

Пожалуйста, пройдите
онлайн-опрос по адресу
[NCCN.org/patients/survey](https://www.nccn.org/patients/survey)



NCCN
GUIDELINES
FOR PATIENTS®

2021

Острый лимфобластный лейкоз у детей

При поддержке:



NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK
FOUNDATION
Guiding Treatment. Changing Lives.



Доступно онлайн на странице [NCCN.org/patients](https://www.nccn.org/patients)



**В море
информации
о раке легко
потеряться**



**Пусть руководства
для пациентов
NCCN guidelines for
patients® будут вашим
путеводителем**

- ✓ Содержат пошаговые описания вариантов лечения, которые могут дать наилучший результат.
- ✓ Основаны на клинических рекомендациях, применяемых врачами по всему миру.
- ✓ Составлены так, чтобы вам легче было обсуждать лечение с врачами.



Руководства для пациентов NCCN Guidelines for Patients® издаются Национальной всеобщей онкологической сетью (National Comprehensive Cancer Network®, NCCN®)



NCCN

- ✓ Объединение ведущих онкологических центров США, основные задачи которых — лечение пациентов, научные исследования и просветительская деятельность.

Онкологические центры, входящие в NCCN:
[NCCN.org/cancercenters](https://www.nccn.org/cancercenters)



Клинические рекомендации NCCN для врачей (NCCN Guidelines®)

- ✓ Разрабатываются врачами из онкологических центров, входящих в NCCN, на основе новейших исследований и многолетнего опыта.
- ✓ Для медиков со всего мира, специализирующихся в области онкологии.
- ✓ Экспертные рекомендации по скринингу, диагностике и лечению онкологических заболеваний.

Бесплатно доступны онлайн на странице
[NCCN.org/guidelines](https://www.nccn.org/guidelines)



Руководства для пациентов NCCN Guidelines for Patients

- ✓ Излагают информацию из клинических рекомендаций NCCN Guidelines в легкодоступной форме.
- ✓ Предназначены для онкологических пациентов и тех, кто их поддерживает.
- ✓ Разъясняют, какие варианты лечения могут привести к оптимальным результатам.

Бесплатно доступны онлайн на странице
[NCCN.org/patientguidelines](https://www.nccn.org/patientguidelines)



При финансовой поддержке NCCN Foundation®

Это руководство NCCN для пациентов основано на клинических рекомендациях (NCCN Guidelines®) по острому лимфобластному лейкозу у детей (версия 1.2021, 16 сентября 2020 г.).

© 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Все права защищены. Запрещается в любой форме и в любых целях воспроизводить руководство NCCN для пациентов (NCCN Guidelines for Patients®) и содержащиеся в нем иллюстрации без письменного разрешения NCCN. Никому, в том числе врачам и пациентам, не разрешается использовать это руководство NCCN в каких-либо коммерческих целях, и никто не имеет права заявлять, утверждать или давать основания полагать, что измененная любым образом версия этого руководства берет свое начало от официального издания руководства NCCN Guidelines для пациентов, составлена на его основе, связана с ним или происходит из него. Работа над руководствами NCCN Guidelines не прекращается, и их содержание обновляется по мере появления новых значимых данных. NCCN не дает никаких гарантий относительно содержания, использования или применения этого руководства и не несет никакой ответственности за последствия любых способов его применения или использования.

Задачей NCCN Foundation является поддержка миллионов пациентов с онкологическими диагнозами и их семей. На реализацию этой задачи направлены финансирование и распространение руководств NCCN для пациентов (NCCN Guidelines for Patients). Также NCCN Foundation стремится к улучшению противоракового лечения и с этой целью финансирует работу талантливых отечественных врачей в инновационных противораковых центрах. Более подробная информация и полный список ресурсов для пациентов и лиц, ухаживающих за ними, находятся по ссылке [NCCN.org/patients](https://www.nccn.org/patients).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) / NCCN Foundation
 3025 Chemical Road, Suite 100
 Plymouth Meeting, PA 19462
 215.690.0300

Издано при поддержке

Фонд Alex's Lemonade Stand

Фонд Alex's Lemonade Stand Foundation всецело поддерживает издание этого руководства для пациентов, посвященного детскому ОЛЛ. Мы не понаслышке знаем, как важно для семей иметь точную и надежную информацию о плане лечения ребенка. Знания дают силу и надежду!

alexslimonade.org

Программа Be The Match®

Национальная программа донорства костного мозга® (NMDP) / Be The Match® находится в первых рядах борьбы за излечение пациентов с жизнеугрожающими заболеваниями крови и костного мозга, а также другими болезнями. Наш центр помощи пациентам обеспечивает поддержку, информацию и необходимые ресурсы для пациентов, ухаживающих за ними лиц и семей.

BeTheMatch.org/one-on-one

CancerFree Kids

Организация CancerFree KIDS имеет ОДНУ цель: мы вкладываемся в инновационные исследования детских злокачественных заболеваний, чтобы каждый ребенок имел шанс вырасти. Мы с готовностью поддерживаем работу фонда NCCN Foundation и издание этого руководства, которое позволит улучшить лечение онкобольных детей.

cancerfreekids.org

Фонд детского рака долины Лихай Pediatric Cancer Foundation of the Lehigh Valley

Фонд детского рака долины Лихай с радостью делится этим ценным ресурсом с семьями из наших краев, где есть онкобольные дети. Мы вместе с NCCN будем рядом с ними, пока они проходят свой путь.

pcfiv.org

Общество поддержки пациентов с лейкозами и лимфомами The Leukemia & Lymphoma Society

Задачей Leukemia & Lymphoma Society (LLS) является улучшение результатов лечения пациентов со злокачественными заболеваниями крови и поддержка их семей. Методы достижения этой цели — исследования, просвещение, помощь и защита интересов. LLS приветствует публикацию этого подробного справочника для пациентов.

lls.org/informationsspecialists

Чтобы сделать пожертвование или подробнее узнать об этой возможности, откройте страницу NCCNFoundation.org/donate или напишите по адресу PatientGuidelines@nccn.org.



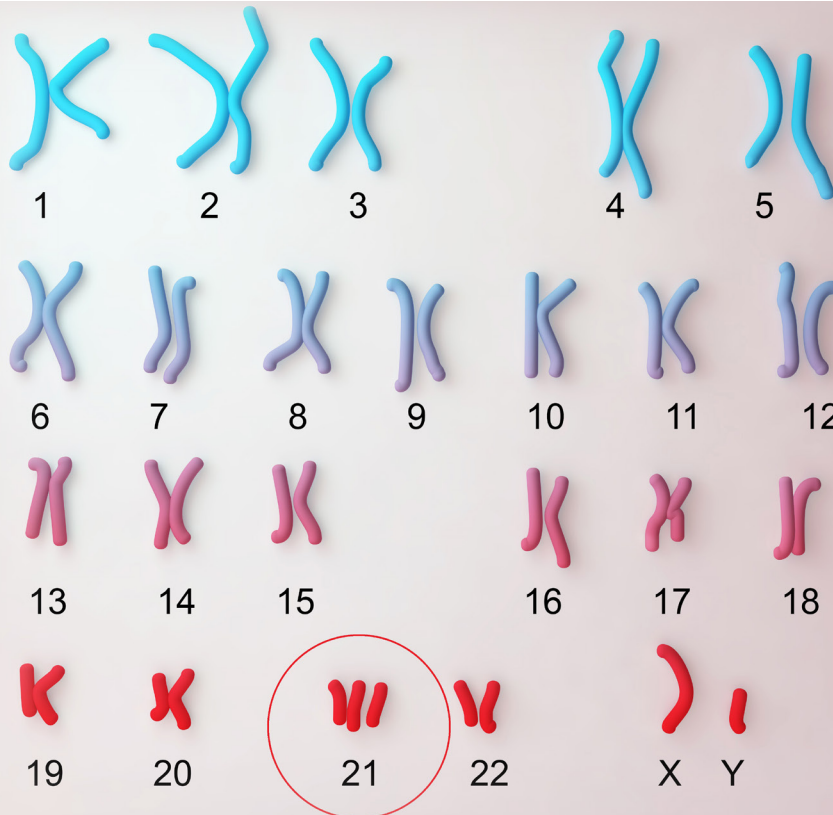
Содержание

6	Основные сведения об ОЛЛ
13	Исследования при диагностике ОЛЛ
30	Лечение детского ОЛЛ
43	Этапы лечения
50	Rh-негативный или Rh-подобный В-ОЛЛ
58	Rh-позитивный В-ОЛЛ
63	Т-ОЛЛ
67	Младенческий ОЛЛ
70	Принятие решений по поводу лечения
83	Словарь терминов
87	Эксперты NCCN
88	Онкологические центры NCCN
90	Указатель

1

Основные сведения об ОЛЛ

- 7 Кровь
- 9 Лимфоциты
- 10 Острый лимфобластный лейкоз
- 11 Детский ОЛЛ
- 12 Краткое содержание раздела



Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — самое распространенное злокачественное заболевание у детей. Оно возникает в лимфоцитах — одном из видов лейкоцитов — и быстро развивается. Лечение зависит от варианта ОЛЛ, возраста на момент постановки диагноза и других факторов. Говоря о детском ОЛЛ, имеют в виду заболевание, возникающее у младенцев, детей разного возраста и молодых взрослых.

Кровь

Кровь — одна из тканей организма. Тканью называют множество клеток, которые совместно выполняют определенную функцию. Функция крови заключается в том, чтобы транспортировать кислород и питательные вещества по организму, а также удалять продукты жизнедеятельности клеток. Кровь также играет важную роль в работе иммунной системы.

Клетки крови

Кровь содержит клетки разных типов, которые находятся в жидкой среде — плазме. Плазма крови — прозрачная желтоватая жидкость, состоящая в основном из воды и занимающая более половины объема крови.

Есть три типа клеток крови:

- красные клетки крови (эритроциты);
- белые клетки крови (лейкоциты), к которым относятся гранулоциты, моноциты и лимфоциты;
- кровяные пластинки (тромбоциты).

Все клетки крови выполняют важную работу. Эритроциты переносят кислород по всему организму. Лейкоциты борются с возбудителями инфекций. Тромбоциты нужны, чтобы контролировать кровотечения.

Клетки крови в организме все время замещаются новыми. Многие из них живут недолго; например, некоторые лейкоциты живут меньше суток. Ежесекундно в вашем организме образуется миллион новых эритроцитов!

Кроветворные стволовые клетки

Костный мозг содержит стволовые клетки. Кроветворной стволовой клеткой называют незрелую клетку, из которой может получиться эритроцит, лейкоцит или тромбоцит.



Как образуются клетки крови

Костный мозг — это губчатая ткань внутри большинства костей. В костном мозге есть молодые, незрелые кроветворные клетки; они называются гемопоэтическими стволовыми клетками. Именно из кроветворных (гемопоэтических) стволовых клеток образуются все виды клеток крови. В любой момент времени костный мозг содержит клетки на разных стадиях развития, от полностью незрелых до почти совсем зрелых.

Прежде чем превратиться в эритроцит, лейкоцит или тромбоцит, эти клетки должны пройти через многие стадии созревания. На каждой стадии клетка меняется и становится ближе к тому, чем она в конце концов должна стать. А после превращения в эритроцит, лейкоцит или тромбоцит клетка выходит в кровоток.

Кроветворные стволовые клетки способны выполнять две функции.

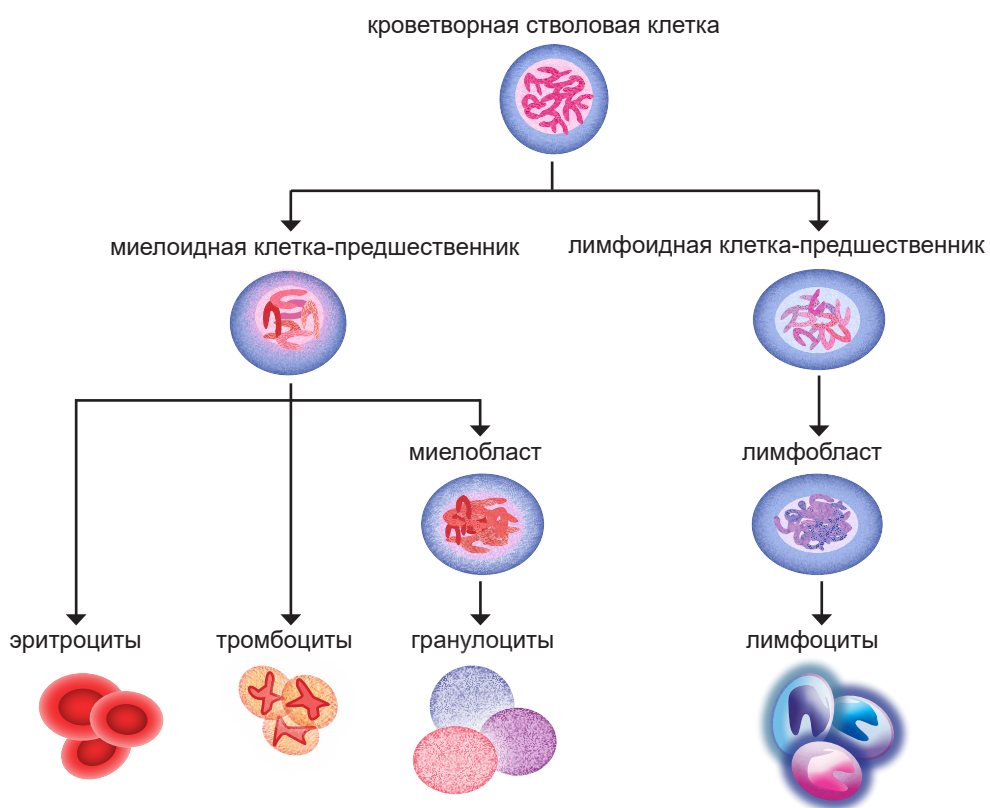
- Создавать точные копии самих себя.
- Создавать новые клетки, которые в будущем способны стать определенными клетками крови.

Кроветворные стволовые клетки могут делиться (то есть копировать сами себя) или самообновляться. Таких клеток немного. Из кроветворных стволовых клеток могут также возникать новые клетки, которые уже «определились» со своим дальнейшим развитием и будут превращаться в заданный тип клеток крови. Их называют клетками-предшественниками, и их существенно больше, чем кроветворных стволовых клеток. Из клеток-предшественников могут образовываться эритроциты, лейкоциты или же тромбоциты.

Образование клеток крови

Развитие всех клеток крови начинается с кроветворных стволовых клеток. Стволовая клетка, проходя через много стадий созревания, становится эритроцитом, лейкоцитом или тромбоцитом. При ОЛЛ происходят изменения в лимфоидных клетках-предшественниках, из которых потом образуются лимфоциты (один из видов лейкоцитов).

Copyright © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). www.nccn.org



Выделяют два типа клеток-предшественников, из которых развиваются клетки крови.

- Лимфоидные.
- Миелоидные.

«Лимфоидные» означает относящиеся к лимфоцитам — одному из видов лейкоцитов. Остальные предшественники клеток крови в костном мозге — миелоидные. Как лимфоидные, так и миелоидные клетки-предшественники затем превращаются в бластные клетки — в зависимости от типа их называют лимфобластами или миелобластами. Уже из бластов получаются определенные виды лейкоцитов.

Лимфоидные клетки-предшественники

Из лимфоидных клеток-предшественников в конечном итоге образуются лимфоциты — один из видов лейкоцитов. По мере образования лимфоциты выходят из костного мозга в кровотоки. При ОЛЛ, однако, незрелые лимфоциты бесконтрольно размножаются в костном мозге, вытесняя стволовые клетки и нормальные клетки крови — эритроциты, тромбоциты, лейкоциты.

Миелоидные клетки-предшественники

Из миелоидных клеток-предшественников развиваются другие лейкоциты, а также эритроциты и тромбоциты. По мере созревания они выходят из костного мозга в кровь.

Лимфоциты

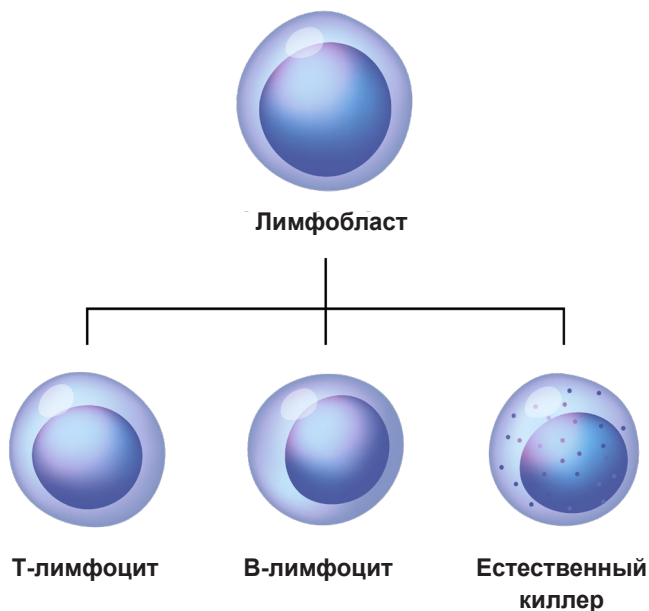
Лимфоциты — один из видов лейкоцитов. Лимфоциты присутствуют в крови и в лимфоидной ткани, которая включает в себя лимфатические сосуды и лимфоузлы.

