

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



«УТВЕРЖДАЮ»  
Первый заместитель Министра  
Д.Л. Пиневиц  
\_\_\_\_\_ 2018г.

Регистрационный № 213-1218

МЕТОД ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У  
ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

АВТОРЫ: д.м.н., проф. А.Л.Усс, д.м.н., проф. В.А. Змачинский,  
к.м.н. И.А.Искров, к.м.н. И.Ю. Лендина, В.В.Смольникова, Ю.С.Стронгин,  
Е.В.Дзюба

Минск, 2018

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Д. Л. Пиневич

28.12.2018

Регистрационный № 213-1218

**МЕТОД ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА  
У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ  
С РАЗЛИЧНЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

АВТОРЫ: д-р мед наук, проф. А. Л. Усс, д-р мед. наук, проф. В. А. Змачинский, канд. мед. наук И. А. Искров, канд. мед. наук И. Ю. Лендина, В. В. Смольникова, Ю. С. Стронгин, Е. В. Дзюба

Минск 2018

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

МОБ — минимальная остаточная болезнь

ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз

ХМЛ — хронический лимфобластный лейкоз

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод терапии ОЛЛ у взрослых пациентов с различными факторами риска, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение пациентов с ОЛЛ в возрасте от 30 до 60 лет.

Метод, изложенный в настоящей инструкции, предназначен для использования врачами-гематологами, врачами-трансплантологами, врачами лабораторной диагностики и иными врачами-специалистами организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам, страдающим ОЛЛ в стационарных условиях.

Наиболее эффективным методом лечения ОЛЛ у взрослых пациентов в настоящее время является программная цитостатическая терапия, интенсивность которой соответствует прогнозу заболевания у конкретного пациента и его ответу на терапию на каждом ее этапе.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Пациенты в возрасте от 30 до 60 лет (59 лет 11 мес.) с вновь диагностированным острым лимфобластным лейкозом.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

1. Сепсис.
2. Онкологические заболевания.
3. Общее состояние пациента менее 50 % по шкале Карновского.
4. Декомпенсация острых и хронических заболеваний.
5. Иные противопоказания, соответствующие таковым для медицинского применения медицинских изделий и лекарственных средств, необходимых для реализации метода, изложенного в настоящей инструкции.

### **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА**

#### **Определение факторов риска у пациентов с ОЛЛ**

Для определения у пациентов с ОЛЛ факторов риска выполняется первичный диагностический комплекс, по результатам которого выделяются факторы риска.

*Определение линейной принадлежности ОЛЛ.* Иммунофенотипическая классификация представлена в приложении.

Факторы риска у пациентов с ОЛЛ, определяемые по результатам первичного диагностического комплекса, представлены ниже:

очень высокий риск —  $t(4;11)$ ,  $t(v;11q23)$  или выявление реаранжировки гена MLL, мутация гена BCR-ABL. Гиперлейкоцитоз ( $>30 \times 10^9/\text{л}$  для В-линии и  $>100 \times 10^9/\text{л}$  для Т-линии);

высокий риск — неблагоприятный фенотип по EGIL классификации: pro-B или pre-/mature-T; экспрессия антигенов CD20, CD15;7.1. (NG2) — моносомия 7, трисомия 8,  $del6q$ ,  $t(8;14)$ , гиподиплоидия менее 44 хромосом, гипердиплоидия от 51 до 65 хромосом, комплексные «поломки» кариотипа ( $\geq 5$  хромосомных перестроек);

стандартный риск — отсутствие маркеров, характерных для групп очень высокого и высокого риска.

### **Алгоритм выбора схемы терапии пациентов с ОЛЛ у взрослых с учетом факторов риска**

Алгоритм выбора схемы терапии пациентов с ОЛЛ с учетом клинически значимых молекулярно-, цитогенетических и иммунофенотипических факторов прогноза ответа на терапию представлен в приложении.

При выявлении ОЛЛ с характерной t(9;22) или обнаружением абберантного гена BCR-ABL дальнейшая стратификация проводится с учетом возраста, менее 40 лет и более 40 лет.

