – ADE

- Цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч каждые 12 ч, дни 1–7, всего 14 доз (суммарная доза 1400 мг/м<sup>2</sup>);
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 час каждые 24 часа, дни 1–3, всего 3 дозы (суммарная доза 300 мг/м<sup>2</sup>);
- Даунорубицин 45 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 час каждые 24 часа, дни 4–6, всего 3 дозы (суммарная доза 135 мг/м<sup>2</sup>);
- Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

#### II фаза – НАМ

- Цитарабин 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 2 ч каждые 12 ч, дни 14–15, всего 4 дозы (суммарная доза 4000 мг/м<sup>2</sup>);
- Митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч каждые 24 ч, дни 14–15, всего 2 дозы (суммарная доза 20 мг/м<sup>2</sup>).

*Постремиссионная терапия* состоит из 3 блоков консолидирующей ПХТ. При наличии идентичного родственного донора аллогенная ТГСК проводится после первого или второго блока консолидации (в зависимости от технических возможностей). Условия начала блоков консолидирующей терапии: а) наличие

клинико-гематологической ремиссии; б) тромбоциты более  $100 \times 10^9/\text{л}$ , гранулоциты не менее  $1 \times 10^9/\text{л}$  (без применения колониестимулирующего фактора); в) отсутствие системной или очаговой инфекции; г) удовлетворительное состояние пациента; д) фракция выброса более 50% (для консолидации ремиссии III).

#### Консолидация ремиссии I – блок HD ARA-C+IDA

- Цитарабин  $3000 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно капельно за 3 ч каждые 12 ч, дни 1–4, всего 8 доз (суммарная доза  $24000 \text{ мг}/\text{м}^2$ );
- Идарубицин  $10 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно капельно за 1 ч каждые 24 ч, дни 2–4, всего 3 дозы (суммарная доза  $30 \text{ мг}/\text{м}^2$ );
- Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

#### Консолидация ремиссии II – блок Capizzi

- Цитарабин  $1000 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно капельно за 2 ч каждые 12 ч, дни 1–2 и 8–9, всего 8 доз (суммарная доза  $8000 \text{ мг}/\text{м}^2$ );
- L-аспарагиназа  $6000 \text{ МЕ}/\text{м}^2$  внутривенно капельно за 1 ч через 6 ч после IV и VIII введения цитарабина, дни 3 и 10 (суммарная доза  $12000 \text{ МЕ}/\text{м}^2$ );
- Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

#### Консолидация ремиссии III – блок АМЕ-Н

- Цитарабин  $2000 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно капельно за 2 ч каждые 12 ч, дни 1–4, всего 8 доз (суммарная доза  $16000 \text{ мг}/\text{м}^2$ );
- Этопозид  $500 \text{ мг}/\text{м}^2$ , внутривенно капельно за 1 ч, день 1, (суммарная доза  $500 \text{ мг}/\text{м}^2$ );
- Митоксантрон  $15 \text{ мг}/\text{м}^2$ , внутривенно капельно за 2 ч, дни 3–4, всего 2 дозы (суммарная доза  $30 \text{ мг}/\text{м}^2$ );
- Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

### **Терапия пациентов группы высокого риска**

Пациентам группы высокого риска показана обязательная аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии (при наличии идентичного сиблинга – родственной, при его отсутствии – неродственной совместимой аллоТГСК).

*Индукционная терапия* включает один блок ПХТ (ADE-НАМ), состоящий из двух фаз. Противопоказанием для начала второй фазы являются жизнеугрожающие осложнения: тяжелый сепсис, нейтропенический энтероколит, внутреннее кровотечение.