Есть три основных типа лимфоцитов.

- В-лимфоциты (или В-клетки) производят антитела — особые белки.
- Т-лимфоциты (или Т-клетки) помогают уничтожить опухолевые и другие вредные клетки, а также регулировать иммунный ответ.
- Естественные киллеры (NK-клетки) содержат гранулы — маленькие частицы с ферментами, которые способны уничтожать опухолевые клетки или клетки, зараженные вирусом.

Лимфоциты

Лимфоциты — один из видов лейкоцитов, белых клеток крови. При ОЛЛ в костном мозге образуется слишком много незрелых лейкоцитов, так называемых лимфобластов.



ОЛЛ обычно затрагивает В- или Т-лимфоциты.

В-лимфоциты

В-лимфоциты производят антитела. Это белки, которые организм использует для борьбы с бактериями, вирусами и токсинами. Молекулы антител «прицепляются» к чужеродным частицам (вирусам, бактериям) и помогают их уничтожить.

Т-лимфоциты

Т-лимфоциты непосредственно борются с возбудителями инфекций. Кроме того, они производят цитокины — вещества, которые помогают активировать другие части иммунной системы. Т-лимфоциты также уничтожают собственные клетки организма, которые были захвачены вирусами или приобрели свойства опухолевых.

Острый лимфобластный лейкоз

Острый лимфобластный лейкоз — быстро развивающееся злокачественное заболевание кроветворной системы, затрагивающее лимфоциты — клетки иммунной системы, которые борются с болезнями. При ОЛЛ в костном мозге образуется слишком много незрелых лимфоцитов, которые называются лимфобластами. Лимфобласты вытесняют остальные клетки крови, и из-за этого кровь не может нормально выполнять свои функции. Острый лейкоз развивается быстрее, чем хронический.

Для постановки диагноза ОЛЛ нужно, чтобы в костном мозге присутствовало не меньше 20 процентов (20%, то есть две из каждых 10 клеток) лимфобластов. В некоторых случаях возможна постановка диагноза ОЛЛ при содержании лимфобластов менее 20%.

Признаки ОЛЛ могут обнаруживаться в костном мозге, крови и некоторых органах, таких как яички или центральная нервная система.

Есть два типа детского ОЛЛ.

- В-клеточный (В-ОЛЛ).
- Т-клеточный (Т-ОЛЛ).

Внутри каждого из этих типов различают несколько вариантов, главным образом на основе указанных далее признаков.

- Тип лимфоцитов (обычно В- или Т-), к которому относятся лейкозные клетки, а также степень зрелости этих клеток. Это все отражается в так называемом иммунофенотипе опухолевых клеток.
- Присутствие определенных генных или хромосомных изменений в лейкозных клетках.

В-ОЛЛ

В-клеточный ОЛЛ (В-ОЛЛ) возникает в В-лимфоцитах. Он встречается чаще, чем Т-ОЛЛ. Есть особый редкий подтип В-ОЛЛ из зрелых клеток — лейкоз Беркитта; он представляет собой фактически то же самое, что лимфома Беркитта (одна из неходжкинских лимфом), и лечится не так, как остальные В-ОЛЛ.

Т-ОЛЛ

Т-клеточный ОЛЛ (Т-ОЛЛ) возникает в Т-лимфоцитах. При Т-ОЛЛ может наблюдаться увеличение тимуса, то есть вилочковой железы (небольшого органа, расположенного спереди от трахеи), и это иногда вызывает нарушения дыхания.

Аномальные изменения в клетках

Клетки содержат хромосомы. В них находятся длинные молекулы в форме цепочки, где записана генетическая информация. Эта молекула называется ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота). В ДНК находятся закодированные инструкции, которые говорят клеткам, что они должны делать. Эти инструкции называются генами.

Злокачественный процесс начинается, когда в ДНК одной из клеток происходит сбой. Возможны аномальные изменения в генах опухолевых клеток. Эти аномальные изменения называются мутациями. При ОЛЛ часто обнаруживаются мутации. ОЛЛ может привести к изменениям ДНК в клетках крови.

Варианты ОЛЛ

ОЛЛ — не одна болезнь, а группа заболеваний. Их классификация и лечение основаны на генетических мутациях в опухолевых клетках и других характеристиках болезни. Для идентификации варианта ОЛЛ очень важны генетические анализы. Они являются стандартной частью диагностики.

Детский ОЛЛ

Говоря о детском ОЛЛ, имеют в виду заболевание у младенцев, детей разного возраста и молодых взрослых. Под словом «детский» подразумеваются все пациенты не старше 18 лет, а также некоторые подростки и молодые взрослые старше 18 лет.

Группа подростков и молодых взрослых включает в себя пациентов, которым на момент первоначальной постановки диагноза было от 15 до 39 лет. В зависимости от конкретного злокачественного заболевания они могут получать лечение как в детских, так и во взрослых клиниках. В этой брошюре речь идет о подростках и молодых взрослых не старше 30 лет, получающих лечение в детских онкологических центрах.

Для подростков и молодых взрослых, которые поступают на лечение во взрослые онкологические центры, предназначено руководство для пациентов NCCN Guidelines for Patients «Острый лимфобластный лейкоз», см. [NCCN.org/patientguidelines](https://www.nccn.org/patientguidelines).

Краткое содержание раздела

- Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — быстро развивающееся злокачественное заболевание кроветворной системы. При ОЛЛ костный мозг производит слишком много незрелых лейкоцитов, которые называются лимфобластами. Это мешает крови выполнять свои функции.
- Для постановки диагноза ОЛЛ в костном мозге должно быть не менее 20 процентов (20%, или 2 из каждых 10 клеток) лимфобластов.
- Детский ОЛЛ — самое распространенное злокачественное заболевание у детей. В данном случае «детский» относится ко всем пациентам не старше 18 лет, а также к некоторым подросткам и молодым взрослым старше 18 лет.
- Есть целый ряд вариантов детского ОЛЛ. Их классификация учитывает тип лимфоцитов, генетические мутации и другие особенности.

Дети с ОЛЛ должны получать терапию в центрах, где накоплен опыт лечения детских лейкозов.

2

Исследования при диагностике ОЛЛ

14	Результаты исследований	26	Фармакогеномные исследования
16	Исследования общего характера	27	Группы риска
17	Способность к деторождению и контрацепция	29	HLA-типирование
18	Анализ крови	29	Краткое содержание раздела
20	Исследования ликвора		
20	Исследования тканей (гистология)		
21	Лучевая диагностика		
22	Оценка состояния сердца		
23	Генетические анализы		
26	Иммунофенотипирование		



Для диагностики и лечения детского ОЛЛ необходимы подробные исследования. В этой главе дается обзор исследований, которые могут быть назначены, и их возможных результатов.

Результаты исследований

Результаты гематологических и гистологических исследований, лучевой диагностики и биопсии определяют план вашего лечения. Задавайте вопросы и сохраняйте копии заключений. Очень удобно получать доступ к результатам исследований через онлайн-платформы для пациентов.

При посещении врача с целью консультации, проведения исследования или получения второго мнения помните несколько принципов:

- Во время визитов к врачу ребенка могут сопровождать оба родителя. Задавайте вопросы, делайте записи.
- Получайте и сохраняйте копии анализов крови, результатов лучевой диагностики, сведений о конкретном варианте заболевания.
- Держите все бумаги в органайзере. Заведите отдельные папки для страховых документов, медицинских выписок и результатов исследований. Можно аналогичным образом организовать хранение данных на компьютере.
- Постарайтесь иметь список контактов всех лечащих врачей. Добавьте их в органайзер или записную книжку. Пусть этот список будет у вас на холодильнике или рядом с телефоном.



Создайте органайзер для медицинских документов

Органайзер или блокнот — отличный способ собрать все ваши документы в одном месте.

- Делайте копии результатов анализов крови, данных лучевой диагностики, заключений о конкретном варианте злокачественного заболевания.
- Подберите подходящий органайзер. Удобно, если в нем будет застегивающийся карман для ручки, календарика и страховых полисов.
- Сложите в отдельные папки страховые документы, медицинские выписки и результаты исследований. То же самое можно сделать и на компьютере.
- Результаты анализов и другие данные можно просматривать на интернет-порталах для пациентов. Скачайте или распечатайте нужные записи, чтобы сохранить их в органайзере.
- Систематизируйте документы в органайзере так, как вам удобно. Предусмотрите место для ваших вопросов и записок.
- Собираясь на прием к врачу, берите органайзер с собой. Никогда нельзя знать заранее, когда именно он понадобится.

Список возможных исследований приведен в справочной таблице 1.

Справочная таблица 1 Исследования при диагностике ОЛЛ

Сбор анамнеза и физикальное обследование

Общеклинический анализ крови (ОАК), лейкоцитарная формула, биохимический анализ крови, печеночные пробы

Анализы, связанные с синдромом лизиса опухоли (СЛО): ЛДГ, мочевая кислота, калий (К), кальций (Са), фосфор (Р)

Анализы, связанные с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС): D-димер, фибриноген, протромбиновое время (ПВ) и частичное тромбопластиновое время (ЧТВ)

При необходимости: тест на беременность, консультации по вопросам сохранения репродуктивной функции и консервации репродуктивного материала

КТ и МРТ головы с контрастом при наличии неврологических симптомов

Рентгенологическое исследование грудной клетки, чтобы исключить опухоль средостения

ПЭТ/КТ всего тела при подозрении на лимфобластную лимфому

Люмбальная пункция (ЛП) с интратекальной химиотерапией

Исследование яичек, при необходимости также УЗИ мошонки

При необходимости — скрининг на оппортунистические инфекции

Оценка функции левого желудочка сердца (эхокардиограмма или радионуклидное исследование сердца) для пациентов, у которых план лечения подразумевает применение антрациклинов

Установка выбранного устройства центрального венозного доступа

Рассмотреть возможность фармакогеномных исследований: *TPMT*, *NUDT15*

Проанализировать наличие синдромов предрасположенности

- Синдром Дауна — важный синдром предрасположенности к развитию ОЛЛ.
- При гиподиплоидном ОЛЛ — рассмотреть возможность анализа на мутацию зародышевой линии в гене *TP53*.
- Рассмотреть возможность анализа на другие мутации зародышевой линии.

Исследования общего характера

Сбор анамнеза

Анамнез — сведения обо всех проблемах со здоровьем и видах лечения, полученных пациентом в течение жизни. Будьте готовы указать все заболевания и травмы, а также период, когда они случились. Принесите с собой список полученных ранее и получаемых сейчас лекарственных средств, безрецептурных препаратов, трав и пищевых добавок. Сообщите врачу о любых имеющихся симптомах. Анамнез поможет определить стратегию оптимального лечения именно для вашего случая.

Семейный анамнез

Некоторые опухоли и другие заболевания могут неоднократно встречаться в одной и той же семье. Врач расспросит вас о том, чем болели ваши кровные родственники, — это называется семейным анамнезом. Вы можете сами узнать у них об их заболеваниях (таких как сердечно-сосудистые болезни, рак, сахарный диабет) и о том, в каком возрасте эти заболевания были диагностированы.

Синдром предрасположенности к лейкозам

При некоторых генетических изменениях, или мутациях, у человека повышается риск возникновения злокачественных заболеваний. В таких случаях говорят о наследственных опухолевых синдромах, и они могут передаваться от родителей детям. Врач должен тщательно изучить ваш семейный анамнез и выяснить, были ли ранее в вашей семье случаи лейкозов. При подозрении на синдром предрасположенности к лейкозам вас могут направить к консультанту по генетическим вопросам или к врачу-генетику. Так как члены семьи часто становятся донорами костного мозга, важно исключить синдром предрасположенности.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании врач осматривает пациента, чтобы выявить признаки заболевания.

Врач может выполнить различные действия.

- Измерить температуру, артериальное давление, пульс и частоту дыхания.
- Взвесить пациента.
- Выслушать его легкие и сердце.
- Осмотреть глаза, уши, нос и горло.
- Ощупать пациента, нажимая на разные участки тела, чтобы удостовериться, имеют ли внутренние органы нормальные размеры, являются ли они твердыми или мягкими на ощупь и нет ли болезненности при прикосновении. О болевых ощущениях сообщите врачу.
- Проверить, нет ли увеличенных лимфоузлов на шее, под мышками или в паху. Сообщите врачу о любых уплотнениях или болезненных ощущениях.

Врач должен провести тщательное физикальное обследование, а также собрать полный анамнез.

Исследования яичек

При ОЛЛ может наблюдаться припухлость в области яичек. Необходимо полное физикальное исследование паховой области и гениталий, включая половой член, мошонку и яички. Врач ощупает эти органы в поисках уплотнений, отеков, уменьшения в размерах и других признаков, которые могут свидетельствовать о проблемах.

Стоматологический осмотр

Важно, чтобы зубы и десны были в хорошем состоянии. Некоторые виды лечения могут вызвать стоматологические проблемы, поэтому нужно посещать стоматолога до и во время лечения.

Способность к деторождению и контрацепция

У детей, прошедших лечение по поводу ОЛЛ, есть риск репродуктивных проблем, то есть проблем со способностью иметь детей. Чтобы сохранить эту способность, может потребоваться принятие мер до начала противоопухолевого лечения. Однако это не всегда возможно.

Тех, кто впоследствии хочет иметь детей, следует направлять к врачу-репродуктологу для обсуждения возможных вариантов. Более подробная информация содержится в руководстве для пациентов NCCN Guidelines for Patients «Подростки и молодые взрослые со злокачественными заболеваниями», доступном по адресу NCCN.org/patientguidelines.

Для девочек

Пациенткам, способным к деторождению, следует перед началом лечения провести тест на беременность. Если девушка беременна или забеременеет в ходе лечения, противоопухолевая терапия может повредить ее ребенку. Поэтому рекомендуется контрацепция, чтобы избежать беременности во время и некоторое время после лечения. Бывает, что гормональные противозачаточные таблетки не рекомендуются, поэтому надо спросить врача о возможных вариантах.

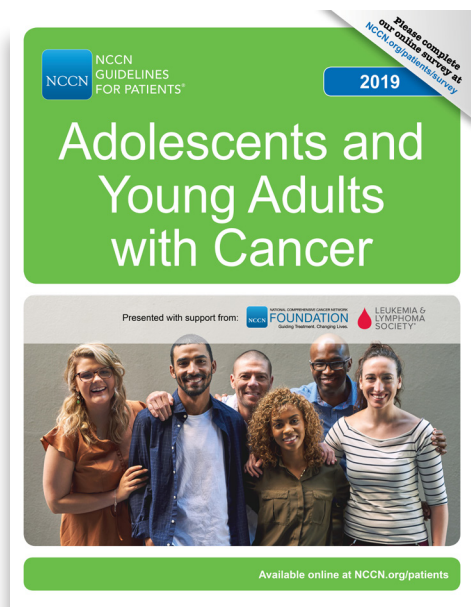
Всем пациентам с детским ОЛЛ должно предоставляться консультирование по вопросам деторождения и (или) возможности консервации репродуктивного материала.

Для мальчиков

Злокачественные заболевания и их лечение могут привести к повреждению сперматозоидов. Поэтому во время и некоторое время после противоопухолевого лечения нужно использовать методы контрацепции. Если в будущем юноша планирует иметь детей, надо поговорить с врачом прямо сейчас. Возможно, имеет смысл воспользоваться криоконсервацией спермы.

Бесплодие

Под бесплодием понимают полную утрату способности иметь детей. Фактический риск бесплодия зависит от возраста на момент постановки диагноза, видов лечения, дозировок лекарств и продолжительности терапии. Химиотерапия с использованием алкилирующих препаратов связана с более высоким риском бесплодия. Иногда до начала лечения нет времени, чтобы принять меры для сохранения репродуктивной способности. Поговорите с врачом о том, что вас волнует.



Анализы крови

Анализы крови показывают, есть ли признаки болезни и как функционируют внутренние органы. Для их проведения нужен образец крови, который берут через иглу, введенную в вену.

Тест на беременность

Пациентки, способные забеременеть, перед началом лечения сдают тест на беременность.

Общеклинический анализ крови

При общеклиническом анализе крови (ОАК) измеряются уровни эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в крови. Эритроциты разносят кислород по организму, лейкоциты борются с инфекциями, тромбоциты нужны для остановки кровотечений.

Лейкоцитарная формула

Есть пять видов лейкоцитов: нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы и базофилы. Лейкоцитарная формула означает подсчет числа лейкоцитов каждого из этих типов и проверку соотношений между ними. Иногда эта информация позволяет врачу выяснить причину отклонений в уровне лейкоцитов.

Биохимический анализ крови

Биохимический анализ крови — анализ, в ходе которого измеряются концентрации различных веществ в крови. В частности, он дает важную информацию о работе печени и почек.

Печень, кости и другие органы выделяют в кровь различные вещества, и их уровни измеряются при биохимическом анализе. Его могут неоднократно проводить во время и после лечения.

Будьте готовы к тому, что вам придется сдавать очень много анализов крови. В ходе лечения по поводу ОЛЛ и восстановления вам, возможно, придется сдавать кровь на анализ каждые четыре часа!