В группе пациентов с Ph+ОЛЛ терапия выполняется с использованием ингибиторов тирозинкиназы на всех этапах терапии. У лиц с Ph+ОЛЛ при достижении клинико-гематологической ремиссии аллоТГСК является предпочтительной.

В случае отсутствия HLA-совместимого донора в качестве консолидационной терапии предлагается использовать высокодозную химиотерапию с последующей низкодозной поддерживающей терапией и применением ингибиторов тирозинкиназы.

В группе пациентов с Ph-ОЛЛ выбор схемы терапии осуществляется в соответствии с ранее определенными клинически значимыми молекулярно-, цитогенетическими и иммунофенотипическими факторами прогноза ответа на терапию.

У пациентов с CD20+ позитивным ОЛЛ к лечению добавляется ритуксимаб, аллоТГСК в первой ремиссии является предпочтительной у лиц с наличием HLA-совместимого донора.

### **Схема терапии пациентов с ОЛЛ высокого риска**

Проводят 8 курсов химиотерапии, чередующихся между собой. Длительность лечения 6 мес.

#### *Курсы 1, 3, 5, 7 (а)*

Циклофосфамид 300 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2 раза/сут 1–3-й день

Винкристин 2 мг внутривенно 4, 11-й дни

Доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 4-й день

Дексаметазон 40 мг внутрь в сут 1–4, 11–14-й дни.

#### *Курсы 2, 4, 6, 8 (б):*

Начинаются сразу после завершения 1, 3, 5, 7, если нет депрессии кроветворения. Если отмечается цитопения, то с 10-го дня перерыва после курсов 1, 3, 5, 7 начинают введение Г-КСФ.

Метотрексат 1г/м<sup>2</sup> 24-часовая инфузия 1-й день

Лейковорин 15 мг/м<sup>2</sup> через 12, 18, 24 ч после метотрексата

Цитарабин 3 г/м<sup>2</sup> 2 раза/сут 3-й час 2 и 3-й дни (всего 4 введения)

Метилпреднизолон 50 мг 2 раза в день, дни 1–3 (всего 6 введений).

На 4-й день начинают введение Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг массы тела до восстановления показателей периферической крови (нейтрофилов >1\*10<sup>9</sup> л).

После нормализации периферической крови возобновляют терапию — назначают курс 3 или 5, или 7 (а).

Профилактика поражения ЦНС проводится на каждом курсе суммарно 16 интратекальных введений:

Метотрексат 12 мг интратекально, день 2

Цитарабин 100 мг интратекально, день 7

Выполнение программы без ростовых факторов сопряжено с очень высоким риском развития тяжелых осложнений.

У пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ в период ведения протокола назначается иматиниб в дозе 600 мг/сут на весь период лечения.

При развитии агранулоцитоза прием иматиниба останавливается до момента гематологической отстройки.

У пациентов с CD20+ позитивным ОЛЛ в возрасте младше 40 лет при проведении курса ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> вводится внутривенно в дни 1, 11 (циклы 1, 3) и дни 1, 8 (циклы 2, 4) — всего 8 введений.

**Схема программной терапии взрослых пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ в возрасте старше 40 лет, но моложе 65 лет**

*Схема индукционной терапии у пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ*

На лечение по протоколу могут быть приняты пациенты в возрасте 30 лет и старше с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом, у которых с помощью стандартной цитогенетики обнаружена транслокация t(9;22) или методом D-FISH определен химерный ген BCR-ABL.

*Противопоказания к принятию пациента на лечение по протоколу:*

Иммунологически зрелый В-ОЛЛ (при отсутствии иммунофенотипирования можно ориентироваться на морфологию клеток — L3 вариант ОЛЛ).

Рецидивы и резистентные к стандартной терапии формы ОЛЛ.

Наиболее характерным сочетанием маркеров для Ph-позитивных ОЛЛ являются CD10+, CB34+, CD13+, CD38+.

При иммунологически определенном бифенотипическом остром лейкозе и цитохимически лимфоидной характеристике бластных клеток, устанавливается диагноз Ph-позитивный ОЛЛ с коэкспрессией миелоидных маркеров.