#### I фаза – ADE

- Цитарабин  $100 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно капельно за 1 ч каждые 12 ч, дни 1–7, всего 14 доз (суммарная доза  $1400 \text{ мг}/\text{м}^2$ );
- Этопозид  $100 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно капельно за 1 ч каждые 24 ч, дни 1–3, всего 3 дозы (суммарная доза  $300 \text{ мг}/\text{м}^2$ );
- Даунорубицин  $45 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно капельно за 1 ч каждые 24 ч, дни 4–6, всего 3 дозы (суммарная доза  $135 \text{ мг}/\text{м}^2$ );
- Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

#### II фаза – НАМ

- Цитарабин 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 2 ч каждые 12 ч, дни 14–15, всего 4 дозы (суммарная доза 4000 мг/м<sup>2</sup>);
- Митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч каждые 24 ч, дни 14–15, всего 2 дозы (суммарная доза 20 мг/м<sup>2</sup>).

*Постремиссионная терапия* состоит из 1–2 блоков консолидирующей ПХТ. Условия начала блоков консолидирующей терапии: а) клиничко-гематологическая ремиссия; б) тромбоциты более 100x10<sup>9</sup>/л, гранулоциты не менее 1x10<sup>9</sup>/л (без применения колониестимулирующего фактора); в) отсутствие системной или очаговой инфекции; г) удовлетворительное состояние пациента. Всем пациентам группы высокого риска показана аллогенная ТГСК. В зависимости от технических возможностей трансплантация проводится после первого или второго блока консолидации. При отсутствии возможности немедленной трансплантации после консолидации II при восстановленном гемопоэзе пациентам назначается поддерживающая терапия: 6 меркаптопурин 50 мг/м<sup>2</sup> *per os* ежедневно и цитарабин 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в день 4 дня подряд каждые 14 дней до поступления в отделение трансплантации костного мозга.

#### Консолидация ремиссии I – блок HD ARA-C+IDA

- Цитарабин 3000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 3 ч каждые 12 ч, дни 1–4, всего 8 доз (суммарная доза 24000 мг/м<sup>2</sup>);
- Идарубицин 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч каждые 24 ч, дни 2–4, всего 3 дозы (суммарная доза 30 мг/м<sup>2</sup>);
- Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

#### Консолидация ремиссии II – блок Capizzi

- Цитарабин 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 2 ч каждые 12 ч, дни 1–2 и 8–9, всего 8 доз (суммарная доза 8000 мг/м<sup>2</sup>);
- L-аспарагиназа 6000 МЕ/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч через 6 ч после IV и VIII введения цитарабина, дни 3 и 10 (суммарная доза 12000 МЕ/м<sup>2</sup>);
- Цитарабин эндолюмбально в возрастной дозировке, день 0.

### **Профилактика и лечение поражения ЦНС**

**ЦНС I.** Все пациенты получают 5 интратекальных введений цитарабина в возрастной дозировке перед каждым блоком ПХТ и после последнего курса. Дозы цитарабина в зависимости от возраста указаны в табл. 1. Пациенты с inv(16) получают профилактическое краниальное облучение в суммарной дозе 18 Гр и 2 дополнительных интратекальных введения во время облучения.

Таблица 1

Дозы интратекального цитарабина в зависимости от возраста и ЦНС-статуса

Возраст	ЦНС-статус I	ЦНС-статус II-IV
До 1 года	26 мг	30 мг
1-2 года	30 мг	36 мг
2-3 года	36 мг	40 мг
Старше 3-х лет	40 мг	50 мг

**ЦНС II.** Все пациенты независимо от цитогенетического варианта получают еженедельные интратекальные введения цитарабина в увеличенных дозах (табл. 1) до момента санации ликвора, но не менее 3 раз. Если пациенту для санации ликвора потребуется более 3-х эндлюмбальных введений, то в дальнейшем он получает высокие (3000 мг/м<sup>2</sup>) дозы цитарабина в консолидациях и краниальное облучение.

**ЦНС III–IV.** Все пациенты независимо от цитогенетического варианта получают еженедельные интратекальные введения цитарабина в увеличенных дозах до момента санации ликвора, но не менее 3-х раз. Эти лица получают высокие дозы цитарабина в первой и второй консолидациях в разовой дозе 3000 мг/м<sup>2</sup>. Пациенты, у которых санация ликвора не достигнута 3-мя интратекальными введениями, получают краниальное облучение в суммарной дозе 18 Гр (детям до 3-х лет облучение не проводится).