

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра онкологии и лучевой терапии

# **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ**

Методические рекомендации

Бишкек 2017

УДК 616.155.392.2-036.11-053.2-07-08(072)

*Рецензент*

*А. Р. Жумабаев* – д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник  
Национального центра онкологии МЗ КР

Составители:

*Э. К. Макимбетов, А. А. Усенова*

Рекомендованы к изданию кафедрой онкологии  
и лучевой терапии КРСУ

Д 44 ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО  
ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ: метод. рекомендации / Сост.: Э. К. Макимбетов,  
А. А. Усенова. Бишкек: КРСУ, 2017. 32 с.

Рассмотрены вопросы диагностики (цитологической, гистологической, клинической), стадирования, классификации и современных методов лечения острого лимфобластного лейкоза у детей. Актуальность исследования обусловлена высокой частотой распространения, тяжелым течением и неоднозначным прогнозом лейкоза у детей. Методические рекомендации, несомненно, имеют практический интерес для студентов, клинических ординаторов, аспирантов, а также врачей в области детской онкологии, онкогематологии, групп семейных врачей, педиатров, врачей центров семейной медицины.

© ГОУВПО КРСУ, 2017

## СОДЕРЖАНИЕ

1. МЕТОДОЛОГИЯ.....	4
2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ .....	7
2.1. Диагностика .....	7
2.2. Критерии диагноза.....	11
2.3. Классификация и стратификация на группы риска .....	13
2.4. Дифференциальный диагноз .....	15
3. ЛЕЧЕНИЕ ОЛЛ .....	16
3.1. Принципиальные терапевтические компоненты .....	16
3.2. Основные положения протокола ALL-BFM-95m .....	16
3.3. Основные положения протокола ALL-MB 2008.....	19
3.4. Лечение больных высокого риска .....	22
3.5. ТГСК при ОЛЛ у детей .....	23
3.6. Проведение облучения ЦНС.....	24
4. УСЛОВИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ .....	25
5. ПРОГНОЗ .....	28
6. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ .....	28
7. ЛИТЕРАТУРА .....	31

## 1. МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:  
поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:  
доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

*Таблица 1*

Рейтинговая схема для оценки рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2–	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серии случаев)
4	Мнение экспертов

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Описание методов, использованных для анализа доказательств:**

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т. е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

#### **Таблицы доказательств:**

таблицы доказательств заполнялись авторами учебного пособия.

#### **Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

консенсус экспертов (табл. 2).

*Таблица 2*

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

<b>Сила</b>	<b>Описание</b>
<b>A</b>	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
<b>B</b>	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
<b>C</b>	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
<b>D</b>	доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2+

### **Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов пособия по разработке рекомендаций.

### **Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

### **Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

### **Описание метода валидации рекомендаций**

Настоящее учебное пособие в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

### **Основные рекомендации**

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

## **2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ**

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – это злокачественное заболевание системы кроветворения, состоящее в появлении опухолевого клона из клеток линий лимфоидной дифференцировки, составляющего не менее 25 % от других ядерных клеточных элементов, и в своём естественном течении неизбежно приводящее к фатальному исходу [11, 12].

### **2.1. Диагностика**

Клиническая картина определяется степенью нарушения функций костного мозга 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, с поражением кожи у детей раннего возраста [1, 13].

Верификация диагноза проводится с помощью цитологического и цитохимического исследования мазков костного мозга и периферической крови, мультипараметрической проточной цитофлуорометрии клеток костного мозга и цитогенетического и молекулярно-генетического анализа опухолевых лимфобластов [15](А-В).

#### ***Основные мероприятия в диагностический период***

Первичный осмотр больного с оценкой инфекционного статуса и инфекционного анамнеза, а также неврологического статуса, с клинической оценкой массы опухоли (размеры печени и селезёнки, оценка опухолевого лейкоцитоза, массы в переднем средостении) [16].

- Обеспечения венозного доступа и забора крови для исследования основных биохимических показателей (мочевина, креатинин, электролиты, общий белок, билирубин, глюкоза) и для цитологического анализа.
- Проведения рентгенографии грудной клетки, как в прямой, так и обязательно в правой боковой проекциях.
- Проведения пункции костного мозга и забора костного мозга на цитологическое, цитохимическое, иммунологическое и молекулярно-биологическое исследование.
- Проведения люмбальной пункции с забором ликвора для цитологического исследования.
- УЗИ органов брюшной полости;
- ЭКГ, ЭХО-КГ, ЭЭГ.

- Серологические (вирусологические) исследования: HbV, anti-HCV, CMV.
- Проведения компьютерной томографии или МРТ головного мозга.
- В случае выраженной анемии (Hb<80 г/л; а в случае наличия инфекции, одышки, тахикардии, гипотонии при Hb<100 г/л) – немедленная трансфузия эритроцитов.
- При наличии геморрагического синдрома, и при наличии тромбоцитопении <50 000/мм<sup>3</sup> (учитывая необходимость проведения первой люмбальной пункции и, как правило, катетеризации центральной вены уже в ближайшие сутки) – трансфузия тромбоцитов.
- В случае лихорадки и/или очагов инфекции – немедленное назначение антибиотиков широкого спектра действия (как правило, цефалоспорины 3-его поколения +амикацин).

#### ***Пункция костного мозга и люмбальная пункция***

Костный мозг аспирируется из 3-х – 4-х анатомических точек. Для пункций используются передние и задние гребни крыльев подвздошных костей. Стерильная пункция вследствие высокого риска повреждения органов грудной клетки, в частности сердца с последующей его тампонадой, ЗАПРЕЩЕНА! Необходимо готовить не менее 7–10-ти мазков костного мозга (из каждой точки) и не менее 3 из них оставлять неокрашенными в архиве [4].

В некоторых случаях вследствие выраженной бластной гиперплазии получение костного мозга затруднено, либо очень быстро образуются сгустки. В таких случаях целесообразна предварительная промывка пункционной иглы раствором антикоагулянта, например, гепарина. Необходимо следить за тем, чтобы мазки не получались из сгустков.