При иммунологически определенном бифенотипическом остром лейкозе и цитохимически миелоидной характеристике бластных клеток устанавливается диагноз Ph-позитивный острый миелоидный лейкоз. Пациент в этой ситуации принимается на другую программу лечения.

*Контрольные точки исследования:*

1. Иммунофенотипирование (в момент диагностики).
2. Молекулярный анализ (в момент диагностики, после курса индукции, курсов консолидации (N2), перед ТГСК, после реиндукции если она будет выполняться, затем один раз в 3 мес).
3. Стандартная цитогенетика (в момент диагностики, перед ТГСК).
4. D-FISH (в момент диагностики при обнаружении транскрипта BCR-ABL, а также при молекулярном рецидиве).

*Индукция:*

Предфаза — Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> 1–7-й дни (в период предфазы выполняются цитогенетические и молекулярно-биологические методы исследования, на основе которых решается вопрос о назначении иматиниба).

*Основная фаза индукции (4 недели)*

8–36-й день*	иматиниб 400 мг в день внутрь однократно назначается в день получения информации по исследованию FISH, т.е. ± 3 дня от схемы
8–28-й день	преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> внутрь (или дексаметазон — 10 мг/м <sup>2</sup> при сохранении доли бластных клеток 25 % и более)
29–35-й день	отмена преднизолона (или дексаметазона)
8, 15, 22, 29-й дни	рубомидин 45 мг/м <sup>2</sup> винкристин 2 мг
29–35-й день	L-Аспарагиназа 10 тыс. ед/м <sup>2</sup> внутривенно
0, 7, 14, 21, 28, 35-й дни	люмбальные пункции (метотрексат 15 мг, цитарабин 30 мг, дексаметазон 4 мг)

\* — прием иматиниба осуществляется постоянно, он отменяется только в случае развития тяжелых побочных эффектов или очень глубокой нейтропении — менее  $0,2 \cdot 10^9$ /л.

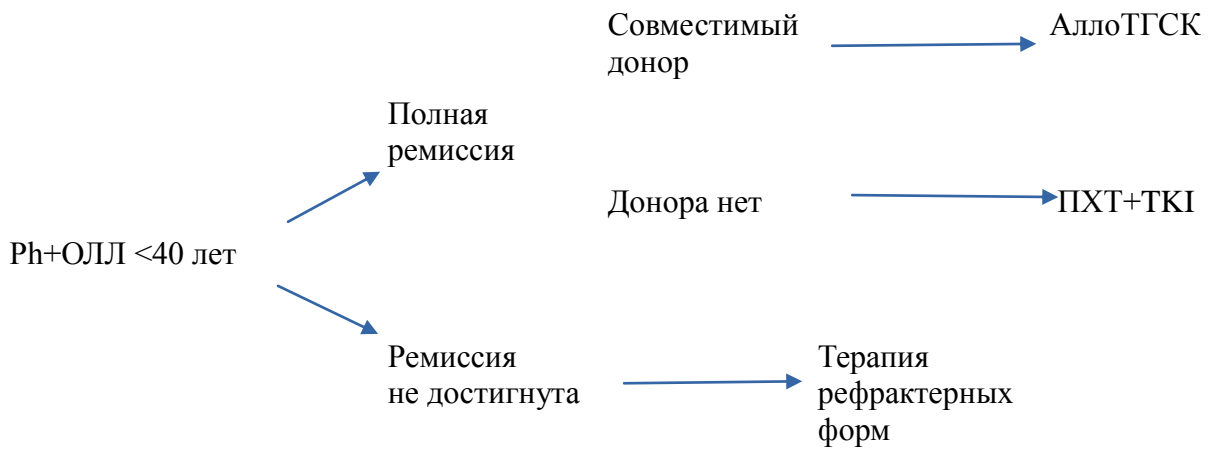
Производится контрольная пункция костного мозга с молекулярной оценкой на 36-й день. Если молекулярная ремиссия не достигнута, доза иматиниба увеличивается до 600 мг/сут на все последующие курсы. Перерыв между фазой индукции и консолидации составляет 2–3 недели.