Анализы на синдром лизиса опухоли

Противоопухолевое лечение вызывает гибель клеток. При синдроме лизиса опухоли (СЛО) в организме накапливается содержимое погибших клеток. Это вызывает повреждение почек и серьезные нарушения электролитного состава крови.

Иногда СЛО возникает еще до начала лечения. В таком случае перед началом терапии индукции пациент может получать препарат аллопуринол — возможно, вместе с расбуриказой.

Терапия индукции может вызвать СЛО, порой жизнеугрожающий. Может помочь употребление большого количества жидкости.

При риске развития СЛО пациенту ежедневно проводят анализы крови. Признаками СЛО могут быть изменения уровней креатинина, молочной кислоты, мочевой кислоты, фосфора (P), калия (K) и кальция (Ca).

Креатинин

Креатинин — продукт обмена веществ, который образуется в мышцах, выделяется в кровь и выводится почками. Уровень креатинина крови характеризует работу почек.

Молочная кислота

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), или дегидрогеназа молочной кислоты, — белок, присутствующий в большинстве клеток. Погибая, клетки выделяют ЛДГ в кровь. Быстро растущие клетки также выделяют ЛДГ. Высокий уровень ЛДГ может быть признаком ОЛЛ.

Мочевая кислота

Мочевая кислота выделяется клетками при распаде ДНК. Это естественный продукт обмена веществ, который растворяется в крови, фильтруется через почки и выводится из организма с мочой. Когда в организме слишком много мочевой кислоты, это состояние называется гиперурикемией. При ОЛЛ оно бывает связано с высокой скоростью обновления клеточной популяции лейкоцитов крови. Высокий уровень мочевой кислоты может быть побочным эффектом химиотерапии или лучевой терапии.

Печеночные пробы

Печеночные пробы — анализы для оценки состояния печени. Речь идет об измерении содержания веществ, которые образуются или перерабатываются в печени. Слишком высокие или слишком низкие уровни этих веществ говорят о плохой работе печени или о закупорке желчных протоков.

Анализы на состояние свертывающей системы

Наш организм способен останавливать кровотечения благодаря тому, что кровь переходит в гелеобразную форму и затем образует плотную массу, которая называется кровяным сгустком. Свертывание представляет собой сложный процесс, последовательность событий, для которых нужны особые белки — факторы свертывания. Они вырабатываются печенью. Совокупность анализов, характеризующих этот процесс, называется коагулограммой. Говорят также об анализах, связанных с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Ниже указаны некоторые составляющие анализов на ДВС.

- D-димер присутствует, когда в организме образуются и растворяются кровяные сгустки. Протромбиновое время (ПВ) и частичное тромбoplastиновое время (ЧТВ) показывают, сколько времени нужно для свертывания крови.
- Активность фибриногена указывает на то, сколько печень вырабатывает фибриногена — одного из белков крови.

При лейкозе процесс свертывания часто нарушается. Это называется коагулопатией. Возможны кровотечения и синяки — или же возникновение тромбов. Поэтому проверки состояния свертывающей системы входят в число стандартных исследований.

Оппортунистические инфекции

Оппортунистические инфекции — инфекции, которые могут поражать людей с подавленным иммунитетом. Лекарственная терапия по поводу ОЛЛ может ослабить естественную защиту организма от инфекций. При необходимости врачи будут проверять, нет ли у пациента оппортунистических инфекций.

Эти инфекции нужно начинать лечить как можно раньше, иначе они могут оказаться смертельными. Они вызываются вирусами, грибами или бактериями. Для борьбы с бактериальными инфекциями могут применяться антибиотики. Противогрибковые средства помогают справиться с грибковыми инфекциями, а для профилактики вирусных инфекций могут быть рекомендованы противовирусные препараты.

Исследования ликвора

Лейкоз может распространиться на спинномозговую жидкость (СМЖ), или ликвор, — жидкость, которая омывает спинной и головной мозг. При этом возможно появление симптомов. Чтобы проверить, нет ли лейкозных клеток в ликворе, нужно взять его образец на анализ. Образец жидкости, окружающей спинной мозг, берется в ходе процедуры, которая называется люмбальной пункцией (ЛП) или поясничным проколом.

Люмбальная пункция также используется для введения противоопухолевых лекарств в СМЖ. Это называется интратекальной химиотерапией, и она входит во все программы лечения.

При постановке диагноза ЛП нужна, чтобы подтвердить или исключить поражение центральной нервной системы (ЦНС).

Исследования тканей (гистология)

Биопсией называется процедура взятия образца ткани или группы клеток для анализа. Диагноз ОЛЛ подтверждается аспирационной биопсией или трепанобиопсией костного мозга.

Исследования костного мозга

Лейкоз — заболевание, которое возникает в костном мозге. Для диагностики ОЛЛ необходимо взять образцы костного мозга и проанализировать их в лаборатории, чтобы подтвердить диагноз. Вам также будут проводить анализы костного мозга во время лечения, чтобы понять, насколько оно эффективно.

Врач, специализирующийся на болезнях крови (кроветворной системы), называется гематологом. В свою очередь, гемопатолог — это врач, который диагностирует заболевания крови, изучая клетки под микроскопом. Гемопатолог изучит результаты различных исследований крови и костного мозга, а затем его заключение будет направлено лечащему врачу.

Есть два способа взятия образцов костного мозга для анализов, они часто используются совместно.

- Аспирационная биопсия (пункция) костного мозга.
- Трепанобиопсия костного мозга.

Аспирационная биопсия и трепанобиопсия

Костный мозг похож на губку, содержащую жидкость. При аспирационной биопсии из «губки» забирается немного жидкости с клетками, при трепанобиопсии — кусочек самой «губки».

Образцы, как правило, берутся из заднего гребня подвздошной кости таза. Во время процедуры пациент обычно лежит на животе или на боку. Сначала врач дезинфицирует участок кожи и вводит анестезирующее средство, чтобы кожа и наружная поверхность кости в месте прокола потеряли чувствительность. При аспирационной биопсии полую иглой прокалывают кожу и вводят ее в кость. Жидкую часть костного мозга набирают в шприц. Для трепанобиопсии используют более толстую иглу, чтобы получить образец плотной ткани. В течение нескольких дней после процедуры может ощущаться боль в тазовой кости. На коже может появиться кровоподтек.

Панч-биопсия кожи

При подозрении на синдром предрасположенности к опухолям врачи могут провести панч-биопсию кожи. Дело в том, что при лейкозе нельзя провести генетический анализ, используя кровь или слюну. Анализ крови в момент постановки диагноза покажет генетические изменения, уже связанные с лейкозом. Поэтому проводят кожную биопсию, при которой забирается небольшой фрагмент кожи и соединительной ткани, чтобы получить ДНК, не измененную из-за ОЛЛ. Этот анализ используют, чтобы выяснить, не унаследовал ли пациент какие-либо гены, повышающие риск развития лейкоза. Наличие синдрома предрасположенности может повлиять и на ответ организма на лечение.

Проточная цитометрия

При проведении исследования методом проточной цитометрии к клеткам добавляют светочувствительный краситель. Клетки, провзаимодействовавшие с красителем, вместе с потоком жидкости проходят через ячейку прибора, на которую направлен луч лазера. Прибор подсчитывает количество клеток, определяет их размер и форму, а также типы белков на их поверхности. За один анализ обрабатываются тысячи клеток.

В ходе обычного анализа крови можно подсчитать число лейкоцитов, но невозможно выявить тонкие различия между различными вариантами злокачественных заболеваний крови. А вот проточная цитометрия их выявляет. Так, этим методом можно определить, являются ли лейкозные клетки главным образом миелоидными или лимфоидными. Это важно, потому что тип опухолевых клеток может повлиять на выбор оптимального лечения для ребенка.

Лучевая диагностика

Методами лучевой диагностики получают изображения органов и структур внутри организма. Эти исследования могут использоваться для выявления опухолевого процесса в органах и областях, не относящихся к крови. Врач-радиолог, то есть специалист в области лучевой диагностики, проанализирует полученные изображения и напишет заключение. Это заключение будет отправлено врачу, который обсудит с вами его результаты.

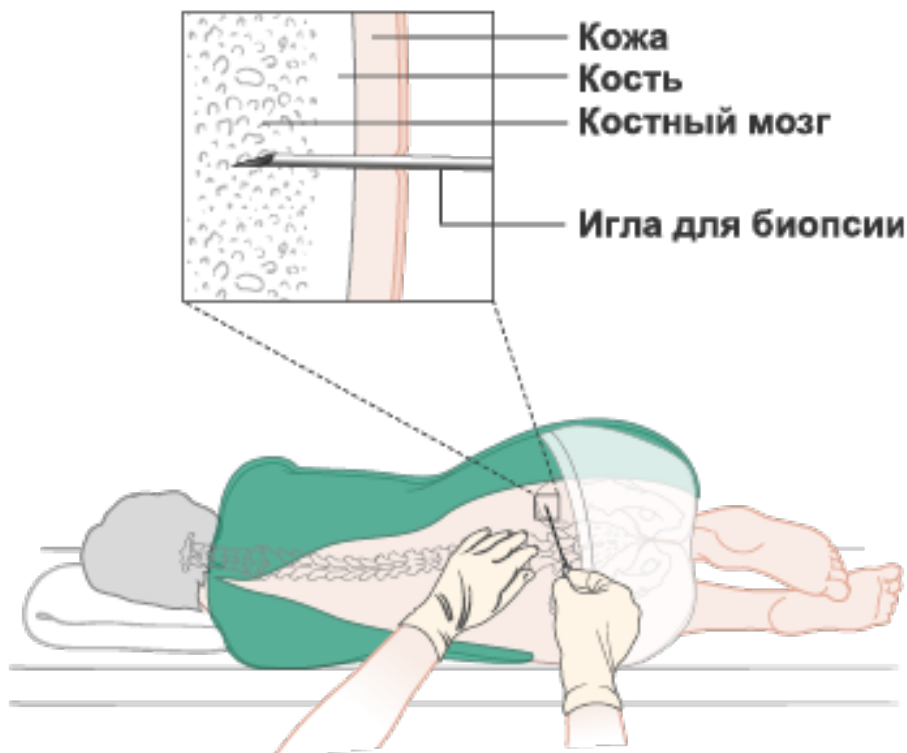
Рентгенологическое исследование грудной клетки

Рентгеновские лучи — один из видов излучения. В малых дозах они используются для получения снимков внутренних структур тела. Рентгенологическое исследование грудной клетки используют, чтобы выявить опухолевые образования в средостении — пространстве между легкими, где находятся сердце, аорта, пищевод, тимус (вилочковая железа), трахея, лимфоузлы и нервы.

Биопсия костного мозга

При биопсии забираются образцы кости и костного мозга.

https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:SVG_bone_marrow_biopsy#/media/File:Diagram_showing_a_bone_marrow_biopsy_CRUK_051.svg Attribution: Cancer Research UK [CC BY-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)]



КТ

Компьютерная томография (КТ) использует рентгеновские лучи и компьютерные технологии, чтобы получать изображения внутренних структур тела. Одна и та же часть тела облучается рентгеновскими лучами под разными углами. Все полученные изображения, взятые вместе, формируют подробную картину.

Одно из возможных исследований, позволяющих выявить очаги опухолевого поражения, — КТ головы. Обычно при КТ используется контраст. Это не краситель, а вещество, которое позволяет четче выделить на КТ некоторые области тела. Благодаря контрасту изображения становятся более различимыми. Контраст не остается в организме навсегда, он выводится с мочой.

Если у вас были ранее нежелательные реакции на контраст, скажите врачу. Это важно. Возможно, чтобы смягчить аллергическую реакцию, вам дадут лекарство, такое как Benadryl® (прим. пер. — дифенгидрамин, димедрол) или преднизон. Если у вас есть серьезная аллергия или проблемы с почками, возможно, придется исключить применение контраста.

МРТ

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) изображения внутренних структур тела получают с помощью радиоволн и сильных магнитов. Рентгеновские лучи при этом не применяются. Может использоваться контраст.

ПЭТ

При позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) используется радиоактивное вещество, которое называется радиофармпрепаратом (РФП). РФП вводится в организм внутривенно, а затем прибор отслеживает, где именно препарат накапливается в организме и используют ли клетки в этих областях глюкозу для роста. Очаги опухоли на томограммах выглядят как яркие пятна. Правда, не все яркие пятна означают опухоль: вполне нормально, когда на ПЭТ-изображениях яркими выглядят головной мозг, сердце, почки и мочевого пузыря.

Иногда ПЭТ используют в сочетании с КТ; в таких случаях говорят о ПЭТ/КТ-исследовании.

УЗИ мошонки

УЗИ мошонки — исследование, в ходе которого при помощи ультразвуковых волн получают изображения мошонки (кожного мешочка у основания полового члена, внутри которого находятся яички). Полученные изображения сохраняются на компьютере.

Оценка состояния сердца

Кардиологические исследования, или исследования сердца, показывают, насколько хорошо функционирует этот орган. Они могут проводиться для контроля за побочными эффектами лечения. Возможно, ребенка нужно будет направить к кардиологу.

Эхокардиограмма

Эхокардиография (ЭхоКГ, или ультразвуковое исследование сердца) — способ получать изображения сердца с помощью ультразвука. Для проведения этого исследования на грудной клетке размещают небольшие клейкие электроды, позволяющие следить за сердцебиением. Затем врач наносит на кожу грудной клетки специальный гель и перемещает по ней датчик; при этом на мониторе он видит, как работает сердце. Полученные изображения записываются, чтобы сохранить их для последующего изучения.

Методом эхокардиографии можно определить фракцию выброса, то есть количество крови, которое выталкивается из левой половины сердца при каждом сокращении. Снижение фракции выброса означает, что это количество меньше нормы.

Радионуклидное исследование сердца

Изображения сердца при радионуклидном исследовании формируются при помощи специальных камер и радиоактивного вещества (радиофармпрепарата, РФП). РФП вводится в кровь и с кровотоком достигает сердца.

Генетические анализы

Чтобы больше узнать о варианте болезни и подобрать лечение, направленное на конкретную мишень, используются генетические анализы.

В клетках содержатся молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Они плотно упакованы в структуры, которые называются хромосомами. Хромосомы — основное местоположение генетической информации в клетках. В норме клетки человека содержат 23 пары хромосом, то есть всего 46. На каждой хромосоме располагаются тысячи генов. Гены — это инструкции, которые указывают клеткам, что они должны делать и во что превращаться.

В клетках крови при ОЛЛ могут возникнуть изменения генов и хромосом. Чтобы найти эти аномалии, используются генетические анализы. В зависимости от конкретных обнаруженных аномалий ребенка могут отнести к той или иной группе риска. Есть разные анализы: одни касаются белков, другие — конкретных генов, третьи — хромосом. Белки обозначаются так: BCR. Названия генов записывают курсивом: *BCR*.

В [справочной таблице 2](#) приведен список некоторых генетических аномалий, которые могут обнаруживаться у детей с ОЛЛ.

Кариотипирование

Кариотип — общая картина всех хромосом. Ее получают примерно за неделю в специальной лаборатории. Врачи смотрят, присутствуют ли в кариотипе все 46 хромосом, то есть 23 пары. При этом также выявляют лишние, отсутствующие или аномальные фрагменты хромосом, такие как ген *BCR-ABL1*. Так как для кариотипирования требуются делящиеся клетки, нужно использовать образец костного мозга.

FISH

В методе, который носит название FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*), используются специальные меченые вещества — зонды. Они связываются с фрагментами ДНК. Например, определенные зонды связываются с геном под названием *BCR* и геном *ABL*. Может произойти транслокация (обмен частями между хромосомами) с образованием гена *BCR-ABL1*, и он обнаруживается по совмещению цветowych пятен от двух зондов.

Так как для этого анализа не нужны делящиеся клетки, его можно провести, используя образцы как костного мозга, так и крови. Однако FISH позволяет искать только известные изменения. Он не годится для обнаружения всех возможных изменений, которые можно найти путем кариотипирования. Иногда все равно нужен образец костного мозга, чтобы получить всю нужную информацию для планирования лечения.

Врачи могут искать и другие транслокации, которые слишком малы, чтобы их можно было обнаружить другими методами. Другая возможная транслокация при ОЛЛ — *KMT2A*, или *t(v;11q23.3)*.

ПЦР

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — лабораторный процесс, в ходе которого создаются миллионы или миллиарды копий участка ДНК (генетической информации). Само копирование происходит в течение лишь нескольких часов, но до получения результатов может пройти несколько суток. ПЦР обладает очень высокой чувствительностью. Она позволяет найти одну опухолевую клетку среди более чем 100 000 нормальных клеток. Это важно, когда анализ проводится не только при постановке диагноза, но и при оценке ответа на лечение или статуса ремиссии.

Анализы на мутации при ОЛЛ

Будет проведен анализ образца крови или костного мозга, чтобы понять, есть ли в опухолевых клетках при ОЛЛ некоторые конкретные мутации. Для определенных мутаций есть специфическая терапия, направленная именно на них. Этот анализ отличается от генетического анализа на мутации, которые могли быть унаследованы от родителей.

Пример мутации при В-ОЛЛ:

- *ETV6-RUNX1*.

Примеры химерных генов и мутаций при Ph-подобном ОЛЛ.