Первая люмбальная пункция перед началом циторедуктивной фазы должна проводиться только опытным доктором под общим наркозом с целью снижения риска травматичности и механического заноса бластных клеток периферической крови в ЦНС. Она, как правило, является не только диагностической, но и лечебной, так как в подавляющем большинстве случаев диагноз лейкемии очевиден ещё до её начала. Точная диагностика инициального поражения ЦНС возможна только путем приготовления цитопрепарата первичного ликвора на цитоцентрифуге. Оседание клеток ликвора на стекло естественным путём требует больше времени, что неизбежно приводит к деформации клеток, появлению артефактов и неправильной интерпретации данных. Необходим контроль за



уровнем тромбоцитов и, при необходимости, адекватное замещение тромбоцитами (уровень тромбоцитов должен быть не менее 50 000/мкл). Инициальный уровень лейкоцитоза при этом не имеет никакого значения и не является противопоказанием для проведения LP [5].

**Морфологическая Классификация ОЛЛ** базируется на предложениях Франко-Американо-Британской группы (FAB-группа). Согласно FAB-классификации выделяют L1, L2 и L3 варианты ОЛЛ, которые определяют на основе суммарной значимости различных морфологических признаков (табл. 3).

Таблица 3

Значимость различных цитологических признаков опухолевых клеток в соответствии с FAB-классификацией острой лимфобластной лейкемии

Признаки	Баллы
Ядерно-цитоплазматическое отношение высокое более чем в 75 % клеток*	+ 1
Ядерно-цитоплазматическое отношение низкое более чем в 25 % клеток	- 1
Ядрышки отсутствуют или незаметны более чем в 75 % клеток	+ 1
Ядрышки имеются более чем в 25 % клеток	- 1
Ядерная мембрана неровная менее чем в 25 % клеток	0
Ядерная мембрана неровная более чем в 25 % клеток	- 1
Большие клетки составляют менее 50 % от числа всех клеток**	0
Большие клетки составляют более 50 % от числа всех клеток	- 1

\* Цитоплазма занимает <20 % всей площади клетки.

\*\* Диаметр этих клеток в 2 раза и более превышает диаметр малых лимфоцитов

Сумма баллов 0–2 соответствует варианту **L1**, сумма баллов 1–4 соответствует варианту **L2**. Вариант **L3** характеризуется лимфобластами крупного размера со строго базофильной, вакуолизированной цитоплазмой, ядро округлой или овальной формы с нежно-сетчатым хроматином, содержит одну или несколько нуклеол [6].

Однако выделение различных цитологических вариантов ОЛЛ имеет ограниченное значение, так как они не коррелируют ни с иммунологическими и молекулярно-генетическими характеристиками, ни с ответом на химиотерапию и с прогнозом, и поэтому не могут использоваться для определения различных групп риска [7](**A-B**). Информативным цитологическое исследование является лишь для выделения более редкого цитологического варианта **L3**, представляющего собой совершенно другую зоологическую форму – лейкемию/лимфому типа Беркитта. Однако в этом случае результаты цитологического исследования необходимо обязательно

подтвердить данными молекулярно-генетического анализа и мультипараметрической проточной цитометрии (А-В).

**Цитохимическое исследование** опухолевых клеток является важным для дифференциальной диагностики с другими вариантами лейкемии. Две цитохимических реакции должны обязательно проводиться для инициальной диагностики лейкемии – реакция на миелопероксидазу и реакция на неспецифическую эстеразу. Остальные реакции, включая исследование гликогена, определение кислой фосфатазы, анализ на TdT (терминальная дезокситрансфераза) и другие в силу развития методов проточной мультипараметрической цитометрии своё значение потеряли (А-В).

**Мультипараметрическая проточная цитометрия**, проводимая, прежде всего, с целью точного определения иммунофенотипа лейкемического клона занимает центральное место в диагностике ОЛЛ, являясь очень важным и обязательным методом для диагностики различных вариантов ОЛЛ, для стратификации на группы риска и для последующего определения минимальной резидуальной болезни (А-В). Различные иммунофенотипические варианты болезни представлены в табл. 4.

Таблица 4

Имунофенотипическая классификация  
острой лимфобластной лейкемии по EGIL  
(Европейская группа иммунодиагностики лейкозов) 1995

<b>В-ОЛЛ</b>	
CD19 <sup>+</sup> и/или CD79a <sup>+</sup> и/или CD22 <sup>cyt</sup> <sup>+</sup> Экспрессия не менее двух из трех пан-В-клеточных маркеров Большинство случаев TdT <sup>+</sup> и HLA-DR <sup>+</sup> , зрелый В-ОЛЛ часто TdT <sup>-</sup>	
Про-В-ОЛЛ (BI)	Нет экспрессии других маркеров
«Common»-ОЛЛ (BII)	CD10 <sup>+</sup>
Пре-В-ОЛЛ (BIII)	Цитоплазматические IgM <sup>+</sup>
Зрелый-В-ОЛЛ (BIV)	Цитоплазматические цепи каппа <sup>+</sup> или лямбда <sup>+</sup>
<b>Т-ОЛЛ</b>	
CD3 <sup>+</sup> цитоплазматический или мембранный, большинство случаев: TdT <sup>+</sup> , HLA-DR <sup>-</sup> , CD34 <sup>-</sup> , но эти маркеры не играют роли в диагностике и классификации.	
Про-Т-ОЛЛ (TI)	CD7 <sup>+</sup>
Пре-Т-ОЛЛ (TII)	CD2 <sup>+</sup> и/или CD5 <sup>+</sup> и/или CD8 <sup>+</sup>
Кортикальный Т-ОЛЛ (TIII)	CD1a <sup>+</sup>
Зрелый Т-ОЛЛ (TIV)	CD3mem <sup>+</sup> , CD1a <sup>-</sup>
Альфа/бета <sup>+</sup> Т-ОЛЛ (a)	TCRα/β <sup>+</sup>
Гамма/дельта <sup>+</sup> Т-ОЛЛ (б)	TCRγ/δ <sup>+</sup>

**Цитогенетическое исследование** метафаз в лейкемических клетках является также обязательным методом исследования, необходимым для выявления неслучайных транслокаций, но должно обязательно сопровождаться анализом ДНК лейкемических клеток как в интерфазных

ядрах, так и в метафазе методом гибридизации ДНК с флюоресцентной меткой *in situ* (FISH) (А-В). Полимеразная цепная реакция (ПЦР), в частности с обратной транскриптазой, для определения неслучайных транслокаций является более дорогостоящим и громоздким методом исследования, чем FISH, но при этом менее надёжным, и может быть рекомендована лишь для крупных исследовательских центров. В настоящее время лишь две транслокации однозначно имеют клиническое значение – t(9;22)(q34;q11) или BCR-ABL при В-линейном ОЛЛ и t(4;11) у детей младше года (А-В). Определение других транслокаций желательно особенно в рамках мультицентровых клинических исследований, однако их клиническое значение для принятия терапевтических решений остаётся неясным.