*Алгоритм выбора консолидационной терапии у пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ в возрасте старше 40 лет, но моложе 65 лет*

После курса индукции ремиссии выполняется контрольная пункция костного мозга с молекулярной оценкой на 36-й день. Если молекулярная ремиссия не достигнута, доза иматиниба увеличивается до 600 м/сут на все последующие курсы.

*Типирование сиблингов у пациентов в возрасте до 55 лет*

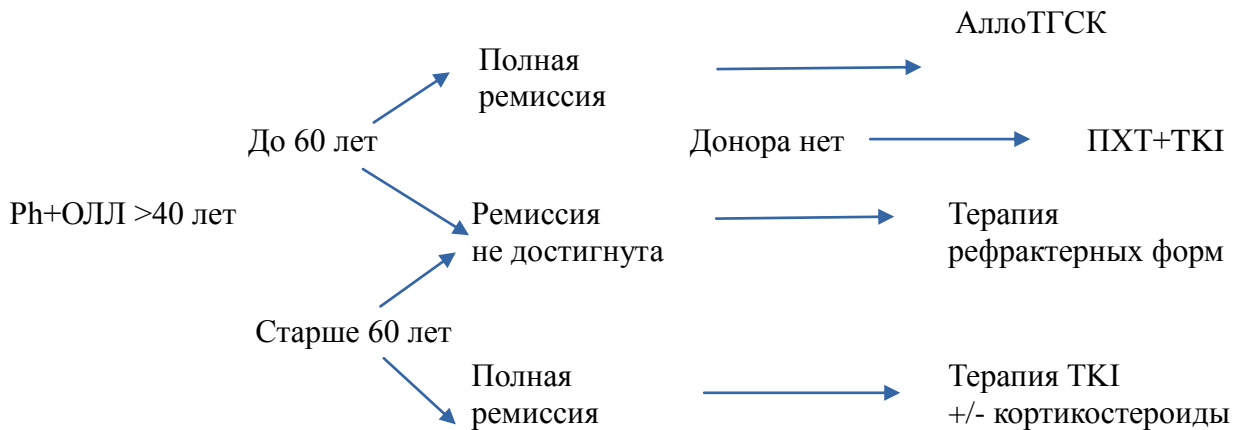
Для пациентов моложе 40 лет с Ph+ОЛЛ имеется следующий алгоритм выбора консолидационной терапии (рисунок 1).



**Рисунок 1. — Алгоритм выбора консолидационной терапии у пациентов с Rh-положительным ОЛЛ до 40 лет**

При наличии совместимого донора аллоТГСК выполняется у пациентов с Rh+ОЛЛ менее 40 лет при достижении первой ремиссии как этап консолидационной терапии.

Для пациентов старше 40 лет с Rh+ОЛЛ нами предложен следующий алгоритм (рисунок 2).



**Рисунок 2. — Алгоритм выбора консолидационной терапии у пациентов с Rh-положительным ОЛЛ старше 40 лет**

Схема консолидационной терапии у пациентов с Rh-положительным ОЛЛ старше 40 лет, но моложе 65 лет

*Консолидация (2 курса)*

Ежедневно с 1-го дня курса Иматиниб 400 мг (600 мг при отсутствии молекулярного ответа) в день внутрь однократно



- 1-й день 1,5 г/м<sup>2</sup> внутривенно 24-часовая инфузия в 1-й день (первое введение кальция фолината в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> через 18 ч после завершения введения метотрексата, затем 15 мг/м<sup>2</sup> через 24, 30, 36 ч после завершения введения метотрексата)
- 2-й день цитарабин 3 г/м<sup>2</sup> 2 раза/сут
- 1–3-й дни дексаметазон 30 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в день внутривенно

Люмбальные пункции выполняются за 1–3 дня до начала курса консолидации. После каждого курса консолидации выполняется контрольная костно-мозговая пункция с молекулярно-генетическим анализом.

После завершения одного или двух курсов консолидации пациентам при наличии сиблинга, совместимого по HLA-системе, производится АТГСК.