- Слияния генов, затрагивающие *ABL1*, *ABL2*, *CRLF2*, *CSF1R*, *EPOR*, *JAK2* или *PDGFRB* (химерные гены).
- Мутации, затрагивающие *CRLF2*, *FLT3*, *IL7R*, *SH2B3*, *JAK1*, *JAK3* и *JAK2* (в сочетании со слияниями генов с участием *CRLF2*).

Примеры мутаций при Т-ОЛЛ:

- *NOTCH1*.
- *TLX1 (HOX11)*, *TLX3 (HOX11L2)*, *LYL1*, *TAL1* и *KMT2A*.

Справочная таблица 2 Возможные генные или хромосомные изменения при ОЛЛ

При В-ОЛЛ	Гипердиплоидия (лейкозные клетки с 51–67 хромосомами)
	Гиподиплоидия (лейкозные клетки, содержащие менее 44 хромосом)
	t(9;22)(q34;q11.2) — транслокация, приводящая к образованию <i>BCR-ABL1</i>
	t(v;11q23.3) — транслокация, приводящая к перестройке <i>KMT2A</i>
	t(12;21)(p13;q22) — транслокация, приводящая к образованию <i>ETV6-RUNX1</i>
	t(1;19)(q23;p13.3) — транслокация, приводящая к образованию <i>TCF3-PBX1</i>
	t(5;14)(q31.1;q32.1) — транслокация, приводящая к образованию <i>IL3-IGH</i>
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с транслокациями, затрагивающими тирозинкиназы или цитокиновые рецепторы (также известен как <i>BCR-ABL1</i> -подобный ОЛЛ или Ph-подобный ОЛЛ)	
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с внутрихромосомной амплификацией (избыточным числом копий) фрагмента хромосомы 21 (<i>iAMP21</i>)	
При Т-ОЛЛ	Т-ОЛЛ, характеризующийся активирующими мутациями <i>NOTCH1</i> и перестройками транскрипционных факторов <i>TLX1 (HOX11)</i> , <i>TLX3 (HOX11L2)</i> , <i>LYL1</i> , <i>TAL1</i> , and <i>KMT2A</i> .
	Лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников (ЕТР-ОЛЛ) и НК-клеточный (из натуральных киллеров) лимфобластный лейкоз/лимфома

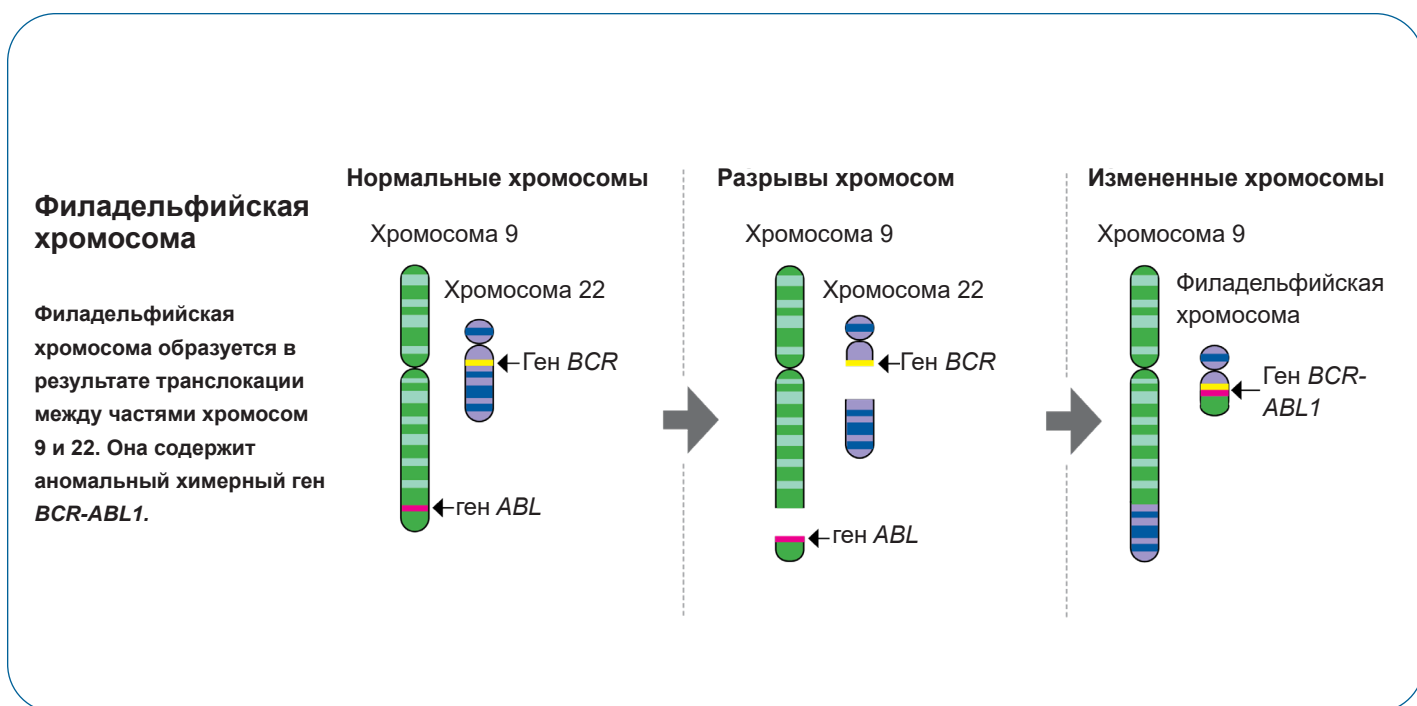
Филадельфийская хромосома

Все клетки нашего организма содержат информацию, организованную в хромосомы. Прежде чем разделиться на две дочерние клетки, каждая клетка должна создать копии своих хромосом. Иногда при копировании возникают ошибки. Одна из возможных ошибок заключается в том, что фрагменты двух хромосом отрываются от них и меняются местами. Это называется транслокацией. В результате транслокации может возникнуть так называемый химерный ген. При детском ОЛЛ может обнаруживаться несколько разных транслокаций. Результат одной из них носит название филадельфийской хромосомы.

При образовании филадельфийской хромосомы отрываются и меняются местами фрагменты хромосом 9 и 22. Кусочек хромосомы 9 сливается с хромосомой 22. Эта новая, аномальная хромосома 22 и называется филадельфийской хромосомой. Если она присутствует, лейкоз называется Ph-положительным (Ph+).

На кусочке хромосомы 9 находится ген под названием *ABL*, а на хромосоме 22 — ген под названием *BCR*. Когда они сливаются на хромосоме 22, получается ген *BCR-ABL1*. Это так называемый химерный ген. Его нет в нормальных клетках крови, и он не передается от родителей детям.

На основе гена *BCR-ABL1* клетка создает новый белок, который приводит к неконтролируемому делению клеток. Так что лечение при Ph-положительном ОЛЛ должно быть направлено на противодействие активности этого белка. (Обратите внимание: гены записываются курсивом, как, например, *BCR-ABL1*, а белки — обычным шрифтом: BCR-ABL.)



Имунофенотипирование

Имунофенотипирование использует антитела для выявления присутствия или отсутствия определенных лейкоцитарных антигенов. Эти антигены представляют собой белки, которые могут находиться на поверхности или внутри лейкоцитов. Их называют маркерами или биомаркерами. Некоторые биомаркеры могут служить мишенями при лечении ОЛЛ.

Имунофенотипирование проводится методом проточной цитометрии. Оно используется, чтобы точно установить вариант ОЛЛ.

В зависимости от иммунофенотипа ОЛЛ можно разделить на две основные группы.

- В-клеточный ОЛЛ.
- Т-клеточный ОЛЛ.

В-ОЛЛ

В-ОЛЛ — самый распространенный тип детского ОЛЛ. Он возникает в незрелых клетках (лимфобластах), которые в норме развились бы в В-лимфоциты. Среди его вариантов есть ОЛЛ из ранних В-предшественников (пре-пре-В-клеточный ОЛЛ) и пре-В-клеточный лейкоз. Зрелоклеточный В-ОЛЛ (лимфома Беркитта) является редким вариантом.

Т-ОЛЛ

Т-ОЛЛ возникает в тех лимфобластах, которые в норме развились бы в Т-лимфоциты. Этот вариант лейкоза менее распространен и чаще встречается у мальчиков-подростков. На опухолевых клетках при Т-ОЛЛ обычно обнаруживается белок CD3. Могут присутствовать и другие белки. Особым вариантом Т-ОЛЛ является лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников (ЕТР-ОЛЛ).

Фармакогеномные исследования

Фармакогеномикой называют науку о том, как ответ организма на лекарственную терапию зависит от генов. Так, для лечения важно, как лекарственные средства всасываются в организме и как они перерабатываются в ходе обмена веществ. Разные пациенты могут получать разные дозы препаратов: здесь играют роль возраст, вес и другие факторы. Так что вам могут провести анализ, чтобы определить оптимальную начальную дозу.

В ходе этого анализа изучаются гены, которые помогают принимать решения в отношении дозирования препаратов.

Вот два примера.

- Тиопуринметилтрансфераза (ТРМТ).
- Гидролаза Nudix 15 (NUDT15).

На основании результатов этих исследований ваш ребенок, возможно, начнет получать некоторые химиопрепараты в более низких дозах. Это даст организму время адаптироваться, а врачам — понаблюдать за миелосупрессией. Явление миелосупрессии, которое является ожидаемым при некоторых видах химиотерапии, заключается в снижении активности костного мозга, а следовательно, в снижении количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов.

Группы риска

Есть разные уровни риска при ОЛЛ. Вашего ребенка могут отнести к одной из следующих групп риска: низкого (LR), стандартного (SR), высокого (HR) и очень высокого риска (VHR).

Укажем некоторые факторы, определяющие риск.

- Синдромы предрасположенности.
- Синдром Дауна.
- Гиподиплоидия или гипердиплоидия.
- Возраст.
- Уровень лейкоцитов на момент постановки диагноза.
- Генные или хромосомные мутации.

Отнесение к той или иной группе риска и планирование лечения зависят от результатов исследований лимфобластов в костном мозге или крови на определенные генетические аномалии.

Выполняются указанные ниже анализы.

- Кариотипирование.
- Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH).
- Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) на *BCR-ABL1* при В-ОЛЛ.
- При отсутствии *BCR-ABL1* — возможно, анализы на слияния генов и мутации, ассоциированные с *BCR-ABL1*-подобным (Ph-подобным) ОЛЛ.

Также для определения группы риска важно, как ОЛЛ отвечает на лечение и есть ли после лечения минимальная остаточная болезнь.

Синдром предрасположенности

Некоторые наследственные опухолевые синдромы могут наследоваться детьми от родителей. Если в семье ранее были случаи лейкоза, это может повлиять на выбор лечения.

Синдром Дауна

При синдроме Дауна в клетках организма есть лишняя 21-я хромосома, то есть вместо двух таких хромосом присутствуют три. Лечение таких пациентов связано со специфическими проблемами.

Гиподиплоидия

Гиподиплоидия означает, что лейкозные клетки содержат менее 44 хромосом. Нормальные клетки содержат 46 хромосом.

Гипердиплоидия

Гипердиплоидия означает, что лейкозные клетки содержат более 50 хромосом. Нормальные клетки содержат 46 хромосом.

Возраст

ОЛЛ обычно протекает более агрессивно у младенцев (детей в возрасте до 12 месяцев, или 1 года) и у детей от 10 лет и старше.

Лейкоциты

Уровень лейкоцитов свыше 50 000/мкл при постановке первичного диагноза считается связанным с высоким риском.

Генетические группы риска при В-ОЛЛ

Детей вначале относят к той или иной группе риска на основании генетических особенностей (мутаций), обнаруженных в опухолевых клетках. При некоторых мутациях ответ на лечение лучше; неблагоприятные генетические особенности означают, что лечение будет идти труднее. В определенные промежуточные моменты лечения отнесение к той или иной группе риска может быть пересмотрено на основе наблюдаемого ответа на лечение.

Некоторые генетические мутации, встречающиеся при В-ОЛЛ, перечислены в справочной таблице 3.

Постарайтесь лучше узнать своих лечащих врачей и сделать так, чтобы они лучше узнали вас.

Справочная таблица 3
Генетические группы риска при В-ОЛЛ

Благоприятные характеристики риска	Высокая гипердиплоидия (лейкозные клетки содержат от 51 до 65 хромосом) <ul style="list-style-type: none"> Трисомии хромосом 4, 10 и 17 относятся к тем трисомиям, которые связаны с наилучшим прогнозом
	Криптическая $t(12;21)(p13;q22)$: химерный <i>ETV6-RUNX1</i>
Неблагоприятные характеристики риска	Гиподиплоидия (лейкозные клетки содержат менее 44 хромосом)
	<i>KMT2Ar</i> ($t[4;11]$ или другие)
	$t(9;22)(q34;q11.2)$: <i>BCR-ABL1</i>
	<i>BCR-ABL1</i> -подобный (Ph-подобный) ОЛЛ <ul style="list-style-type: none"> ЖАК-СТАТ (<i>CRLF2r</i>, <i>EPORr</i>, <i>JAK1/2/3r</i>, <i>TYK2r</i>, мутации <i>SH2B3</i>, <i>IL7R</i>, <i>JAK1/2/3</i>) Класс АВЛ (перестройки <i>ABL1</i>, <i>ABL2</i>, <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i>, <i>FGFR</i>) Другие (<i>NTRKr</i>, <i>FLT3r</i>, <i>LYNr</i>, <i>PTL2Br</i>)
	$t(17;19)$: химерный <i>TCF3-HLF</i>
	Внутрихромосомная амплификация хромосомы 21 (<i>iAMP21</i>)
Изменения <i>IKZF1</i>	

HLA-типирование

Человеческие лейкоцитарные антигены (HLA) — белки, находящиеся на поверхности большинства клеток. Они играют важную роль в формировании иммунного ответа. Набор HLA уникален для каждого человека: это маркеры, позволяющие организму отличать свои клетки от чужих. Другими словами, набор HLA один и тот же на всех клетках конкретного организма; он называется HLA-типом или тканевым типом.

Определение HLA-типа человека проводится в ходе анализа, который называется HLA типированием. Этот анализ проводится перед трансплантацией кроветворных стволовых клеток от донора. Белки на лейкоцитах пациента сравниваются с соответствующими белками у возможного донора, и выясняется, сколько из них совпадает. Таким образом определяется наиболее подходящий (наиболее совместимый) донор. Для успеха трансплантации нужна очень хорошая совместимость. В противном случае произойдет отторжение донорских клеток или же донорские клетки начнут атаковать организм нового хозяина. Прежде всего проводится типирование пациента и его кровных родственников.

Краткое содержание раздела

- План лечения определяется результатами анализов крови, исследований тканей, лучевой диагностики и биопсии.
- Биопсией называются взятие образца ткани или группы клеток для исследования. Диагноз ОЛЛ подтверждается данными, полученными в результате аспирационной биопсии или трепанобиопсии костного мозга.
- Чтобы точно определить вариант детского ОЛЛ, используется иммунофенотипирование.
- До начала лечения ребенка могут отнести к той или иной группе риска. Между различными этапами лечения может быть проведена ее переоценка.
- Среди факторов, которые могут повлиять на лечение, — возраст, уровень лейкоцитов в момент постановки диагноза, синдром предрасположенности, синдром Дауна, генные или хромосомные мутации.
- Противоопухолевое лечение может повлиять на способность в будущем иметь собственных детей.
- Анализы крови позволяют обнаружить признаки заболевания и показывают, настолько хорошо работают внутренние органы и каковы результаты лечения. Также проводятся анализы на состояние свертывающей системы крови.
- Лучевая диагностика позволяет обнаружить очаги инфекций, кровоизлияний, а также лейкоза, распространившегося за пределы крови и кроветворной системы.
- Исследования сердца (кардиологические исследования) показывают, насколько хорошо работает сердце. Они могут использоваться для контроля над побочными эффектами лечения.
- Лейкоз может распространиться на спинномозговую жидкость (СМЖ), которая омывает спинной и головной мозг. Также он может поражать другие области за пределами кроветворной системы, такие как яички.

3

Лечение детского ОЛЛ

- 31 Общие сведения
- 32 Химиотерапия
- 33 Стероидные гормоны
- 34 Таргетная терапия
- 35 Иммуноterapia
- 36 Лучевая терапия
- 36 Трансплантация костного мозга
- 38 Клинические исследования
- 39 Сопроводительная и симптоматическая терапия
- 42 Краткое содержание раздела



Есть несколько методов лечения детского ОЛЛ. В этом разделе приведен обзор возможных подходов к лечению и их ожидаемых результатов. Не все пациенты получают одинаковое лечение.

Общие сведения

Основа лечения детского ОЛЛ — химиотерапия, часто в сочетании с другими видами лекарственной терапии. Химиотерапия представляет собой системную лекарственную терапию, в ходе которой уничтожаются быстро размножающиеся клетки по всему организму — как опухолевые, так и здоровые.

Для ввода препаратов химиотерапии, инфузионных растворов и компонентов крови могут применяться разные устройства.

- Устройство центрального венозного доступа.
- Периферический внутривенный катетер.