## 2.2. Критерии диагноза

**Диагноз ОЛЛ** ставится на основании обнаружения в пунктате костного мозга более 25 % лейкемических клеток, для которых с помощью мультипараметрической проточной цитометрии и данных цитохимии доказан один из вариантов лимфоидной дифференцировки бластных клеток и показано отсутствие активности миелопероксидазы и неспецифической эстеразы, как ключевых маркёров нелимфоидных клеток-предшественников.

**Диагноз нейролейкоза (инициальное поражение ЦНС)** ставится на основании наличия бластных клеток в ликворе и/или наличия парезов черепно-мозговых нервов, не связанных с другими заболеваниями или повреждениями и/или наличия образования в ЦНС или оболочках по данным КТ/МРТ. В результате анализа ликвора возможны следующие варианты (группа БФМ):

- CNS1 пункция не травматичная (< 10 RBC/μl), отсутствие лейкемических клеток,
- CNS2 пункция не травматична, ≤ 5 лейкоцитов/μl ,
- CNS3 пункция не травматична, > 5 лейкоцитов/μl CSF, наличие лейкемических клеток после цитоцентрифугирования,
- TLP<sup>+</sup> – травматичная пункция с примесью лейкемических клеток,
- TLP<sup>-</sup> – травматичная пункция, отсутствие примеси лейкемических клеток.

### **Диагноз рецидива ОЛЛ**

*Костномозговой рецидив:* изолированный КМР диагностируется при обнаружении в костном мозге 25 % и более лимфобластов, без одновременного поражения ЦНС и/или другого экстрамедулярного поражения. Одновременно увеличение печени, селезенки, лимфоузлов или миндалин допустимо при данном диагнозе [2, 3].

*ЦНС-рецидив:* изолированный ЦНС-рецидив доказывается содержанием лимфобластов в ликворе при цитологическом исследовании, а также неврологическими симптомами, не связанными с другими заболеваниями и повреждениями. При внутричерепном образовании на КТ/МРТ и при отсутствии бластов в ликворе, крови и костном мозге, для диагностирования изолированного рецидива ЦНС необходимо получить гистологическое подтверждение или провести однофотонную эмиссионную КТ головного мозга. В костном мозге число бластных клеток должно составлять менее 5 %.

*Тестикулярный рецидив:* диагноз изолированного рецидива яичка диагностируется при появлении одно- или двустороннего безболезненного яичка и значительного увеличения его плотности при пальпации (объем яичка с отклонением от нормы более чем на 2 единицы, измеряемое орхидометром Прадер) и требует гистологического подтверждения манифестации ОЛЛ в одном или двух яичках. Диагноз изолированного рецидива яичка ставится только в том случае, когда в костном мозге менее 5 % лимфобластов и нет поражения ЦНС [8].

*Особые локализации рецидивов:* первичный рецидив в коже, кости, орбите, средостении, изолированном лимфоузле, миндалине. Поражение костного мозга (25 % и более лимфобластов) представляют собой КМР с одновременным увеличением лимфоузлов и миндалин. Особые локализации рецидивов – это те, которые поражены изолированно от костного мозга, ЦНС или яичек. Для постановки диагноза рецидива особой локализации необходимо подтверждение с помощью биопсии. В случае рецидива в сетчатке достаточно обнаружения при офтальмологическом обследовании специфической картины лейкемической инфильтрации.

*Комбинированные рецидивы:* сочетание двух и более поражений различной локализации. При комбинированных рецидивах костный мозг считается пораженным при наличии 5 % и более лимфобластов.

*По времени возникновения* рецидивы подразделяют на очень ранний, ранний и поздний:

Таблица 5

Распределение рецидивов ОЛЛ у детей по времени возникновения

Тип рецидива	Отношение к инициальному диагнозу	Отношение к окончанию поддерживающей терапии
Поздний	Не имеет значения	Более 6 месяцев
Ранний	Более 18 месяцев	Менее 6 месяцев
Очень ранний	Менее 18 месяцев	Менее 6 месяцев

### 2.3. Классификация и стратификация на группы риска

**Классификация** острой лимфобластной лейкемии у детей согласно ВОЗ является общепринятой:

**ОЛЛ из В-клеток предшественников** –  
цитогенетические подгруппы:

- t (9;22)(q34;q11); BCR-ABL
- t (11 q23)/ MLL реаранжировка
- t (1;19)(q23;p13), E2A/BBX1
- t(12;21)(p12;q22), ETV/CBF $\alpha$

**ОЛЛ из Т-клеток предшественников**

#### **Стратификация на группы риска**

Стратификация на группы риска предполагает определение подгрупп пациентов с более низким и более высоким риском развития рецидивов заболевания и проводится на основании прогностических факторов, определенных при диагностике. Различные терапевтические протоколы имеют несколько отличающиеся друг от друга критерии, определяющие группы риска, согласно которым пациенты получают различные варианты лечения, однако, в основном, больных разделяют на три группы риска: стандартный, промежуточный и высокий. Ниже в качестве примера изложены критерии распределения по группам риска согласно терапевтическим протоколам: «ALL-BFM 95m» и «ALL-MB 2002». Примечание: ALL – acute lymphoblastic leukemia, BFM – Berlin-Frankfurt-Munster, MB – Moscow-Berlin.

#### **Терапевтическая стратификация по протоколу ALL-BFM 95m:**

1. Группа стандартного риска (SRG – “standard risk”).

Для отнесения пациента в группу стандартного риска необходимо выполнение **всех** четырех критериев:

- Отсутствие критериев для группы высокого риска
- Инициальный лейкоцитоз  $< 20\ 000/\mu\text{kl}$
- Отсутствие пре-Т/Т иммунологии и/или отсутствие поражения переднего средостения
- Возраст  $>1$  года, но  $<6$  лет

2. Группа среднего риска (MRG – “medium risk”).