#### **Схема терапии пациентов с Rh- негативным ОЛЛ в возрасте старше 40 лет**

*Схема индукционной терапии у взрослых пациентов с Rh-негативным ОЛЛ*

Всем пациентам при установлении морфологического диагноза острого лимфобластного лейкоза начинают выполнение семидневной программы терапии преднизолоном (предфаза). За день до начала предфазы или в первый день производят люмбальную пункцию с интратекальным введением трех препаратов.

При наличии нейрорлейкемии, в т. ч. поражения вещества головного мозга, в качестве базисной терапии пациенты должны получать дексаметазон.

*Индукция:*

Предфаза — преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> 1–7-й дни (в период проведения предфазы выполняются цитогенетические и молекулярно-биологические методы исследования).

День 8 — пункция костного мозга

*Первая фаза индукции (4 недели)*

- |                 |   |
|-----------------|---|
| 8–28-й день     | преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> внутрь (или дексаметазон — 10 мг/м <sup>2</sup> внутрь или внутривенно в виде короткой 10-минутной инфузии при сохранении доли бластных клеток 25 % и более на 8-й день) |
| 29–35-й день    | отмена преднизолона (или дексаметазона)   |
| 8, 15, 22-й дни | рубомидин 45 мг/м <sup>2</sup><br>винкристин 2 мг внутривенно   |
| 29, 36-й день   | L-Аспарагиназа 10 тыс. ед/м <sup>2</sup> внутривенно  |

0, 7, 14, 21, 28, 35-й дни	люмбальные пункции (метотрексат 15 мг, цитарабин 30 мг, дексаметазон 4 мг)
День 36	пункция костного мозга
Перерыв между I и II фазами индукции составляет 1 неделю <i>Вторая фаза индукции (4 недели)</i>	
Дни 43–70	меркаптопурин 25 мг/м <sup>2</sup> внутрь ежедневно
День 43	циклофосфамид, 1000 мг/м <sup>2</sup> внутривенно (2-часовая инфузия)
Дни 45–48, 59–62	цитарабин, 75 мг/м <sup>2</sup> , внутривенно 1 раз в день (1-часовая инфузия)
Дни 50, 57, 64	L-Аспарагиназа 10 тыс. ед/м <sup>2</sup> внутривенно (2-часовая инфузия), при развитии аллергической реакции возможна замена на пэгаспарагиназу
День 70	люмбальная пункция (метотрексат 15 мг, цитарабин 30 мг, дексаметазон 4 мг)
День 70	пункция костного мозга с определением МОБ

*Алгоритм выбора консолидационной терапии у взрослых пациентов с Rh-негативным ОЛЛ*

После курса индукции ремиссии выполняется контрольная пункция костного мозга с оценкой МОБ. Алгоритм выбора консолидационной терапии для пациентов с Rh-негативным ОЛЛ в возрасте до 40 лет представлен на рисунке 3.



<sup>1)</sup> — t(4;11), t(v;11q23) или выявление реаранжировки гена *MLL*, мутация гена *BCR-ABL*. Гиперлейкоцитоз (>30x10<sup>9</sup>/л для В-линии и >100x10<sup>9</sup>/л для Т-линии).

**Рисунок 3. — Алгоритм выбора консолидационной терапии для пациентов с Rh-негативным ОЛЛ**

Консолидационная терапия В-клеточных вариантов ОЛЛ у пациентов старше 40 лет с Rh-негативным ОЛЛ  
Курс консолидации I (3 недели)

Дни 71–84	дексаметазон 10 мг/м <sup>2</sup> внутривенно или внутрь
Дни 85–91	отмена дексаметазона
Дни 71, 85	доксорубин 30 мг/м <sup>2</sup> внутривенно винкристин 2 мг внутривенно

Между курсами консолидации I и консолидации II перерыва нет.  
Курс консолидации II (2 недели)

Дни 92–108	меркаптопурин, 50 мг/м <sup>2</sup> внутрь
Дни 92, 99	L-Аспарагиназа 10 тыс. ед/м <sup>2</sup> внутривенно*
День 105	люмбальная пункция (метотрексат 15 мг, цитарабин 30 мг, дексаметазон 4 мг) пункция костного мозга

При возникновении аллергической реакции на нативную аспарагиназу препарат заменяется на пэгилированную форму — пэгаспаргазу.