Скорее всего, вашему ребенку установят катетер или порт для введения химиотерапии и других препаратов. Катетер — длинная тонкая трубочка, которую устанавливают в крупную вену (обычно в области грудной клетки) и оставляют там до окончания лечения. Порт представляет собой небольшой круглый диск, который обычно также размещают в области грудной клетки. Спросите врача, какой вариант будет лучше для вашего ребенка с учетом того лечения, которое он будет получать.

Устройство центрального венозного доступа

Устройство центрального венозного доступа, или центральный внутривенный катетер (ЦВК), устанавливается в вену, чтобы облегчить введение жидкостей, препаратов крови, лекарств и других компонентов терапии прямо в кровотоки. Устройство может представлять собой катетер (например, типа Hickman или Broviac) или порт (Port-a-Cath). Для его установки нужна небольшая хирургическая операция, и дальше оно остается на месте до окончания

лечения. После удаления устройства происходит заживление кожи.

Устройство центрального венозного доступа может устанавливаться в вену на шее (яремную) или под ключицей (подключичную). Также оно может устанавливаться в одну из периферических вен в верхней части руки. В целом применение этих устройств безопасно, но есть риск инфицирования или образования тромбов.

Периферически вводимый центральный катетер

Периферически вводимый центральный катетер (PICC) представляет собой длинную, тонкую трубку, которую вводят через одну из вен руки и затем проводят к более крупным венам рядом с сердцем.

Периферический внутривенный катетер

Периферический внутривенный катетер — небольшой, короткий пластиковый катетер, который через кожу вводится в вену — обычно на кисти, в локтевой ямке или на ступне. Периферический катетер можно использовать для введения жидкостей, лекарственных средств и некоторых компонентов химиотерапии.

Дети, оказавшись в новых необычных условиях, будут ориентироваться на вас. Если вы ощущаете тревогу и беспокойство, ребенку тоже могут передаться эти чувства.

Химиотерапия

Дети и молодые взрослые способны переносить более высокие дозы химиопрепаратов, чем люди более старшего возраста. Однако более высокие дозы вызывают побочные эффекты. Во время лечения врачи будут следить, нет ли побочных эффектов или других нежелательных реакций. Препараты химиотерапии могут вводиться разными путями.

- **Перорально (п/о):** через рот, в форме таблеток или капсул.
- **Подкожно (п/к):** прямо под кожу.
- **Внутримышечно (в/м):** через иглу лекарство вводится в мышцу руки или ноги (как во время прививки от гриппа).
- **Внутривенно (в/в):** препараты вводятся в вену. Возможны струйное введение, гравитационная инфузия или применение инфузионного насоса. При струйном (болюсном) введении лекарство вводится быстро, в течение нескольких минут. Гравитационная инфузия означает, что лекарство помещают в пакет, закрепленный на штативе, и под действием силы тяжести лекарство с постоянной и безопасной скоростью поступает во внутривенный катетер. В ходе внутривенной инфузии препарат химиотерапии поступает через трубочку, присоединенную к катетеру, а ток жидкости может контролироваться аппаратом, который называется инфузионным насосом.
- **Инtrateкально (и/т):** препараты химиотерапии вводятся в спинномозговую жидкость (СМЖ). В дополнение к другим видам химиотерапии, всем детям также вводят препараты в СМЖ, чтобы уничтожить любые лейкозные клетки, которые могли распространиться в головной или спинной мозг. Для введения лекарств осуществляется люмбальная пункция.

Виды химиопрепаратов

Препараты химиотерапии, используемые при лечении ОЛЛ, нарушают жизненный цикл опухолевых клеток. При лечении ОЛЛ может использоваться много химиопрепаратов. Часто их комбинируют друг с другом. Это называется полихимиотерапией (ПХТ).

Ниже описаны некоторые химиопрепараты, используемые при лечении детского ОЛЛ.

Алкилирующие препараты

Алкилирующие препараты повреждают ДНК, присоединяя к ней химическую группу. К этим препаратам относится, в частности, циклофосфамид.

Антрациклины

Антрациклины повреждают ДНК и мешают ее синтезу, вызывая гибель как опухолевых, так и обычных клеток.

Приведем примеры антрациклинов.

- Даунорубин (Cerubidine®).
- Идарубин (Idamycin PFS®).
- Доксорубин (Адриамицин).

Антиметаболиты

Антиметаболиты мешают использованию «строительных блоков» ДНК во время ее синтеза.

Примеры антиметаболитов

- Цитарабин (Cytosar-U®).
- Флударабин (Fludara®).
- Клофарабин (Clolar®).
- Метотрексат.
- 6-МП (6-меркаптопурин).
- Тиогуанин (Tabloid®).
- Неларабин (Arranon®).

Сообщите врачу обо всех получаемых лекарственных средствах (включая безрецептурные), травах и пищевых добавках.

Ферменты

Всем клеткам организма для жизни нужна аминокислота, которая называется аспарагином. Нормальные лейкоциты способны производить собственный аспарагин, но опухолевые не могут. Аспарагиназа — фермент, который ускоряет разрушение аспарагина в крови. Это снижает уровень аспарагина в организме, и лейкозные клетки погибают.

Пэгаспаргаза (Oncaspar®) и аспарагиназа, полученная с использованием *Erwinia chrysantemi* (Erwinaze®, или ERW), — некоторые препараты класса ферментов, используемые при химиотерапии.

Растительные алкалоиды

Растительные алкалоиды — вещества, получаемые из растений. Эти препараты действуют в определенный момент клеточного цикла, то есть атакуют клетки в определенные фазы их деления. Винкристин (известный также как Oncovin® или Vincasar PFS®) принадлежит к классу препаратов, которые называются алкалоидами барвинка. Винкристин является ингибитором образования микротрубочек — и, как и другие препараты этого типа, мешает клетке разделиться на две дочерних.

Стероидные гормоны

Стероиды (здесь это название используется как сокращенное для кортикостероидов) — синтетические производные гормонов, вырабатываемых надпочечниками. В свою очередь, надпочечники — небольшие железы рядом с почками, участвующие в регуляции артериального давления и уменьшении воспалительных реакций.

Стероидные гормоны токсичны для лимфоидных клеток и являются важной частью терапии при детском ОЛЛ. Однако они могут вызывать краткосрочные и долгосрочные побочные эффекты. Помните: это не те стероиды, которые используют некоторые спортсмены!

Приведем примеры стероидов.

- Дексаметазон.
- Преднизон.
- Гидрокортизон.

Таргетная терапия

Таргетная терапия — одна из форм системной терапии, то есть воздействующей на весь организм. Это лекарственная терапия, которая направлена на специфические или уникальные характеристики опухолевых клеток.

Действие препаратов таргетной терапии основано на знании того, как именно опухолевые клетки растут, делятся и движутся в организме. Эти лекарственные средства останавливают работу молекул, которые помогают опухолевым клеткам расти и (или) выживать.

Ингибиторы тирозинкиназ

Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) относятся к препаратам таргетной терапии, которые блокируют сигналы, вызывающие размножение и распространение опухолевых клеток. ИТК могут использоваться как сами по себе, так и в сочетании с другими средствами системной терапии — например, с химиотерапией.

Тирозинкиназы — клеточные белки, играющие важную роль во многих функциях клетки. Белок, синтезируемый клеткой на основе гена *BCR-ABL1*, относится к тирозинкиназам. Эти вещества переносят определенные химические группы, так называемые фосфатные группы, с одной молекулы на другую. ИТК блокируют этот перенос и таким образом не дают клеткам размножаться.

Каждый ИТК немного отличается от других по своему действию. Пациенту могут не рекомендовать какой-либо ИТК при определенных проблемах со здоровьем (например, с легкими или сердцем).

ИТК, используемые при терапии ОЛЛ

При лечении детского ОЛЛ могут применяться несколько ИТК.

- Дазатиниб (Sprycel®).
- Иматиниб (Gleevec®).
- Руксолитиниб (Jakafi®).

Внимание!

Во время лечения с применением ИТК, химиотерапии или стероидных гормонов, возможно, понадобится прекратить (или не начинать) принимать некоторые растительные добавки. Существуют добавки, которые способны помешать лекарственным средствам выполнять их функции. Это называется лекарственным взаимодействием. Нужно обязательно обсудить с врачами прием любых добавок.

Приведем примеры таких добавок.

- Турмерик (куркума).
- Гингко билоба.
- Экстракт зеленого чая.
- Зверобой продырявленный.

Некоторые лекарственные средства также могут помешать ИТК выполнять нужные функции. Антациды, средства для лечения заболеваний сердца, антидепрессанты — вот неполный список лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратами таргетной терапии. Поэтому так важно сообщать врачу о применении любых лекарств, включая безрецептурные, а также витаминов, трав и пищевых добавок. **При каждом посещении врача приносите с собой их список.**

Иммунотерапия

Иммунотерапия — разновидность таргетной терапии, которая повышает активность иммунной системы и таким образом стимулирует способность организма находить и уничтожать опухолевые клетки. Иммунотерапия может использоваться как сама по себе, так и совместно с другими видами лечения.

Терапия моноклональными антителами

Можно помочь организму бороться со злокачественными заболеваниями, инфекциями или другими болезнями, используя антитела. Антитела — это белки, производимые иммунной системой и связывающиеся с определенными маркерами на клетках или тканях. Моноклональные антитела — определенный тип антител, производимый в лаборатории. В ходе противоракового лечения моноклональные антитела могут непосредственно уничтожать опухолевые клетки, могут блокировать развитие кровеносных сосудов, питающих опухоль, а могут помогать иммунной системе уничтожать опухолевые клетки.

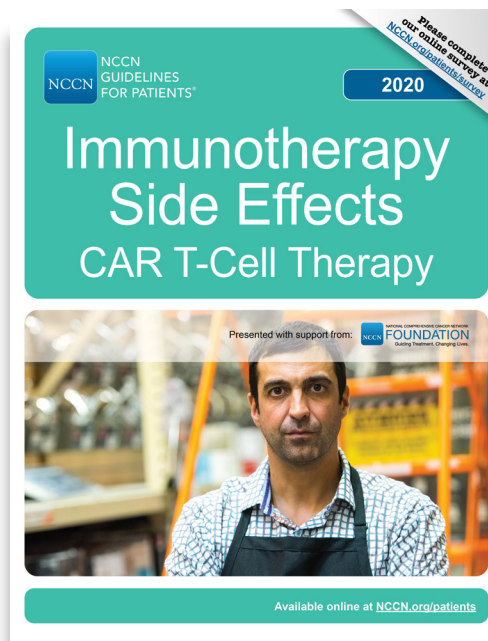
- ▶ Блинатумомаб (Blinicyto®) помогает нормальным Т-лимфоцитам атаковать опухолевые В-лимфоциты, сближая эти клетки друг с другом. Блинатумомаб может вызывать серьезные побочные реакции, вплоть до жизнеугрожающих и даже смертельных.
- ▶ Инотузумаб озогамицин (Besponsa™) связывается с антигеном CD22 на лейкозных клетках и затем, попав в клетку, высвобождает токсичное для нее вещество. Инотузумаб озогамицин пока не одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для применения у детей. Он также может вызвать жизнеугрожающие и даже смертельные реакции.

CAR-T-клеточная терапия, нацеленная на CD19

Иммунотерапия на основе генетически модифицированных аутологичных Т-лимфоцитов, нацеленных на белок CD19, — это терапия, основой для которой служат собственные Т-лимфоциты пациента. Их извлекают из организма и в лаборатории добавляют к ним так называемый химерный антигенный рецептор (chimeric antigen receptor, CAR); благодаря этой процедуре Т-лимфоциты программируются на поиск лейкозных клеток. Перепрограммированные Т-лимфоциты затем вновь вводятся в организм, чтобы они искали и уничтожали опухолевые клетки. Это лечение подходит не всем. Возможны серьезные и даже жизнеугрожающие реакции.

Тисагенлейкисел (Kymriah™) — разновидность такой CAR-T-клеточной терапии, нацеленной на CD19.

Более подробная информация о CAR-T-клеточной терапии приведена в руководстве для пациентов NCCN Guidelines for Patients «Побочные эффекты иммунотерапии», доступном по адресу [NCCN.org/patientguidelines](https://www.nccn.org/patientguidelines).



Лучевая терапия

При лучевой терапии (ЛТ) для уничтожения опухолевых клеток и уменьшения опухолей используется излучение высокой энергии: рентгеновские лучи, гамма-лучи, пучки протонов и др. Лучевая терапия проводится в течение заданного временного интервала; она может использоваться как сама по себе, так и наряду с тем или иным видом системной терапии. Также она может применяться для симптоматического лечения, чтобы облегчить боль или неприятные ощущения, вызванные злокачественным заболеванием.

- Детям, у которых на момент постановки диагноза было лейкозное поражение центральной нервной системы, может быть назначено облучение области головного мозга.
- Детям, у которых на момент постановки диагноза было поражение яичек и оно осталось после индукционной терапии, может быть назначено облучение области яичек.

Краниальное облучение

В ходе краниального облучения при ОЛЛ облучаются не те области головного мозга, которые должны облучаться при метастазах солидных опухолей в головной мозг.

Тотальное облучение тела

Тотальное облучение тела (ТОТ) — облучение всего тела, производящееся перед трансплантацией костного мозга.

Трансплантация костного мозга

В ходе трансплантации стволовых клеток (ТСК) происходит замена стволовых клеток костного мозга. Вы могли также слышать название «трансплантация гемопоэтических стволовых клеток» (ТГСК), но здесь мы будем использовать именно аббревиатуру ТСК.

Есть два вида ТСК.

- Аутологичная — используются собственные стволовые клетки пациента.
- Аллогенная — используются стволовые клетки донора-родственника или неродственного донора.

При детском ОЛЛ применяется только аллогенная ТСК (алло-ТСК). Возможность ее проведения зависит от наличия подходящего донора и от состояния здоровья ребенка на момент возможной ТСК. Ниже мы описываем ее этапы.

Кондиционирование

Перед ТСК нужна особая терапия, чтобы уничтожить имеющиеся клетки костного мозга. Она называется кондиционированием и нужна, чтобы освободить плацдарм для приживания здоровых донорских стволовых клеток. Кондиционирование также ослабляет иммунную систему, чтобы организм не отторг трансплантированные клетки.

Есть два основных типа кондиционирования.

- **Высокодозное кондиционирование** подразумевает применение сильнодействующих химиопрепаратов в высоких дозах. Оно может вызвать жизнеугрожающие побочные эффекты, и не все пациенты могут его перенести.
- **Кондиционирование сниженной интенсивности** включает в себя низкие дозы сильнодействующих химиопрепаратов или же препараты более низкой интенсивности. Оно может использоваться у пациентов более старшего возраста или при худшем состоянии здоровья. Однако вероятность рецидива может быть выше, чем при высокодозном кондиционировании.

Кроме того, в составе кондиционирования ребенок может также получать лучевую терапию.

Трансплантация стволовых клеток

После кондиционирования ребенок получит здоровые стволовые клетки посредством вливания — медленного введения в вену. Оно может продлиться несколько часов. Трансплантированные клетки достигают костного мозга и начинают там размножаться. Постепенно появляются новые, здоровые клетки крови. Это называется приживлением. Оно обычно занимает от двух до четырех недель.

До приживления у ребенка будет резко ослаблена иммунная защита — или ее и вовсе практически не будет. Ему придется находиться в стерильной больничной палате или получать антибиотики для профилактики и лечения инфекций. Возможно, он также будет получать переливания компонентов крови. Переливания эритроцитов нужны для лечения анемии (состояния, когда уровень эритроцитов ниже нормы). Переливания тромбоцитов нужны при их низком уровне или при кровотечении. Пока клетки не приживутся, ребенок, скорее всего, будет ощущать резкую слабость и усталость.

Возможные побочные эффекты

У любого лечения есть побочные эффекты. Состояние ребенка будет постоянно контролироваться: нет ли признаков инфекций, рецидива или реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). РТПХ означает, что донорские клетки атакуют нормальные, здоровые ткани организма. Есть специальные виды лечения, которые применяются при этом осложнении. Спрашивайте врачей о возможных побочных эффектах и осложнениях ТСК, а также о том, как они могут повлиять на качество жизни вашего ребенка.

Возможность проведения трансплантации стволовых клеток (ТСК) зависит от наличия донора и состояния здоровья ребенка к моменту возможной ТСК.

Клинические исследования

Клинические исследования — особый тип исследований, в котором изучаются новые методы скрининга, профилактики, диагностики или лечения болезней.

В клинических исследованиях выделяют 4 фазы.

- **В исследованиях фазы I** определяется оптимальная и наиболее безопасная доза нового лекарства. Еще одна цель — найти наилучший способ его введения с минимальными побочными эффектами.
- **В исследованиях фазы II** выясняют, эффективно ли лекарство при конкретном злокачественном заболевании.
- **В исследованиях фазы III** новое лекарство сравнивается со стандартным лечением.
- **В исследованиях фазы IV** оцениваются долгосрочная эффективность и безопасность лекарства уже после его официального одобрения.

Участники клинического исследования часто имеют сходные характеристики болезни (тип и стадию опухолевого процесса) и сходное состояние здоровья. Это нужно для уверенности в том, что любые изменения являются результатом лечения, а не различий между участниками.

Если вы решите присоединиться к клиническому исследованию, нужно изучить и подписать документ, который называется формой информированного согласия. В ней подробно описано исследование, включая риски и преимущества участия в нем. Даже после подписания этой формы можно в любой момент выйти из исследования.