Для отнесения пациента в группу среднего риска необходимо **отсутствие критериев высокой группы риска** и достаточно регистрации **одного** из перечисленных критериев:

- Инициальный лейкоцитоз  $\geq 20\ 000/\mu\text{kl}$

- Возраст <1 года, или  $\geq 6$  лет
- Пре-Т/Т иммунология и/или поражение переднего средостения

### 3. Группа высокого риска (HRG – “high risk”).

Для отнесения пациента в группу высокого риска достаточно наличия **одного** из перечисленных критериев:

- Количество бластных клеток в крови  $>1000$ /мкл на 8-ой день после 7-дневной предварительной терапии преднизолоном
- Отсутствие ремиссии на 33 сутки терапии
- Транслокация (9;22) или PCR/ABL
- Транслокация (4;11) или MLL/AF4

*Инициальный CNS статус не является стратификационным критерием*

### **Терапевтическая стратификация в протоколах ALL-MB:**

#### 1. Группа стандартного риска (SRG – “standard risk”).

Для отнесения пациента в группу стандартного риска необходимо выполнение **всех** пяти критериев:

- Инициальный лейкоцитоз менее 30000/мкл
- Отсутствие инициального поражения ЦНС
- Отсутствие пре Т/Т-иммунологии и/или поражения средостения
- Размеры селезенки  $<4$  см (поверхностная пальпация, ниже края реберной дуги)
- Отсутствие критериев группы высокого риска

#### 2. Группа промежуточного риска (ImRG – “intermediate risk”).

Для отнесения пациента в группу среднего риска необходимо **отсутствие критериев высокой группы риска** и достаточно регистрации **одного** из перечисленных критериев:

- Инициальный лейкоцитоз 30000/мкл и более
- Инициальное поражение ЦНС
- Пре Т/Т-иммунология ОЛЛ и/или увеличение средостения.
- Размеры селезенки  $\geq 4$  см (поверхностная пальпация, ниже края реберной дуги)

#### 3. Группа высокого риска (HRG – “high risk”).

Для отнесения пациента в группу высокого риска достаточно наличия **одного** из перечисленных критериев

- Отсутствие ремиссии на 36 сутки терапии

- Транслокация (9;22) или PCR/ABL
- Транслокация (4;11) или MLL/AF4

*Ответ на предварительную фазу терапии стероидами на 8-ой день не является стратификационным критерием.*

#### **2.4. Дифференциальный диагноз**

Дифференциальный диагноз в ряде случаев может проводиться:

- С инфекциями, прежде всего, вирусной (инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирус, Parvo B19, аденовирус), а также бактериальной (токсоплазмоз) этиологии
- С другими неоплазиями в костном мозге (острый миелобластный лейкоз, лимфомы, миелодисплазии)
- Метастатическими поражениями костного мозга (нейробластома, рабдомиосаркома, саркома Юинга)
- Аутоиммунными и ревматологическими заболеваниями (апластические анемии, ревматоидный артрит, системная красная волчанка)

### 3. ЛЕЧЕНИЕ ОЛЛ

Лечение острого лимфобластного лейкоза осуществляется при помощи комбинаций цитостатических препаратов, вводимых р/о, в/в и интратекально при строгом соблюдении дозы, длительности и времени введения согласно выбранному терапевтическому протоколу. Кроме того, для ряда пациентов в предусмотренных протоколом случаях проводится облучение центральной нервной системы. Терапия должна быть начата как можно раньше, однако для начала терапии необходимо быть полностью уверенным в диагнозе и установить объем поражения. Для проведения эффективного лечения необходима адекватная сопроводительная и заместительная терапия.

#### 3.1. Принципиальные терапевтические компоненты

Химиотерапия острого лимфобластного лейкоза у детей состоит из четырех основных элементов и комбинации следующих препаратов, представленных в табл. 6 (А-В):

Таблица 6

Этапы химиотерапии ОЛЛ у детей

Элемент терапии	Набор химиопрепаратов
Индукционная терапия	Преднизолон (PRED) или дексаметазон (DEXA), винкристин (VCR), даунорубин (DNR), аспарагиназа (L-ASP), метотрексат (MTX), циклофосфамид (CPM), цитарабин (ARA-C), 6-меркаптопурин (6-MP)
Консолидирующая терапия	6-MP, MTX, L-ASP
Реиндукционная терапия	Дексаметазон (DEXA), L-ASP, доксорубин (DOX), VCR, ARA-C, CPM
Поддерживающая терапия	6-MP, MTX

В России и Кыргызстане проводится лечение по протоколам ALL-BFM 95m или ALL-MB 2008, основные положения которых приводятся ниже.

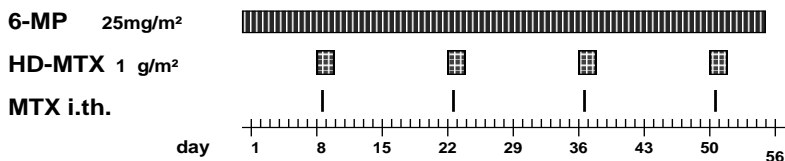
#### 3.2. Основные положения протокола ALL-BFM 95m

*Модификация* протокола заключается в использовании средних доз метотрексата – 1гр/м<sup>2</sup> за 24 часа вместо высоких доз MTX (5 гр за 24 часа) в оригинальном протоколе М.

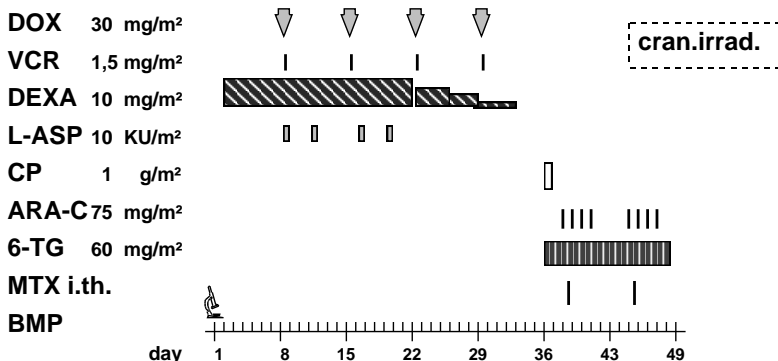




## Протокол М



## Протокол II



### Условия для начала этапов лечения по протоколу ALL-BFM 95 m

*Условия для начала консолидации (фаза 2 протокола I)*

- Полная ремиссия по данным исследования костного мозга (<5 % бластов в КМ)