Дни 92, 99	пэгаспаргаза 1000 ед/м <sup>2</sup> внутривенно
------------	---

Между курсами консолидации II и консолидации III перерыва нет.  
Курс консолидации III (4 недели)

Дни 106–133	меркаптопурин 25 мг/м <sup>2</sup> внутрь
День 106	циклофосфамид, 1000 мг/м <sup>2</sup> внутривенно
Дни 108–111, 122–125	цитарабин 75 мг/м <sup>2</sup> внутривенно 1 раз в день
Дни 113, 127	L-Аспарагиназа, 10 тыс. ед/м <sup>2</sup> внутривенно*
День 133	пункция костного мозга (с определением МОБ)

При возникновении аллергической реакции на нативную аспарагиназу препарат заменяется на пэгилированную форму — пэгаспаргазу.

Дни 113, 127 пэгаспаргаза 1000 ед/м<sup>2</sup> внутривенно

Между курсами консолидации III и консолидации IV перерыва нет.  
Курс консолидации IV (3 дня)

Дни 134–136 дексаметазон 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно или  
внутрь

День 134 метотрексат 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в виде  
24-часовой инфузии  
лейковорин первое введение — 30 мг/м<sup>2</sup>  
через 18 ч после завершения инфузии  
метотрексата, затем — по 15 мг/м<sup>2</sup> через  
24, 30, 36 ч после завершения инфузии  
метотрексата

День 136 L-Аспарагиназа, 10 тыс. ед/м<sup>2</sup>  
внутривенно\*

При возникновении аллергической реакции на нативную аспарагиназу препарат заменяется на пэгилированную форму — пэгаспаргазу.

День 136 пэгаспаргаза, 1000 ед/м<sup>2</sup> внутривенно

Между курсами консолидации IV и консолидации V перерыв составляет  
11 дней.

Курс консолидации V (3 дня)

Дни 148–150 дексаметазон, 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно или  
внутрь

День 148 цитарабин, 2 г/м<sup>2</sup> внутривенно 2 раз в день  
внутривенно в виде 3-часовой инфузии

День 150 L-Аспарагиназа, 10 тыс. ед/м<sup>2</sup>  
внутривенно\*

При возникновении аллергической реакции на нативную аспарагиназу препарат заменяется на пэгилированную форму — пэгаспаргазу.

День 150 пэгаспаргаза, 1000 ед/м<sup>2</sup> внутривенно

## Схема терапии пациентов с CD20+ позитивным ОЛЛ в возрасте старше 40 лет

Показания к принятию пациента на лечение

1. Острый common или пре-B-ОЛЛ, при котором более 20 % бластных клеток экспрессируют CD20 антиген.

2. Острый иммунологически зрелый B-ОЛЛ.

*Противопоказания к принятию пациента на лечение по протоколу*

1. Рецидивы и резистентные к стандартной терапии формы ОЛЛ.

2. Лимфобластный криз ХМЛ.

3. Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушения ритма и проводимости, инфаркт миокарда.

*Контрольные точки исследования:*

Имунофенотипирование: в момент диагностики, после первой фазы индукции, в процессе терапии — мониторинг минимальной остаточной болезни на основании первичного aberrантного иммунофенотипа бластных клеток.

*Схема индукционной терапии у пациентов с common и пре-B ОЛЛ:*

Предфаза (1–7-й дни) преднизалон 60 мг/м<sup>2</sup> 1–7-й дни

7-й день ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> длительная  
12-часовая инфузия

Первая фаза индукции (4 недели: 8–35-й дни)

21-й день ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> длительная 12-часовая  
инфузия

8–28-й день преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь (или дексаметазон  
10 мг/м<sup>2</sup> при сохранении доли бластных клеток  
25 % и более на 7-й день)

29–35-й день отмена преднизолона (или дексаметазона)

8, 15, 22, 29-й дни рубомицин 45 мг/м<sup>2</sup>  
винкристин 2 мг

29–35-й день L-Аспарагиназа 10 тыс. ед/м<sup>2</sup> внутривенно

0, 7, 14, 21, 28, 35-й дни люмбальные пункции (метотрексат 15 мг,  
цитарабин 30 мг, дексаметазон 4 мг)

Контрольная пункция костного мозга выполняется на 36-й день.