Спросите у лечащих врачей, есть ли открытый набор в какое-либо клиническое исследование, в котором мог бы участвовать ваш ребенок. Обсудите с ними плюсы и минусы участия. Вместе вы решите, целесообразно ли оно в вашем случае.



Как найти подходящее клиническое исследование

Мы рекомендуем участие в клиническом исследовании, когда этот вариант оптимален.

- Для онлайн-поиска клинических исследований в онкологических центрах NCCN см. [NCCN.org/clinical_trials/member_institutions.aspx](https://www.nccn.org/clinical_trials/member_institutions.aspx)
- Для поиска клинических исследований в США и по всему миру в базе данных Национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH) см. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)
- Для поиска клинических исследований, поддерживаемых Национальным институтом онкологии США (National Cancer Institute, NCI), см. cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/search

Попросите своих лечащих врачей помочь вам найти клиническое исследование. Также вам может помочь Служба онкологической информации NCI (CIS). Можно позвонить по номеру 1.800.4.CANCER (1.800.422.6237) или зайти на сайт cancer.gov/contact

Сопроводительная и симптоматическая терапия

Эта терапия будет подбираться согласно конкретным нуждам вашего ребенка. Она позволяет облегчить симптомы, вызванные злокачественным заболеванием, и повысить качество жизни. С этой целью могут обеспечиваться обезболивание (паллиативная терапия), эмоциональная и духовная поддержка, финансовая помощь, психологическое консультирование членов семьи. Термины «паллиативная терапия» и «симптоматическая терапия» часто используются как взаимозаменяемые. Симптоматическая терапия нужна всем пациентам.

Некоторые возможные побочные эффекты и применяемые процедуры описаны ниже.

Побочные эффекты

Любое противоопухолевое лечение может вызвать нежелательные проблемы со здоровьем — так называемые побочные эффекты. Они зависят от многих факторов, таких как виды и дозировки препаратов, продолжительность лечения и личные особенности пациента. Некоторые побочные эффекты могут иметь серьезные последствия для здоровья, другие просто неприятны. Детский ОЛЛ и его лечение способны вызвать целый ряд побочных эффектов. Некоторые из них весьма серьезны.

Отдаленные эффекты

Отдаленные побочные эффекты возникают спустя месяцы или даже годы после постановки диагноза или после окончания лечения. Среди них могут быть физиологические, эмоциональные и социальные проблемы, а также возникновение вторичных опухолей. Чем скорее начнется лечение при появлении отдаленных побочных эффектов, тем лучше. Спрашивайте своих лечащих врачей о том, какие возможны отдаленные побочные эффекты. Так вы будете знать, на что обратить внимание.

Тромбы

Противоопухолевое лечение способно привести к образованию тромбов. Они могут препятствовать кровотоку и переносу кислорода. Кроме того, тромб может оторваться и попасть в другую часть тела, что может стать причиной инсульта или других проблем.

Синдром выброса цитокинов

Это осложнение может возникнуть после применения некоторых видов иммунотерапии, таких как моноклональные антитела и CAR-T-терапия. Оно вызывается массивным и быстрым высвобождением цитокинов (активных веществ, связанных с иммунной системой) из иммунных клеток под воздействием терапии. Среди возможных признаков и симптомов синдрома выброса цитокинов — лихорадка, мышечные и головные боли, тошнота, сыпь, учащенное сердцебиение, сниженное артериальное давление и затрудненное дыхание.

Диализ

Диализ — процесс фильтрации крови, используемый, когда почки с этим не справляются. Есть разные виды диализа. При гемодиализе и гемофильтрации отходы жизнедеятельности и излишки жидкости удаляются с применением внешнего фильтра, через который проходит кровь, циркулирующая вне тела.

Дистресс

Дистрессом называют неприятные эмоциональные, физиологические, социальные или духовные переживания. Они могут влиять на то, как вы чувствуете себя, думаете и действуете. Вы можете ощущать печаль, страх, беспомощность, беспокойство, гнев или вину. Могут также возникнуть депрессия, тревожность, проблемы со сном. Помните, что у детей дистресс внешне проявляется не так, как у взрослых.

Более подробную информацию можно получить из руководства для пациентов NCCN Guidelines for Patients «Дистресс во время противоопухолевого лечения», см. [NCCN.org/patientguidelines](https://www.nccn.org/patientguidelines).

Повышенное артериальное давление

Повышенное артериальное давление (артериальная гипертензия) возникает, когда кровь все время со слишком большой силой давит на стенки сосудов при движении по ним. При этом могут появиться головные боли и проблемы со зрением. Если не лечить артериальную гипертензию, она может вызвать проблемы с сердцем или инсульт. Повышение артериального давления порой возникает из-за стероидных гормонов. Чтобы контролировать давление, может потребоваться медикаментозное лечение.

Повышенный сахар крови

Возможный побочный эффект стероидных гормонов — повышенный уровень сахара в крови, или гипергликемия. Поэтому должен измеряться уровень глюкозы (сахара крови). Если он повышен, может потребоваться инсулин, чтобы его контролировать.

Гиперлейкоцитоз

Встречается состояние гиперлейкоцитоза (лейкостаза), когда в крови крайне высок уровень лимфобластов. Обычно это бывает при очень высоком лейкоцитозе (обычно свыше $200 \times 10^9/\text{л}$), Т-клеточном иммунофенотипе, присутствии гена *BCR-ABL1*, а также у младенцев с перестройкой *KMT2A*.

Гиперчувствительность, аллергия и анафилаксия

Некоторые лекарственные средства могут вызвать нежелательные реакции. Гиперчувствительность — излишне сильная реакция иммунной системы на лекарство или какое-либо другое вещество. Могут наблюдаться крапивница, кожные волдыри, затрудненное дыхание. Аллергия — иммунная реакция на вещество, которое в норме безобидно или не вызывает иммунного отклика у большинства людей. Аллергическая реакция может проявляться неприятными симптомами, такими как зуд или воспаление (отек). Анафилаксия, или анафилактический шок, — тяжелая, иногда жизнеугрожающая аллергическая реакция.

Инфекции

Врачи будут контролировать, нет ли у ребенка признаков инфекции. Таким признаком может быть, например, повышенная температура. Дело в том, что люди в состоянии нейтропении (которая может развиваться в ходе лечения ОЛЛ) сильнее подвержены инфекциям, чем остальные. Нейтропения означает аномально низкое число нейтрофилов — одного из видов лейкоцитов крови. При возникновении инфекции для ее лечения могут быть назначены антибиотики. Также при подозрении на инфекцию часто проводят анализ крови или мочи.

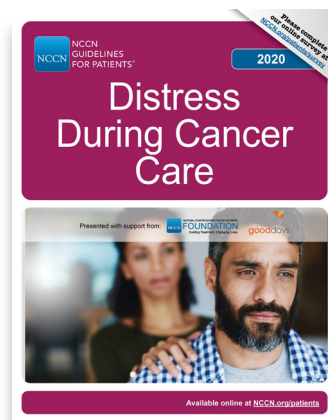
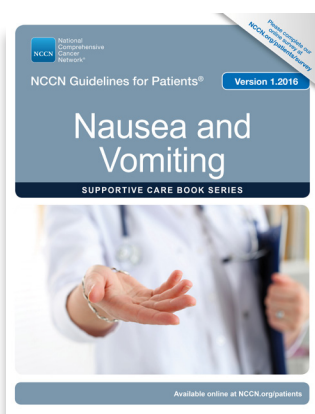
Лейкаферез

Для проведения лейкафереза пациента подключают к аппарату, который называется центрифугой. С помощью центрифуги лейкоциты отделяют от других клеток крови. После удаления лишних лейкоцитов остальные компоненты крови возвращают в кровоток. Эту процедуру называют также лейкоцитаферезом.

Тошнота и рвота

Тошнота и рвота — обычные побочные эффекты противоопухолевого лечения. Ребенок будет получать лекарственные средства для их профилактики.

Более подробная информация содержится в руководстве для пациентов NCCN Guidelines for Patients «Тошнота и рвота», см. [NCCN.org/patientguidelines](https://www.nccn.org/patientguidelines).



Нейрокогнитивные нарушения

Некоторые виды противоопухолевого лечения могут вызывать повреждение нервной системы (этот эффект называется нейротоксичностью); так, возможны проблемы с концентрацией внимания и памятью. После лечения ОЛЛ детям угрожают проявления нейротоксичности и может быть рекомендовано нейропсихологическое тестирование. Нейропсихология — наука, изучающая, как состояние головного мозга влияет на мышление и поведение. Нейропсихологическое тестирование позволит выявить возникшие ограничения, и врачи смогут составить план их преодоления.

Нейротоксичность

Если программа лечения ОЛЛ включает в себя метотрексат (МТХ), потребуется наблюдение по поводу возможных проявлений его нейротоксичности. Признаки нейротоксичности, такие как судорожные приступы и спутанность сознания, также могут наблюдаться в ходе иммунотерапии.

Нейропатия

Нейропатия — результат поражения нервов. При нейропатии возникают ощущения боли, онемения, покалывания, а также отеки или мышечная слабость в разных частях тела. Чаще всего она возникает в кистях рук и стопах и усиливается со временем. Нейропатия может вызываться как самим онкологическим заболеванием, так и препаратами для его лечения.

Нарушения функций органов

Лечение может ухудшить работу почек, печени, сердца и поджелудочной железы.

Остеонекроз

Остеонекроз, или аваскулярный некроз, — гибель костной ткани из-за недостаточного кровоснабжения. Это явление может возникнуть как побочный эффект стероидных гормонов и чаще всего наблюдается в суставах, которые несут наибольшую нагрузку: тазобедренном и (или) коленном.

Боль

Сообщайте врачам о любых ощущениях боли или дискомфорта. Возможно, чтобы справиться с болью, придется обратиться к детскому специалисту по лечению боли или к врачу паллиативной помощи. При ОЛЛ часто встречаются боли в костях и нейропатическая боль, связанная с применением винкристина.

Пневмония

Пневмоцистная пневмония — серьезная инфекция, вызываемая микроскопическими грибами *Pneumocystis jirovecii*. У пациентов, получающих лечение по поводу ОЛЛ, высок риск ее развития, и поэтому в продолжение всего лечения они должны получать лекарственные средства для ее профилактики.

После болезни

Говоря о выживших онкологических пациентах (cancer survivors), имеют в виду всех когда-либо переживших онкологическое заболевание, в период с момента постановки диагноза до конца жизни. Если лечение привело к ремиссии (отсутствию признаков болезни), требуются наблюдение и контроль. В этот период о вашем ребенке тоже будет заботиться команда врачей, но она будет уже другой. Ребенку потребуется поддержка. Советуем поискать группы поддержки и взаимопомощи — как в интернете, так и в личном общении.

Токсические эффекты терапии

Многие режимы лекарственной терапии, используемые при лечении детского ОЛЛ, токсичны для организма. Врачи будут внимательно контролировать возможные токсические эффекты применяемых лекарств.

Переливания крови

В ходе лечения ОЛЛ часто применяются переливания крови. Переливание представляет собой медленное введение препаратов крови (таких как эритроциты или тромбоциты) в вену. Со временем организм может начать отторгать донорскую кровь.

Проблемы с аппетитом

Некоторые побочные эффекты хирургического лечения, злокачественного заболевания или терапии приводят к потере аппетита или тошноте. Могут появиться язвы во рту. В то же время здоровое питание очень важно во время лечения. Нужен сбалансированный рацион, нужно употреблять оптимальное количество пищи и пить достаточно жидкости. В этом может помочь врач-диетолог — специалист по питанию. Поговорите с врачами в случае проблем с аппетитом или с поддержанием веса.

Синдром лизиса опухоли

Синдром лизиса опухоли (СЛО) вызывает нарушение баланса некоторых веществ в крови. Есть разные способы лечения СЛО, зависящие от того, баланс каких именно веществ нарушен и насколько хорошо работают почки. Иногда СЛО вызывает повышение уровня калия в крови. В таких случаях лечение может включать в себя гемодиализ или гемофильтрацию, при которых кровь фильтруется через специальный аппарат.

Прибавка в весе

Среди возможных побочных эффектов терапии высокими дозами стероидных гормонов — прибавка в весе. Это может быть тяжело как физически, так и морально. Важно сохранять мышечную массу. Постарайтесь найти какой-либо вид физической активности, который приятен ребенку. Спросите врачей, что можно сделать, чтобы контролировать набор веса.

Краткое содержание раздела

- Химиотерапия уничтожает быстро делящиеся клетки по всему организму — как опухолевые, так и здоровые.
- Во все протоколы лечения ОЛЛ входят стероидные гормоны.
- Таргетная терапия нацелена на специфические или уникальные характеристики опухолевых клеток.
- Иммунотерапия повышает активность иммунной системы.
- При трансплантации костного мозга (ТКМ) стволовые клетки поврежденного болезнью костного мозга замещаются здоровыми стволовыми клетками. Говорят также о трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или о трансплантации стволовых клеток мозга (ТСК).
- В ходе клинических исследований ученые выясняют, насколько безопасны и эффективны для людей различные диагностические и лечебные процедуры. Многие режимы лечения ОЛЛ разработаны в результате клинических исследований.
- Сопроводительная и симптоматическая терапия позволяет облегчить симптомы, вызванные злокачественным заболеванием или его лечением, и повысить качество жизни. Все пациенты получают симптоматическую терапию.
- При любом противоопухолевом лечении могут возникнуть проблемы со здоровьем, которые называются побочными эффектами. Врачи будут наблюдать ребенка по поводу побочных эффектов, инфекций и других проблем, связанных с лечением.
- Некоторые побочные эффекты, так называемые отдаленные, могут проявиться спустя многие годы после лечения. Риск их развития зависит от типа пройденного лечения, доз лекарств и продолжительности терапии. Очень важно посещать врача в ходе последующего наблюдения.

4

Этапы лечения

44 Возможные ответы на лечение

44 Этапы терапии

49 Краткое содержание раздела



Целью лечения является достижение полного ответа, или полной ремиссии. Лечение делится на этапы. Три этапа терапии — индукция, консолидация и поддерживающая терапия.

Возможные ответы на лечение

Ответы на лечение могут быть разными. Когда все признаки заболевания исчезают, это называется полным ответом или полной ремиссией (ПР). Это не всегда означает, что ОЛЛ полностью излечен. Ремиссия может быть непродолжительной (временной) или продолжительной (постоянной).

Диагноз ОЛЛ определяется на основе присутствия как минимум 20 процентов (20%) лимфобластов в костном мозге. Это означает, что не менее 2 из каждых 10 клеток костного мозга являются лимфобластами. Однако в некоторых случаях диагноз ОЛЛ ставится и при содержании лимфобластов менее 20%. Терапия направлена на снижение числа бластов.

О полном ответе говорят, когда верно все нижеперечисленное.

- Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) превышает 1000/мкл.
- Уровень тромбоцитов превышает 100 000/мкл.
- В крови не обнаруживаются лимфобласты.
- При исследовании костного мозга обнаруживается менее 5% бластов (менее 5 бластов на 100 клеток).
- Нет признаков и симптомов экстрамедуллярного (вне костного мозга) опухолевого поражения.
- В течение 4 недель нет признаков рецидива лейкоза.

Выделяют также неполное восстановление показателей периферической крови, когда количество тромбоцитов или абсолютное число нейтрофилов (АЧН) еще не нормализовалось. АЧН — показатель способности организма сопротивляться инфекциям, особенно бактериальным.

Этапы терапии

Есть три этапа лечения ОЛЛ: индукция, консолидация и поддерживающая терапия. Правда, не все врачи используют одни и те же термины при обсуждении лечения. В целом можно сказать, что есть несколько этапов интенсивной химиотерапии, за которыми следует более продолжительный этап поддерживающей химиотерапии. Число этапов и выбор конкретного режима химиотерапии зависят от варианта лейкоза и от того, какой у ребенка будет ответ на первые этапы лечения.

Индукция

Индукция — первый этап лечения. Скорее всего, часть этого этапа ребенок проведет в больнице. Терапия включает в себя комбинацию нескольких химиопрепаратов (в таких случаях говорят о полихимиотерапии, ПХТ) и стероидные гормоны.

Младенцы с ОЛЛ в начале этапа индукции обычно получают стероидные гормоны в течение недели. По окончании этой недели проводится анализ крови, чтобы оценить ответ.

Цель индукции — достичь полного ответа (полной ремиссии, ПР). ПР означает, что в конце индукции остается менее 5% бластов. Если индукция не приводит к ПР, говорят о неэффективности индукции. Это может означать, что лейкоз особенно трудно поддается терапии. Ответ на первоначальное лечение влияет на прогноз.

При неэффективности индукции последующее лечение часто включает в себя аллогенную ТСК (трансплантацию стволовых клеток). Однако сперва может быть испробован другой режим полихимиотерапии, чтобы снизить уровень минимальной остаточной болезни.

После этапа индукции проводятся исследования костного мозга, чтобы понять, достигнут ли полный ответ, и измерить число опухолевых клеток, которые могли остаться к этому моменту (минимальную остаточную болезнь).