- При инициальном поражении ЦНС – полная ремиссия в ЦНС
- При наличии поражения средостения – обратное развитие до уровня менее 30 % исходного объема

- Отсутствие тяжелой инфекции
- Уровень креатинина в плазме в пределах возрастной нормы
- Лейкоциты > 2000 в мкл
- Гранулоциты > 500 в мкл
- Тромбоциты > 50000 в мкл

*Условия для второго введения циклофосфана (окончание протокола I)*

- Отсутствие тяжелой инфекции
- Лейкоциты > 1000 в мкл
- Гранулоциты > 300 в мкл
- Тромбоциты > 50000 в мкл

#### *Условия для начала протокола М*

- Отсутствие тяжелой инфекции
- Лейкоциты > 1500 в мкл
- Гранулоциты > 500 в мкл
- Тромбоциты > 50000 в мкл

#### *Условия для начала протокола II*

• Полная ремиссия по данным исследования костного мозга (<5 % бластов в КМ)

- Отсутствие тяжелой инфекции
- Лейкоциты > 2500 в мкл
- Гранулоциты > 1000 в мкл
- Тромбоциты > 100000 в мкл

#### *Условия для начала фазы 2 протокола II*

- Отсутствие тяжелой инфекции
- Уровень креатинина в плазме в пределах возрастной нормы
- Лейкоциты > 2000 в мкл
- Гранулоциты > 500 в мкл
- Тромбоциты > 50000 в мкл

### **3.3. Основные положения протокола ALL-MB 2008**

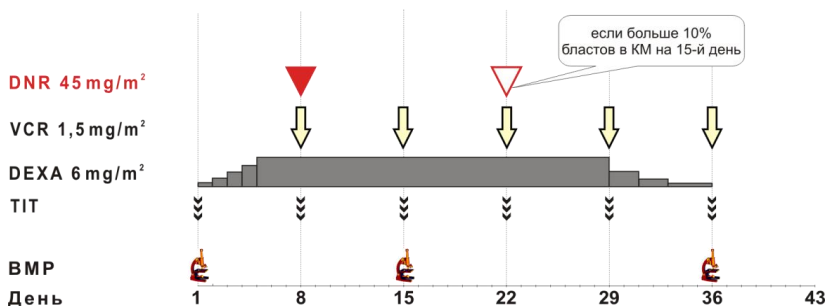
*Терапевтический план для SRG.* Пациенты, определённые в группу стандартного риска получают *индукционную терапию* (недели 1–7) следующими препаратами: дексаметазон 6 мг/м<sup>2</sup>/сут, винкристин в/в (N5), рубомицин и еженедельные эндолюмбальные введения метотрексата (MTX), цитозара и Деха (N6). При плохом раннем ответе на терапию (более 10 % бластных клеток в КМ на 15 день лечения) пациенты дополнительно получали еще одно введение рубомицина на 22 день. В случае достижения ремиссии пациенты получают *консолидации* S1, S2, S3 с L-asf 10.000 Ед./м<sup>2</sup>, и поддерживающую терапию. Каждая фаза представляет собой шестинедельную ежедневную терапию 6-меркаптопурином с еженедельными введениями MTX и L-asf, с последующей 2-х недельной *реиндукцией* (Деха + винкристин + эндолюмбальное введение 3-х препаратов (ТИТ)). Обязательным условием проведения консолидации является своевременная коррекция дозировки 6-меркаптопурина и MTX в зависимости от количества лейкоцитов. После завершения консолидации пациенты получали *поддерживающую терапию* в течение 1,5 лет. Краниальное облучение у пациентов SRG не проводилось. Поддерживающая терапия состояла из ежедневного перорального приема 6-МП с еженедельным

внутримышечным введением МТХ, которые прерывались каждые 6 недель курсами реиндукций (Деха + Vcr + ТИТ).

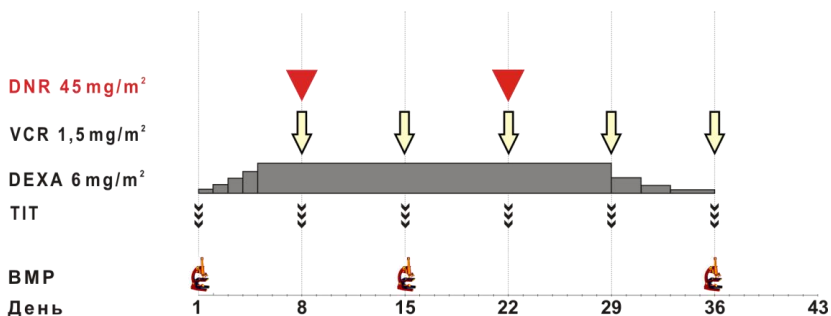
*Терапевтический план для ImRG.* Пациенты, определённые в группу промежуточного риска также получают *индукционную терапию*. Индукция у пациентов ImRG отличается от таковой SRG только обязательным введением рубомицина на 22 день терапии (независимо от раннего ответа на терапию). В случае достижения ремиссии пациенты получают *консолидации* S1, S2, S3 с Мtx 30 мг/м<sup>2</sup>. После завершения консолидации пациенты получали *краниальное облучение* в дозе 18 Гр (дети в возрасте 1–3 года – 12 Гр) и *поддерживающую терапию* в течение 1,5 лет. Поддерживающая терапия была аналогична таковой для SRG. Дети до 1 года облучения не получают, даже при первичном поражении ЦНС. Доза облучения зависит от возраста пациентов.