*Схема консолидационной терапии пациентов с CD 20–озитивными ОЛЛ*

### Консолидация (1 курс):

День 0 ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> длительная 12-часовая инфузия
R рубомицин	45 мг/м <sup>2</sup> 1–3-й дни
A цитозина арабинозид	100 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в день 1–7-й дни
C циклофосфан	400 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в день 1–7-й дни
O винкристин	1 мг в 1, 7-й дни
P преднизолон	60 мг/м <sup>2</sup> 1–7-й дни
R рубомицин	45 мг/м <sup>2</sup> 1–3-й дни
A цитозина арабинозид	100 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в день 1–7-й дни
C циклофосфан	400 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в день 1–7-й дни
O винкристин	1 мг в 1, 7-й дни
D дексаметазон	10 мг/м <sup>2</sup> 1–7-й дни

Перерыв между курсом консолидации и реиндукцией составляет 4–5 недель.

### **40 лет с Rh-негативным ОЛЛ**

*Схема индукционной терапии T-клеточных вариантов ОЛЛ у пациентов старше 40 лет с Rh-негативным ОЛЛ*

Циклофосфан — 1200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1-й день

Даунорубицин — 45 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в дни 1, 2, 3

Винкристин — 2 мг внутривенно струйно в дни 1, 8, 15, 23

Преднизолон — 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в дни 1–21-й с последующим снижением дозы до отмены в течение 22–28 дней

L-Аспарагиназа — 6000 ед/м<sup>2</sup> подкожно или внутривенно капельно в дни 6, 8, 11, 15, 18, 22

Метотрексат — 15 мг интратекально в дни 1, 15-й.

У пациентов в возрасте старше 60 лет дозы препаратов снижаются:

Циклофосфан — 800 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1-й день

Даунорубицин — 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в дни 1, 2, 3-й

*Схема консолидационной терапии T-клеточных вариантов ОЛЛ у пациентов старше 40 лет с Rh-негативным ОЛЛ*

Протокол ранней консолидации (интенсификации) должен начинаться после завершения периода постцитостатического агранулоцитоза, при числе тромбоцитов более  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  и лейкоцитов — более  $2,0 \times 10^9/\text{л}$ .

Консолидация состоит из двух следующих друг за другом курсов продолжительностью по 4 недели и включает профилактику нейтролейкемии:

циклофосфан — 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельное 1-й день

6-меркаптопурин 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в дни 1–14-й

цитозин-арабинозид — 75 мг/м<sup>2</sup> подкожно в дни 1–4 и 8–11-й

винкристин — 2 мг внутривенно струйно в дни 15 и 22-й.

L-Аспарагиназа — 6000 МЕ/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1, 18, 22 и 25-й дни  
метотрексат 15 мг интратекально в 1-й день  
Перерыв между курсами консолидации составляет 3–4 недели.

**Иммунофенотипическая классификация Европейской группы  
по иммунологической характеристике лейкозов (EGIL)**

Иммунологическая подгруппа	Иммунофенотипические особенности
В-линейные ОЛЛ	CD19+ и/или CD79 $\alpha$ + и/или CD22+
В-I (pro-B)	Нет В-клеточных дифференцировочных антигенов (только HLA-DR, TdT, CD34)
В-II (common B)	CD10+
В-III (pre-B)	cyIg $\mu$ +
В-IV (mature B)	cyIg или sIg $\kappa$ + или $\lambda$ + или sIgM+
Т-линейные ОЛЛ	Цитоплазматический или поверхностный CD3+
Т-I (pro-T)	CD7+
Т-II (pre-T)	CD2+ и/или CD5+ и/или CD8+
Т-III (cortical T)	CD1a+
Т-IV (mature T)	TCR $\alpha/\beta$ + TCR $\gamma/\delta$ +