Минимальная остаточная болезнь

Минимальная остаточная болезнь (МОБ) означает, что, хотя после индукции вроде бы достигнута ремиссия по ОЛЛ, лейкозные клетки в костном мозге все же обнаруживаются наиболее чувствительными лабораторными анализами, такими как проточная цитометрия или ПЦР. Однако не всякая МОБ может быть обнаружена этими исследованиями. Цель терапии — снизить уровень МОБ.

Что нужно знать?

И родители, и врачи отмечают, что этап индукции связан с максимальным стрессом — неуверенностью, страхом, растерянностью. К тому же будет много исследований, посещений врача, нормальная жизнь нарушится. Кроме того, вы услышите много незнакомых слов, описывающих сложное заболевание. Найдите себе группу поддержки в местной клинике, в социальных сетях или по ссылкам в конце этой брошюры. Постарайтесь получить социальную поддержку от друзей, соседей, коллег. Сеть поддержки нужна также детям и подросткам, и она может отличаться от вашей. Существуют также другие службы поддержки, включая консультативные. Попросите врачей предоставить вам больше информации. Они готовы помочь вам.

Консолидация

Второй этап лечения называется консолидацией. Его цель — уничтожить все опухолевые клетки (минимальную остаточную болезнь, МОБ), которые могли остаться в организме после этапа индукции.

Очень важно получить дозу препарата вовремя, в точности как назначено. Не пропускайте назначения, не забывайте о них!

Консолидация длится от 6 до 9 месяцев и нужна, чтобы предотвратить рецидив болезни. Длительность консолидации и интенсивность режима лекарственной терапии могут различаться. Они зависят от возраста ребенка, ответа на терапию и факторов риска.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия — завершающий и самый долгий этап лечения при детском ОЛЛ. Она менее интенсивна, чем предшествующая химиотерапия, обычно длится не менее двух лет и проводится в амбулаторном режиме. Ее цель — снизить риск рецидива.

Что нужно знать?

Важно продолжать применять лекарственные средства согласно назначениям, не пропуская и не забывая дозы. Это помогает избежать рецидива. Спросите своих лечащих врачей, как поступить, если вам сложно оплачивать нужные препараты или если ребенок забывает их принимать.

Профилактика и лечение нейролейкемии

Профилактика нейролейкемии, или поражения ЦНС, означает меры, предотвращающие распространение ОЛЛ на центральную нервную систему. Обычно профилактика нейролейкемии проводится в течение всего курса лечения ОЛЛ, начиная с индукции, и затем в ходе консолидации и поддерживающей терапии.

В любой план лечения входит интратекальная (и/т) химиотерапия. Это означает, что химиопрепараты вводятся в спинномозговую жидкость. Некоторые протоколы лечения предусматривают интратекальную терапию в течение всех этапов лечения, в других она не входит в состав поддерживающей терапии. При интратекальной химиотерапии вводится метотрексат или же так называемый триплет — комбинация интратекальных метотрексата, цитарабина и гидрокортизона.

Рецидив с поражением ЦНС

Иногда ОЛЛ распространяется на ЦНС или рецидивирует с ее поражением. В таких случаях нужно специальное лечение. При нейролейкемии применяется системная химиотерапия, препараты которой способны проникать через гематоэнцефалический барьер; также используются непосредственное интратекальное введение препаратов химиотерапии и краниальное облучение (облучение головы).

Необходима специальная терапия, чтобы предотвратить распространение ОЛЛ на центральную нервную систему (ЦНС). Это называют профилактикой нейролейкемии.

Последующее наблюдение и контроль

На этом этапе отслеживаются все изменения в состоянии ребенка.

В справочной таблице 4 перечислены возможные исследования, которые предстоит вашему ребенку, и периодичность их проведения.

Справочная таблица 4
Последующее наблюдение и контроль

Наблюдение	1 год после окончания лечения →	<p>Раз в 1–2 месяца</p> <ul style="list-style-type: none"> • Физикальное обследование, в том числе яичек. • ОАК с лейкоцитарной формулой. • Печеночные пробы до их нормализации
	2 года после окончания лечения →	<p>Раз в 3–6 месяцев</p> <ul style="list-style-type: none"> • Физикальное обследование, в том числе яичек. • ОАК с лейкоцитарной формулой
	3 года и более после окончания лечения →	<p>Раз в 6–12 месяцев</p> <ul style="list-style-type: none"> • Физикальное обследование, в том числе яичек. • ОАК с лейкоцитарной формулой
Процедуры и молекулярные исследования	<p>Аспирационная биопсия костного мозга и анализ спинномозговой жидкости (СМЖ) при подозрении на рецидив</p> <ul style="list-style-type: none"> • Если проведена аспирационная биопсия: проточная цитометрия с дополнительными исследованиями, такими как цитогенетика, FISH, молекулярные исследования, количественная оценка МОБ 	
	<p>Возможно, потребуется периодическое исследование на <i>BCR-ABL1</i> при Ph-позитивном ОЛЛ</p>	
Выявление побочных эффектов	<p>Эхокардиография (при необходимости)</p>	
	<p>Нейропсихологическое тестирование (при необходимости)</p>	
	<p>Контроль веса тела и рекомендации по здоровому образу жизни ввиду повышенного риска ожирения у пациентов после детского ОЛЛ</p>	
	<p>См. Follow-up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers from the Children's Oncology Group (COG) (Рекомендации по последующему наблюдению за пациентами после лечения от онкологических заболеваний в детском, подростковом и молодом взрослом возрасте, Группа детской онкологии, COG): survivorshipguidelines.org</p>	
	<p>См. руководство для пациентов NCCN Guidelines for Patients «Подростки и молодые взрослые со злокачественными заболеваниями»: NCCN.org/patientguidelines</p>	

Рецидив

Возвращение лейкоза после периода ремиссии называется рецидивом. Цель последующего лечения — повторное достижение ремиссии. Рецидив происходит примерно в одном из пяти случаев и означает очень серьезную ситуацию. Следует поговорить с врачом о прогнозе заболевания.

Пациенты с рецидивами ОЛЛ разделяются на группы риска. Есть два важных фактора для классификации: продолжительность первой полной ремиссии (ППР) и то, где именно произошел рецидив: в костном мозге (в таких случаях говорят об изолированном костномозговом рецидиве), вне костного мозга и крови (например, в головном мозге или яичках; это называется изолированным экстрамедуллярным рецидивом) или же комбинированный рецидив — как в костном мозге, так и вне его. В целом наилучший прогноз у пациентов с поздним рецидивом, который произошел через три года и более после начала терапии.

Рефрактерное течение

Если лейкоз не отступает и болезнь не отвечает на лечение, говорят о рефрактерном или резистентном течении заболевания. Иногда резистентность наблюдается с самого начала терапии, иногда развивается в ходе лечения. Рефрактерное течение болезни — очень серьезная ситуация. Следует поговорить с врачом о прогнозе заболевания.



Для родителей и лиц, ухаживающих за пациентами

- Это сложное время. Позаботьтесь о себе. Посетите своего врача. Ищите поддержки и просите о ней. Поддержку могут оказать разные люди: друзья, родные, соседи, коллеги.
- В этот период легко растеряться. Вам придется услышать много незнакомых слов. Задавайте вопросы и говорите о том, что вас волнует.
- Пусть ваш ребенок также общается с командой врачей, задает вопросы и рассказывает о своем самочувствии.
- Если речь идет о подростке, объясните ему, как и когда принимать препараты, что делать, если их запасы кончатся, как возобновлять рецепт, как справляться с побочными эффектами и к кому обращаться с вопросами по поводу препаратов или лечения.
- Объясните своему ребенку или подростку, почему важно принимать препараты. Составьте табличку, где можно отмечать время приема, или используйте электронные устройства, которые будут напоминать о нем.
- Лечение детского ОЛЛ — непростая задача. Не все одинаково отвечают на лечение. У кого-то дела идут лучше, чем ожидалось, у кого-то хуже. Нужно время, чтобы дождаться ответа на лечение.
- Отмечайте важные вехи в процессе лечения и другие события. Старайтесь занять вашего ребенка, заинтересовать его чем-нибудь новым.

Краткое содержание раздела

- Цель лечения — достижение полного ответа.
- Индукция — первый этап лечения. Скорее всего, часть этого этапа вашему ребенку придется провести в больнице.
- Консолидация, или постиндукционная терапия, — второй этап лечения. Она необходима, чтобы уничтожить опухолевые клетки, которые могли остаться после индукции, — это называется минимальной остаточной болезнью (МОБ). Консолидация обычно длится от 6 до 9 месяцев.
- Поддерживающая, или постконсолидационная, терапия — последний этап лечения. Обычно он длится два года.
- Проводится профилактика нейролейкемии, чтобы предотвратить распространение ОЛЛ на головной мозг и спинномозговую жидкость.
- На этапе наблюдения отслеживаются все изменения в состоянии ребенка.
- Возвращение лейкоза после достижения ремиссии называется рецидивом. Чтобы предотвратить рецидив, важно применять препараты в точном соответствии с указаниями, не забывая о дозах и не пропуская их.
- Если ОЛЛ не отвечает или перестает отвечать на лечение, говорят о рефрактерном или резистентном течении заболевания.

Как подготовить ребенка к лечению

- ✓ Будьте спокойными и уравновешенными
- ✓ Объясните, чего следует ожидать
- ✓ Говорите простыми словами
- ✓ Побуждайте ребенка задавать вопросы
- ✓ Правдиво отвечайте на вопросы
- ✓ Ничего страшного, если вы ответите: «Я не знаю»

5

Рh-негативный или Рh-подобный В-ОЛЛ

51	Общие сведения
52	Лечение при Рh-негативном ОЛЛ
52	Лечение при Рh-подобном ОЛЛ
53	Сохранение МОБ после индукции
54	Наблюдение
54	Первый рецидив
56	Второй и последующие рецидивы или рефрактерное течение
57	Общее содержание раздела



В этом разделе описано лечение пациентов с В-ОЛЛ без филадельфийской хромосомы (Ph-негативный, Ph-) или с Ph-подобным В-ОЛЛ. Для обоих этих вариантов предпочтительно лечение в рамках клинического исследования.

Общие сведения

Как при Ph-негативном (Ph-), так и при Ph-подобном В-ОЛЛ отсутствует филадельфийская хромосома. Однако Ph-подобный В-ОЛЛ во многом похож на Ph-позитивный (Ph+) В-ОЛЛ. При Ph-подобном ОЛЛ по определению нет генетической перестройки *BCR/ABL*, также всегда отсутствуют *MLL-ETV/RUNX1* и *TCF3/PBX1*. Лечение Ph-подобного ОЛЛ (его также иногда называют *BCR-ABL1*-подобным) — сложная задача, так как при этом варианте болезни возможно много разнообразных мутаций.

До начала лечения ребенка отнесут к той или иной группе риска в зависимости от уровня лейкоцитов и возраста на момент постановки диагноза.

- Стандартный риск — уровень лейкоцитов ниже 50 000/мм³ и возраст от 1 до 10 лет.
- Высокий риск — уровень лейкоцитов выше 50 000/мм³ и возраст до 1 года или от 10 лет.

Терапия индукции будет либо проводиться в рамках клинического исследования (предпочтительно), либо представлять собой химиотерапию. Все режимы терапии включают профилактику нейролейкемии с использованием системной и (или) интратекальной терапии. По завершении индукции проводится повторная оценка группы риска до начала консолидации.

Стратегия лечения в зависимости от группы риска описана в [справочной таблице 5](#).

Справочная таблица 5

Лечение в зависимости от группы риска: Ph-негативный или Ph-подобный В-ОЛЛ

	Индукция	Консолидация
<p>Стандартный риск</p> <ul style="list-style-type: none"> • Уровень лейкоцитов ниже 50 000/мм³. • Возраст от 1 до 10 лет 	<p>Клиническое исследование (предпочтительно) или химиотерапия</p>	<p>Оценка ответа перед консолидацией</p> <ul style="list-style-type: none"> • При положительной МОБ — клиническое исследование или интенсификация терапии консолидации. Если МОБ остается положительной — клиническое исследование, химиотерапия, блинатумомаб или тисагенлеклейсел. • При отрицательной МОБ — продолжение терапии, затем поддерживающая терапия и наблюдение
<p>Высокий риск</p> <ul style="list-style-type: none"> • Уровень лейкоцитов 50 000/мм³ или выше. • Возраст до 1 года или от 10 лет и старше 	<p>Клиническое исследование (предпочтительно) или химиотерапия</p>	<p>Оценка ответа перед консолидацией</p> <ul style="list-style-type: none"> • При положительной МОБ — клиническое исследование или интенсификация терапии консолидации. Если МОБ остается положительной — клиническое исследование, химиотерапия, блинатумомаб или тисагенлеклейсел. • При отрицательной МОБ — продолжение терапии, затем поддерживающая терапия и наблюдение

Лечение при Rh-негативном ОЛЛ

Rh-негативный В-ОЛЛ — самый распространенный вариант В-ОЛЛ.

Индукция

Многие режимы индукционной терапии входят в состав идущих в настоящее время клинических исследований. На этапе индукции используется комбинация препаратов системной терапии, то есть таких лекарств, которые воздействуют на весь организм в целом. Все режимы включают в себя системную и (или) интратекальную терапию. Интратекальная терапия — введение лекарств в спинномозговую жидкость для профилактики нейрорлейкемии.

Консолидация

До начала консолидации ребенка относят к той или иной группе риска: низкого (LR), стандартного (SR), высокого (HR) или очень высокого риска (VHR). Оценка риска зависит от множества факторов.

Терапия консолидации частично определяется тем, обнаруживается ли минимальная остаточная болезни (МОБ) в конце этапа индукции. Если опухолевые клетки обнаруживаются, говорят о МОБ-позитивности (МОБ+).

Поддерживающая терапия

Если не остается минимальной остаточной болезни (МОБ-негативность), происходит переход к поддерживающей терапии. Возможно также применение трансплантации стволовых клеток (ТСК). Проведение ТСК зависит от наличия подходящего донора и состояния здоровья ребенка к моменту потенциальной трансплантации.

Лечение при Rh-подобном ОЛЛ

Rh-подобный ОЛЛ — вариант В-ОЛЛ, который классифицируется в соответствии с генетическими изменениями и считается связанным с высоким риском.

Индукция

Многие режимы индукционной терапии входят в состав идущих в настоящее время клинических исследований. На этапе индукции используется комбинация препаратов. Все режимы включают в себя системную и (или) интратекальную терапию для профилактики нейрорлейкемии.

В ходе индукции будет проведен анализ крови ребенка на генетические мутации. Эта информация нужна для выбора оптимальной терапии консолидации.

Перечислим несколько мутаций при Rh-подобном В-ОЛЛ, на которые может быть направлена терапия индукции.

- *CRLF2*- с перестройками генов киназ класса *ABL*.
- *CRLF2*+
- *CRLF2*- с перестройками *JAK2*.

Консолидация

Если после терапии индукции обнаруживаются опухолевые клетки, говорят о МОБ-позитивности (МОБ+). В зависимости от обнаруженной Rh-подобной генетической мутации в дополнение к химиотерапии или в рамках клинического исследования ребенку могут быть назначены ингибиторы тирозинкиназ (ИТК), такие как дазатиниб или руксолитиниб.

Поддерживающая терапия

Если не остается минимальной остаточной болезни (МОБ-), происходит переход к поддерживающей терапии. Возможно также применение трансплантации стволовых клеток (ТСК). Проведение ТСК зависит от наличия подходящего донора и состояния здоровья ребенка к моменту потенциальной трансплантации.

Сохранение МОБ после индукции

После завершения этапа индукции оценивается ответ на лечение. Целью терапии является достижение полного ответа (ПО); если же он не достигнут, это означает, что злокачественное заболевание пока остается. Проводятся анализы для измерения минимальной остаточной болезни (МОБ). Если МОБ обнаруживается, это состояние называется МОБ-позитивностью (МОБ+). Иногда определенный низкий уровень МОБ считается допустимым (пороговый уровень), но это зависит от конкретной терапии. Врач объяснит вам ситуацию для случая вашего ребенка.

Лечение

В случае МОБ-позитивности используется лечение в рамках клинического исследования или более интенсивная терапия консолидации. Участие в клиническом исследовании предпочтительно. Если после консолидации достигнута МОБ-негативность (МОБ-), будет продолжена химиотерапия, за которой последует поддерживающая терапия или трансплантация стволовых клеток (ТСК).

Если МОБ-позитивность сохраняется после консолидации, есть несколько вариантов.

- Клиническое исследование (предпочтительно).
- Химиотерапия.
- Блинатумомаб.
- Тисагенлеклейсел.

После какого-либо из вариантов лечения, перечисленных здесь, может рассматриваться вариант с проведением ТСК на следующем этапе для тех, у кого удалось достичь МОБ-негативности. Если сохраняется МОБ-позитивность, может использоваться какая-либо терапия из приведенного списка. Возможность ТСК зависит от наличия подходящего донора и состояния здоровья ребенка к моменту потенциальной ТСК.

Советы родителям и лицам, ухаживающим за пациентами

- ✓ Делайте перерывы, не забывайте о физических упражнениях, ешьте, отдыхайте
- ✓ Не стесняйтесь просить помощи
- ✓ Позволяйте другим помогать вам
- ✓ Найдите себе круг поддержки
- ✓ Пользуйтесь его поддержкой
- ✓ Помогите ребенку или подростку найти его собственный круг поддержки

Наблюдение

В ходе поддерживающей терапии или после трансплантации стволовых клеток ребенка будут периодически обследовать на признаки возвращения болезни, то есть рецидива.