### Схема протокола ALL-MB 2008

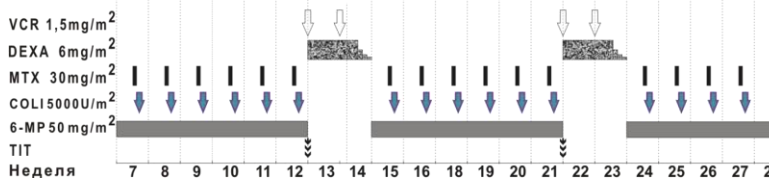
ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2002. СТАНДАРТНАЯ ГРУППА РИСКА: ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ



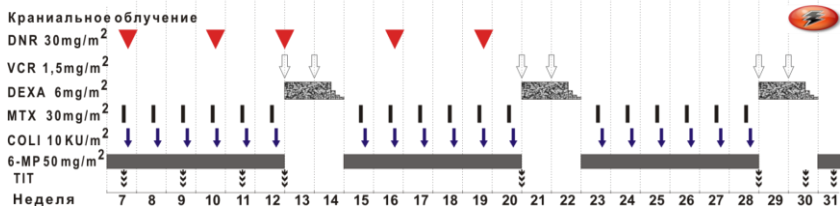
ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2002. ПРОМЕЖУТОЧНАЯ ГРУППА РИСКА: ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ



### Исследование ALL-MB 2002. Стандартная группа риска: консолида



### Исследование ALL-MB 2002. Промежуточная группа риска: консолидация.



### Условия для начала этапов лечения по протоколу ALL-MB 2008

#### Условия для начала консолидации

- полная ремиссия;
- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- лейкоциты более 3000/мкл;
- гранулоциты более 1000/мкл;
- тромбоциты более 100 000/мкл.

#### Условия для начала реиндукции

- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- отсутствие признаков тяжелой нейропатии и удовлетворительное функционирование кишечника (ежедневный стул);
- лейкоциты более 2500/мм<sup>3</sup>;
- гранулоциты более 750/мм<sup>3</sup>;
- тромбоциты более 100 000/мм<sup>3</sup>.

#### Условия для начала введения высоких доз метотрексата

- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- нормальный клиренс по эндогенному креатинину;
- лейкоциты более 2000/мм<sup>3</sup>;

- гранулоциты более 500/мм<sup>3</sup>;
  - тромбоциты более 50 000/мм<sup>3</sup>.
- Условия для начала поддерживающей терапии*

- полная ремиссия;
- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- лейкоциты более 3000/мм<sup>3</sup>;
- гранулоциты более 1000/мм<sup>3</sup>;
- тромбоциты более 100 000/мм<sup>3</sup>.

### **3.4. Лечение больных высокого риска**

Пациенты, определенные в группу высокого риска получают интенсивную высокодозную полихимиотерапию, состоящую из нескольких терапевтических элементов или блоков (А-В). После завершения индукции проводится терапия последовательно тремя терапевтическими элементами HR-1, HR-2, HR-3, представляющие собой короткие курсы интенсивной полихимиотерапии. После проведения 6 таких курсов пациенты получают протокол II, краниальное облучение в дозе 18 Грэй и поддерживающую терапию. Однако в случае совместимого донора, после 3-его блока и позже возможно проведение трансплантации костного мозга.

#### **Основные принципы ведения пациентов высокой группы риска:**

1. Терапия должна начинаться как можно быстрее, что особенно важно для первых трех терапевтических элементов (А-В).
2. Временные промежутки между элементами определяются выходом из аплазии, общим состоянием пациента и объективно регистрируемой органной токсичностью.
3. Минимальный промежуток между началом двух последовательных терапевтических элементов составляет 21 день.
4. Гематологические показатели перед началом каждого элемента (за исключением первого) более:
  - Гранулоциты – 200 в мкл
  - Тромбоциты – 50000 в мкл
5. Терапевтический элемент не должен прерываться.
6. Редукция доз не предусмотрена. В случае необходимости сроки введения конкретного препарата сдвигаются или он отменяется.
7. Кроме гематологических параметров необходимо слежение за общим состоянием пациента и органной токсичностью.

8. Необходим перерасчет площади поверхности тела пациента перед началом каждого терапевтического элемента.

9. Сопроводительная терапия G-CSF только в случае развития серьёзной инфекции, так как было показано, что необоснованное применение G-CSF может увеличивать риск рецидивов (**В-С**).

*Условия начала HR-блока:*

- Удовлетворительное общее состояние и отсутствие инфекции
- Креатинин/креа-клиренс в пределах возрастной нормы
- АЛТ/АСТ  $\leq 5$  возрастных норм, билирубин  $\leq 3$ -х возрастных норм
- РТТ  $\leq 1,6$  х верхней границы возрастной нормы, фибриноген и антитромбин III  $\geq 0,75$  х нижней границы возрастной нормы,
- Стабильный рост гранулоцитов и тромбоцитов
- Гранулоциты  $\geq 200/\text{мм}^3$  (решающим является количество гранулоцитов, а не общее количество лейкоцитов); тромбоциты  $\geq 50000/\text{мм}^3$

### **3.5. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при ОЛЛ у детей**

Трансплантация костного мозга показана всем больным высокого риска в 1-ой ремиссии и больным с рецидивами ОЛЛ (за исключением пациентов с поздними изолированными экстрамедуллярными рецидивами) при условии обнаружения родственного полностью совместимого (HLA-типирование высокого разрешения) донора.

Абсолютными показания к трансплантации костного мозга при ОЛЛ у детей считаются (**А-В**):

1. При первичном ОЛЛ:
  - a. Отсутствие ремиссии на 33/36 сутки индукционной терапии
  - b. Транслокация (9;22) или *BCR/ABL*
  - c. Транслокация (4;11) или *MLL/AF4*
2. При возникновении рецидива болезни:
  - a. Ранние и очень ранние рецидивы любой локализации (группы S3 и S4)
  - b. Поздние изолированные костномозговые рецидивы (часть больных из группы S2)
  - c. Все рецидивы Т-клеточного ОЛЛ

### 3.6. Проведение облучения ЦНС

Большое значение имеет охватывание площадью облучения всего мозгового черепа и обязательно трех верхних сегментов шейного отдела позвоночника. Особое внимание следует обратить на то, чтобы были охвачены ретроорбитальные области, основание черепа, а также глубоко лежащие участки в области средней черепной ямки. Ежедневная доза должна составлять в первый день – 1 Гр, в последующие – 1,7 Гр. Облучать следует 5 дней в неделю до достижения соответствующей общей дозы. Общая продолжительность облучения зависит от индивидуально получаемых лучевых доз. Краниальное облучение должно выполняться на линейном  $\gamma$ -ускорителе.



#### 4. УСЛОВИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

##### *Требования к химиотерапии*

Доза, сроки и длительность введения химиопрепаратов должны быть в строгом соответствии с выбранным терапевтическим протоколом. Замена препаратов, пропуски введения, изменение дозы, длительности или очередности введения препаратов не допускаются. Приготовление препаратов для введения должно производиться в вытяжном шкафу процедурной медицинской сестрой и контролироваться лечащим врачом. Препараты, требующие длительного капельного введения должны дозироваться автоматическими нагнетательными устройствами. Введение всех химиопрепаратов осуществляется в центральный венозный катетер (ЦВК). Перед введением химиопрепаратов необходимо убедиться в правильности стояния ЦВК, проверив наличие обратного тока крови. При отсутствии обратного тока крови введение химиопрепаратов в ЦВК недопустимо. При вынужденном введении химиопрепаратов в периферические вены, предпочтительно введение в вены тыла кисти, и в случае введения винкристина – это условие является обязательным. При лечении детей до 1 года и детей со значительным дефицитом массы тела, доза химиопрепаратов должна быть редуцирована в пропорции, определенной терапевтическим протоколом.

##### *Требования к малым манипуляциям*

Постановка ЦВК, пункция костного мозга и люмбальная пункция должны быть выполнены под общей анестезией. Возможно выполнение пункции костного мозга и люмбальной пункции без общей анестезии у детей старших возрастных групп по медицинским показаниям и при их согласии.

- Центральный венозный катетер. Пациентам с ОЛЛ предпочтительна установка тефлоновых ЦВК длительного стояния.
- При использовании периферических вен предпочтительна катеризация вен тыла кисти.
- Люмбальные пункции для введения химиопрепаратов необходимо проводить в условиях чистой манипуляционной. После введения препаратов пациент должен 2 часа находиться в положении лежа на животе с приподнятым каудальным концом позвоночника для адекватного доступа химиопрепаратов в ликворную систему головного мозга.

### *Требования к сопроводительной терапии*

Для адекватного выполнения терапевтического протокола необходимо строгое соблюдение принципов сопроводительной терапии.

- Профилактика синдрома лизиса опухоли.
- Своевременное замещение препаратами крови.
- Профилактика инфекций.
- Адекватная интенсивная терапия развившейся инфекции.
- Адекватное питание, при необходимости – парентеральное.
- Тщательное соблюдение баланса жидкости (введенной-выведенной).
- Антиэметическая профилактика и терапия.
- Контроль и тщательный уход за ЦВК.

### *Требования к условиям содержания и уходу:*

- Уход за ротовой полостью: 4 раза в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами (например, водным раствором хлоргексидина 0,05 %, раствором Bгаunol или Betaisodon), 1–2 раза в день обработка полости рта вяжущими средствами (Kamillosan).

- Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; использование только мягких зубных щёток или ротового душа; при тромбоцитопении или ранимых слизистых использование зубных щёток должно быть исключено, вместо этого обработка рта раствором хлоргексамеда и вяжущими средствами.

- При дефектах слизистой полости рта: исключить использование зубных щёток.

- Профилактика запоров и пареза кишечника: При запорах лактулёза per os (или другие слабительные препараты), если возможно – очистительная клизма.

- Дезинфекция кожи: ежедневное мытьё под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка мацераций и повреждённый раствором бриллиантовой зелени.

- Необходима ежедневная дезинфекция места пребывания больного с помощью дезрастворов, бактерицидных ламп, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья.

- Обязательна личная гигиена родителей и посетителей, мытьё рук персонала при входе в палату (бокс).

- Желательно наличие в палатах воздухоочистителей.

### *Требования к интенсивной терапии*

При лечении больного с ОЛЛ необходимо быть готовыми к развитию тяжелых осложнений, требующих безотлагательной интенсивной терапии. Необходимо наличие в структуре ЛПУ, проводящего лечение ОЛЛ отделения или палаты интенсивной терапии, оснащенного всеми необходимыми препаратами и оборудованием для ведения больного с тяжелой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, септическим и др. видами шока, геморрагическим синдромом, почечной недостаточностью и др. Необходимо иметь возможность проведения экстракорпоральной детоксикации (гемодиализ), аппаратной ИВЛ.

### *Требования к наличию специалистов и лечебно-диагностических площадок смежных специальностей*

ЛПУ, проводящее лечение пациента с ОЛЛ должно иметь в структуре отделение (палату) анестезиологии-реанимации, отделение хирургии, способное выполнять торакальные и абдоминальные операции любой степени сложности. Кроме того, необходимо иметь в штате эндокринолога, невропатолога, окулиста, ЛОР-врача. Обязательно наличие цитологической, иммунологической, бактериологической, биохимической и экспресс-лаборатории.

## 5. ПРОГНОЗ

Результат лечения в значительной степени зависит от инициальных прогностических факторов и своевременно и правильно проведенной терапии.

При строгом выполнении терапевтического протокола, адекватной сопроводительной терапии и терапии развивающихся осложнений, а также с учетом прогностических факторов, пятилетняя безсобытийная выживаемость больных ОЛЛ колеблется на уровне 60–80 % и не различается при выполнении различных, проверенных в рандомизированных исследованиях терапевтических протоколах.

## 6. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

*Условия передачи пациента педиатру (гематологу) по месту жительства*

Пациент передается педиатру (если есть должность – гематологу) по месту жительства при наличии полной ремиссии перед началом поддерживающей терапии. Поддерживающую терапию пациент получает по месту жительства. Педиатр (гематолог) по месту жительства руководствуется рекомендациями, данными специалистами учреждения, проводившего лечение.

### *Лабораторные исследования*

1. Общий клинический анализ крови (обязателен подсчет лейкоцитарной формулы) проводится 1 раз в неделю до окончания поддерживающей терапии. После окончания поддерживающей терапии – 1 раз в месяц.

2. Биохимический анализ крови, включающий все позиции, определяемые при диагностике, до окончания поддерживающей терапии проводится 1 раз в 3 месяца. После окончания поддерживающей терапии – 1 раз в 6 месяцев.

3. Пункции костного мозга и люмбальная пункция проводятся только в случае появления подозрения на развитие рецидива заболевания.

### *Инструментальные исследования*

УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства до окончания поддерживающей терапии проводятся 1 раз в 3 месяца. После окончания поддерживающей терапии – 1 раз в 6 месяцев.

### ***Периодичность контрольных осмотров специалистами смежных специальностей***

При передаче пациента педиатру (гематологу) по месту жительства необходимости в плановом осмотре специалистами смежных специальностей нет. В случае наличия у пациента патологии какой-либо системы органов, развившейся на фоне терапии и потребовавшей вмешательства смежных специалистов, периодичность контрольных осмотров устанавливается индивидуально и определяется самим смежным специалистом.

### ***Периодичность осмотра специалистами, проводившими терапию***

Гематолог, проводивший лечение, после начала поддерживающей терапии и передачи пациента педиатру (гематологу) по месту жительства осматривает пациента 1 раз в 3 месяца до окончания поддерживающей терапии, 1 раз в 6 месяцев после окончания поддерживающей терапии и при подозрении на развитие рецидива заболевания [9, 10].

### ***Вакцинация***

В период лечения вакцинация не проводится (исключение составляет вакцинация против гепатита В, которую можно проводить на фоне терапии по специальной схеме для иммунокомпрометированных пациентов).

После окончания поддерживающей терапии при условии наличия полной ремиссии вакцинацию можно проводить в полном объеме, исключив живые вакцины.

### ***Основные положения при развитии других заболеваний***

Инфекции – тщательный мониторинг лейкоцитов крови, как можно более раннее начало комплексной антибактериальной терапии, при необходимости противовирусной и противогрибковой терапии, а также препаратов внутривенного иммуноглобулина при сепсисе и плохо контролируемой инфекции.

Травмы – мониторинг общего клинического анализа крови, так как переломы могут быть признаком рецидива заболевания.

### ***Снятие пациента с диспансерного учета***

Пациент снимается с диспансерного учета при условии окончания поддерживающей терапии, наличии полной ремиссии, отсутствия сопутствующих заболеваний и по истечении 5 лет после окончания лечения.

***Возможность пребывания в организованном коллективе***

- Не желательна на период проведения интенсивной терапии.
- Ограничена эпидемиологической ситуацией и клинико-лабораторным статусом пациента в период проведения поддерживающей терапии.
- Не ограничена после окончания поддерживающей терапии.

***Возможность нагрузок и занятий спортом***

- Физические нагрузки не желательны в период проведения интенсивной терапии.
- Ограничены клинико-лабораторным статусом пациента в период проведения поддерживающей терапии.
- После окончания поддерживающей терапии ограничены только развившейся в период лечения патологией опорно-двигательного аппарата или тяжелыми сопутствующими заболеваниями. При их отсутствии не ограничены.

***Отношение к рождению детей***

Никаких ограничений нет. Риск развития ОЛЛ у потомства минимален.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Biondi A., Cimino G., Pui C-H. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. //Blood 96: 24–33, 2000.
2. Chessels J.M. Relapsed lymphoblastic leukemia in children: a continuing challenge. //Br. J. Hematol 102: 423, 1998.
3. Fleming C.A., Viani K., Murphy A.J., et al. The development, testing, and preliminary feasibility of an adaptable pediatric oncology nutrition algorithm for low-middle income countries. //Indian J Cancer. 2015 Apr-Jun;52(2):225-8.
4. Hatzipantelis E., Kyriakidis I., Pavlou E., Pavlidou E. Bilateral Eyelid Ptosis, Attributed to Vincristine, Treated Successfully with Pyridoxine and Thiamine in a Child with Acute Lymphoblastic Leukemia. //Toxicol Int. 2015 Jan-Apr;22(1):162-4.
5. Lam J.C., Chai J.Y., Wong Y.L., et al. Causative Pathogens of Febrile Neutropenia in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukaemia. // Ann Acad Med Singapore. 2015 Nov;44(11):530-4.
6. Margolin J.F., Poplack D.G.: Acute lymphoblastic leukemia. In Pizzo P.A., Poplack D.G. (eds): Principle and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 409-462.
7. Mateos M.K., Barbaric D., Byatt S.A., et al. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. //Transl Pediatr. 2015 Apr;4(2):76-92.
8. Monsereenusorn C., Rujkijyanont P., Srimanan W., Traivaree C. Isolated Ocular Relapse in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia during Second Interim Maintenance Phase of Chemotherapy: Case Report. //J Med Assoc Thai. 2015 Nov;98(11):1150-3.
9. Panda S., Radhakrishnan V., Sundersingh S., Sagar T. Disseminated tuberculosis presenting as prolonged fever without source in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia. //J Cancer Res Ther. 2015 Oct-Dec;11(4):1043.
10. Prasad M., Arora B., Chinnaswamy G., Vora T., et al. Nutritional status in survivors of childhood cancer: Experience from Tata Memorial Hospital, Mumbai. //Indian J Cancer. 2015 Apr-Jun;52(2):219-23.
11. Pui C.-H., Evans W.E.: Acute Lymphoblastic leukemia. //N Eng J Med 339: 605-615, 1998.
12. Pui C.-H.: Acute lymphoblastic leukemia. //Ped. Clin North Am 44: 831-846, 1997.
13. Radhakrishnan V., Ganesan P., Rajendranath R., et al. Nutritional profile of pediatric cancer patients at Cancer Institute, Chennai. //Indian J Cancer. 2015 Apr-Jun;52(2):207-9.

14. Sumathi B.G. Dermatological lesions in acute lymphoblastic leukemia. //Indian J Cancer. 2015 Oct-Dec;52(4):615-6.
15. Totadri S., Trehan A., Srinivasan R., et al. Do traumatic lumbar punctures lead to greater relapses in acute lymphoblastic leukemia? Experience at a university hospital in India. //Indian J Cancer. 2015 Jul-Sep;52(3):300-3.
16. Trehan A., Prabhu V., Bansal D. The impact of weight for age on survival in acute lymphoblastic leukemia: Report from a tertiary care center in North India. //Indian J Cancer. 2015 Apr-Jun;52(2):203-6.



Составители:

*Эмил Кожошович Макимбетов,  
Асель Абдумомуновна Усенова*

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ  
ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО  
ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

Методические рекомендации

Редактор *А. И. Шевченко*  
Компьютерная верстка *Ю. Ю. Юдаковой*

Подписано в печать 08.05.17.  
Формат 60×84<sup>1/16</sup>  
Офсетная печать. Объем 2,0 п.л.  
Тираж 100 экз. Заказ 196.

Отпечатано в типографии КРСУ  
720048, г. Бишкек, ул. Горького, 2