Первый рецидив

Первый рецидив — это возвращение онкологического заболевания после периода ремиссии. Лечение направлено на то, чтобы вновь достичь ремиссии (полного ответа). Это не всегда возможно. Варианты лечения зависят от того, сколько времени прошло от момента постановки первоначального диагноза до рецидива и от того, есть ли экстрамедуллярное поражение (опухолевое поражение вне костного мозга и крови).

Если лейкоз вернулся с поражением костного мозга, это называется изолированным костномозговым рецидивом. Если поражены области вне костного мозга, говорят об экстрамедуллярном рецидиве. Их сочетание называется комбинированным рецидивом. При экстрамедуллярном рецидиве возможно опухолевое поражение центральной нервной системы или яичек.

При изолированном экстрамедуллярном рецидиве требуется системная терапия для предотвращения рецидива в костном мозге. Аналогичным образом, при изолированном костномозговом рецидиве нужна интратекальная терапия для предотвращения опухолевого поражения центральной нервной системы.

Лечение при первом рецидиве В-ОЛЛ определяется предшествующей терапией и тем, сколько времени прошло от первоначальной постановки диагноза до рецидива. Большинство вариантов лечения ведет к ТСК. Возможности лечения при первом рецидиве перечислены в [справочной таблице 6](#).

Справочная таблица 6
Варианты лечения при раннем или позднем первом рецидиве В-ОЛЛ

Лечение	Консолидация						
	Оценка ответа до начала консолидации						
	<table border="1"> <tr> <td> При полном ответе и МОБ-негативности <ul style="list-style-type: none"> • Клиническое исследование (предпочтительно). • Блинатумомаб (при раннем первом рецидиве). • Химиотерапия </td> <td>→</td> <td> При раннем первом рецидиве — ТСК </td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Клиническое исследование (предпочтительно) или • Системная терапия </td> <td>→</td> <td> При позднем первом рецидиве <ul style="list-style-type: none"> • Поддерживающая химиотерапия или • Рассмотреть возможность ТСК </td> </tr> </table>	При полном ответе и МОБ-негативности <ul style="list-style-type: none"> • Клиническое исследование (предпочтительно). • Блинатумомаб (при раннем первом рецидиве). • Химиотерапия 	→	При раннем первом рецидиве — ТСК	<ul style="list-style-type: none"> • Клиническое исследование (предпочтительно) или • Системная терапия 	→	При позднем первом рецидиве <ul style="list-style-type: none"> • Поддерживающая химиотерапия или • Рассмотреть возможность ТСК
При полном ответе и МОБ-негативности <ul style="list-style-type: none"> • Клиническое исследование (предпочтительно). • Блинатумомаб (при раннем первом рецидиве). • Химиотерапия 	→	При раннем первом рецидиве — ТСК					
<ul style="list-style-type: none"> • Клиническое исследование (предпочтительно) или • Системная терапия 	→	При позднем первом рецидиве <ul style="list-style-type: none"> • Поддерживающая химиотерапия или • Рассмотреть возможность ТСК 					
	<table border="1"> <tr> <td> При полном ответе и МОБ-позитивности <ul style="list-style-type: none"> • Клиническое исследование (предпочтительно). • Химиотерапия. • Блинатумомаб. • Тисагенлеклейсел. • Инотузумаб (пока не одобрен FDA для применения у детей) </td> <td>→</td> <td>ТСК</td> </tr> </table>	При полном ответе и МОБ-позитивности <ul style="list-style-type: none"> • Клиническое исследование (предпочтительно). • Химиотерапия. • Блинатумомаб. • Тисагенлеклейсел. • Инотузумаб (пока не одобрен FDA для применения у детей) 	→	ТСК			
При полном ответе и МОБ-позитивности <ul style="list-style-type: none"> • Клиническое исследование (предпочтительно). • Химиотерапия. • Блинатумомаб. • Тисагенлеклейсел. • Инотузумаб (пока не одобрен FDA для применения у детей) 	→	ТСК					
	Если полный ответ не достигнут, см. варианты лечения для второго и последующих рецидивов или рефрактерного течения						

Ранний и поздний первый рецидив

Ранний рецидив определяется следующим образом.

- Менее чем через 36 месяцев (3 года) с момента постановки первоначального диагноза для изолированного или комбинированного костномозгового рецидива ИЛИ
- Менее чем через 18 месяцев с момента постановки первоначального диагноза для изолированного экстрамедуллярного рецидива.

Поздний рецидив определяется следующим образом.

- Через 36 месяцев (3 года) или более с момента постановки первоначального диагноза для изолированного или комбинированного костномозгового рецидива ИЛИ
- Через 18 месяцев или более с момента постановки первоначального диагноза для изолированного экстрамедуллярного рецидива.

Первый рецидив после ТСК

Есть несколько вариантов лечения после рецидива, который произошел после трансплантации стволовых клеток (ТСК).

- Клиническое исследование (предпочтительно).
- Химиотерапия.
- Блинатумомаб.
- Тисагенлеклейсел.
- Инотузумаб озогамидин (пока не одобрен FDA для применения у детей).

Перед началом консолидации будет оцениваться ответ на лечение.

- В случае достижения полного ответа возможно проведение второй ТСК.
- При любом ответе, кроме полного, для лечения может использоваться один из вышеперечисленных методов.

Лечение направлено на то, чтобы достичь МОБ-негативности перед ТСК. Однако в некоторых случаях можно рассмотреть возможность ТСК и у МОБ-положительных пациентов. Возможность ТСК зависит от наличия донора и общего состояния здоровья ребенка ко времени потенциальной ТСК.

Второй и последующий рецидивы или рефрактерное течение

Может произойти более одного рецидива. При каждом рецидиве лечение направлено на достижение полного ответа (полной ремиссии). Когда злокачественное заболевание возвращается с поражением только костного мозга, это называется изолированным костномозговым рецидивом. Если признаки опухолевого поражения обнаруживаются в центральной нервной системе или яичках, но не в костном мозге или крови, это называется изолированным экстрамедуллярным рецидивом. В этом случае системная терапия нужна для предотвращения рецидива с поражением костного мозга. Если лейкоз сохраняется и не отвечает на лечение, он называется рефрактерным. Лечение при неоднократных рецидивах или рефрактерном лечении болезни описано в [справочной таблице 7](#).

Есть несколько вариантов лечения.

- Клиническое исследование (предпочтительно).
- Химиотерапия.
- Блинатумомаб.
- Тисагенлеклейсел.
- Инотузумаб озогамин (пока не одобрен FDA для применения у детей).

До начала консолидации оценивается ответ на лечение.

- При полном ответе впоследствии проводится трансплантация стволовых клеток (ТСК).
- При любом ответе, кроме полного, возможна альтернативная терапия и (или) оптимальная сопроводительная и паллиативная терапия.

Справочная таблица 7

Неоднократные рецидивы или рефрактерное течение Rh-негативного или Rh-подобного В-ОЛЛ

	Лечение	Консолидация
Второй и последующий рецидивы, рефрактерное течение	<ul style="list-style-type: none"> • Клиническое исследование (предпочтительно). • Химиотерапия. • Блинатумомаб. • Тисагенлеклейсел. • Инотузумаб (пока не одобрен FDA для применения у детей) 	<p>Оценка ответа перед консолидацией</p> <ul style="list-style-type: none"> • В случае полного ответа — ТСК. • Любой ответ, кроме полного: альтернативная терапия и (или) оптимальная сопроводительная и паллиативная терапия

Краткое содержание раздела

- Как при Ph-негативном (Ph-), так и при Ph-подобном В-ОЛЛ отсутствует филадельфийская хромосома. Однако Ph-подобный В-ОЛЛ очень похож на Ph-позитивный (Ph+) В-ОЛЛ. Ph-негативный В-ОЛЛ — самый распространенный вариант В-ОЛЛ.
- В ходе индукции используется комбинация препаратов системной терапии. Предпочтительно участие в клиническом исследовании.
- Все схемы лечения включают в себя системную и (или) интратекальную терапию для профилактики нейрорлейкемии.
- Если после индукции обнаруживаются опухолевые клетки, говорят о МОБ-позитивности (МОБ+).
- Лечение при МОБ+ проводится в рамках клинического исследования (предпочтительно) или с использованием более интенсивной терапии консолидации.
- В ходе поддерживающей терапии или после трансплантации стволовых клеток ребенка будут периодически обследовать на признаки возвращения болезни, то есть рецидива.
- Первый рецидив — возвращение злокачественного заболевания после периода ремиссии. Лечение направлено на то, чтобы вновь достичь ремиссии. Предпочтительно участие в клиническом исследовании.
- Рецидивы могут быть неоднократными. При каждом рецидиве целью лечения также является достижение полного ответа (полной ремиссии).
- После достижения полного ответа в ходе лечения часто используется трансплантация стволовых клеток (ТСК). Однако возможность ее проведения зависит от наличия подходящего донора и состояния здоровья ребенка к моменту потенциальной ТСК.

Важное замечание о подростках

- ✓ Подростки более склонны пропускать приемы лекарственных препаратов. Помогите вашему подростку почувствовать, что он контролирует ситуацию; придумайте какой-нибудь порядок, который он сможет соблюдать.
- ✓ Поговорите со своим подростком о том, как повторно получать препараты по рецептам и как следить за тем, чтобы запас препаратов не заканчивался.

6

Ph-позитивный В-ОЛЛ

59	Лечение
61	Рецидив или рефрактерное течение
62	Краткое содержание раздела



При Ph-положительном (Ph+) В-ОЛЛ анализы показывают присутствие филадельфийской хромосомы. Она образуется, когда фрагмент хромосомы 9 и фрагмент хромосомы 22 отрываются и меняются местами друг с другом. В результате получается химерный ген, который называется *BCR-ABL1*. Для лечения обычно используются комбинации различных видов интенсивной системной терапии.

Лечение

Ph-положительный В-ОЛЛ встречается реже, чем другие варианты В-ОЛЛ. Лечение направлено на прекращение активности химерного белка. Хотя Ph-положительный В-ОЛЛ считается связанным с высоким риском, существуют эффективные лекарственные средства, такие как иматиниб — один из ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), действие которого направлено на белок *BCR-ABL*. Есть и другие ИТК, такие как дазатиниб, нилотиниб и понатиниб. Лечение обычно представляет собой интенсивную комбинацию препаратов системной терапии, то есть препаратов, воздействующих на весь организм.

Индукция

Есть два варианта терапии индукции.

- Клиническое исследование плюс ИТК (предпочтительно).
- Химиотерапия плюс ИТК.

Все режимы терапии включают в себя профилактику нейтропении с использованием системной и (или) интратекальной терапии.

Всем пациентам с ОЛЛ рекомендуется участие в клинических исследованиях.

По окончании индукции ребенок будет отнесен к той или иной группе риска.

- Стандартный риск означает, что достигнут полный ответ, хотя может оставаться небольшой уровень минимальной остаточной болезни (МОБ).
- Высокий риск означает, что полного ответа достичь не удалось и (или) выявляется более высокий уровень минимальной остаточной болезни.

Консолидация

Варианты терапии консолидации перечислены в справочной таблице 8.

- При стандартном риске в ходе консолидации используется продолжение химиотерапии с добавлением ИТК.
- При высоком риске варианты терапии консолидации включают в себя участие в клиническом исследовании (предпочтительно), продолжение химиотерапии с добавлением ИТК, блинатумомаб или тисагенлеклейсел.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия предотвращает возвращение или дальнейшее развитие ОЛЛ. Обычно она представляет собой продолжение предшествующего лечения, но, возможно, с использованием более низких доз препаратов. Возможно также применение трансплантации стволовых клеток (ТСК). Возможность ТСК зависит от наличия донора и состояния здоровья ребенка к моменту потенциальной ТСК.

- При стандартном риске на этапе поддерживающей терапии может использоваться дальнейшая химиотерапия с добавлением ИТК или же ТСК.
- При высоком риске в качестве поддерживающей терапии может использоваться ТСК с последующим применением ИТК.

Последующее наблюдение

В ходе наблюдения или после трансплантации стволовых клеток ребенка будут регулярно обследовать, чтобы не пропустить признаков рецидива.

Справочная таблица 8
Лечение в зависимости от группы риска: Rh-положительный В-ОЛЛ

	Консолидация	Поддерживающая терапия	
Стандартный риск <ul style="list-style-type: none"> Низкий уровень минимальной остаточной болезни (МОБ) 	Продолжать химиотерапию с ИТК	➔	Поддерживающая терапия с ИТК <hr/> Рассмотреть возможность ТСК
Высокий риск <ul style="list-style-type: none"> Любой ответ, кроме полного. В конце этапа индукции обнаруживается МОБ 	Клиническое исследование (предпочтительно) <hr/> Продолжать химиотерапию с ИТК <hr/> Блинатумомаб <hr/> Тисагенлеклейсел	➔	ТСК ➔ Рассмотреть возможность терапии ИТК после ТСК

Рецидив или рефрактерное течение

Рецидивом называется возвращение онкологического заболевания после периода ремиссии. Лечение направлено на то, чтобы вновь достичь ремиссии. Когда злокачественное заболевание возвращается с поражением только костного мозга, это называется изолированным костномозговым рецидивом. Если признаки опухолевого поражения выявлены вне костного мозга, это называется изолированным экстрамедуллярным рецидивом. Их сочетание называется комбинированным рецидивом. Экстрамедуллярный рецидив может произойти с поражением центральной нервной системы или яичек.

До начала лечения будет проведен анализ на мутации. Варианты лечения при рецидиве Rh-положительного В-ОЛЛ перечислены в [справочной таблице 9](#).

Есть несколько возможных вариантов лечения.

- Клиническое исследование (предпочтительно).
- Химиотерапия.
- Основная химиотерапия плюс ИТК.
- Некоторые режимы терапии для Rh-негативного В-ОЛЛ с добавлением ИТК могут рассматриваться при Rh-положительном ОЛЛ.
- Возможно применение дазатиниба или иманиниба.
- Блинатумомаб.
- Тисагенлеклейсел.
- Инотузумаб озогамидин (пока не одобрен FDA для применения у детей).

Справочная таблица 9
Рецидив или рефрактерное течение: Rh-положительный В-ОЛЛ

	Лечение	Консолидация
Второй и последующий рецидивы или рефрактерное течение	<ul style="list-style-type: none"> • Клиническое исследование (предпочтительно). • Химиотерапия. • Основная химиотерапия плюс ИТК • Некоторые режимы для Rh-негативного В-ОЛЛ с добавлением ИТК могут рассматриваться при Rh-положительном ОЛЛ. • Возможно, дазатиниб или иматиниб. • Блинатумомаб. • Тисагенлеклейсел. • Инотузумаб (пока не одобрен FDA для применения у детей) 	<p>Оценка ответа перед консолидацией</p> <ul style="list-style-type: none"> • В случае полного ответа — ТСК. • Любой ответ, кроме полного: альтернативная терапия и (или) оптимальная сопроводительная и паллиативная терапия

Большинство стратегий лечения ведут к трансплантации стволовых клеток (ТСК). Целью является достижение МОБ-негативной ремиссии перед ТСК. При любом ответе, кроме полного, варианты дальнейшего лечения включают в себя альтернативную терапию и (или) оптимальную сопроводительную и паллиативную терапию. В некоторых случаях вариант с проведением ТСК может рассматриваться и у МОБ-положительных пациентов. Возможность ТСК зависит от наличия донора и от состояния здоровья ребенка к моменту потенциальной трансплантации.

Второй и последующие рецидивы

В-ОЛЛ может рецидивировать неоднократно. При каждом рецидиве лечение направлено на достижение полного ответа (полной ремиссии). Это не всегда возможно.

Рефрактерное течение

Если лейкоз сохраняется и не отвечает на лечение, говорят о рефрактерном или резистентном течении заболевания. Иногда резистентность наблюдается с самого начала терапии, иногда развивается в ходе лечения. Рефрактерное течение болезни — очень серьезная ситуация. Следует поговорить с врачом о прогнозе заболевания. Варианты лечения при рефрактерном течении лейкоза такие же, как при рецидиве.

Краткое содержание раздела

- ▶ При Ph-положительном (Ph+) В-ОЛЛ анализы показывают присутствие филадельфийской хромосомы.
- ▶ Лечение направлено на достижение полного ответа и на предотвращение распространения болезни на области вне кроветворной системы.
- ▶ Лечение обычно представляет собой интенсивную комбинацию препаратов системной терапии. Все режимы терапии включают в себя профилактику нейрорлейкемии с применением системной и (или) интратекальной терапии.
- ▶ Рецидивом называют возвращение злокачественного заболевания после периода ремиссии. Лечение направлено на то, чтобы вновь достичь ремиссии (полного ответа).
- ▶ При неоднократных рецидивах или рефрактерном течении заболевания лечение направлено на достижение МОБ-негативной ремиссии перед трансплантацией стволовых клеток (ТСК). Проведение ТСК возможно не во всех случаях.
- ▶ Возможность ТСК зависит от наличия подходящего донора и от состояния здоровья ребенка к моменту потенциальной ТСК.

7

T-ОЛЛ

- 64 Лечение
- 65 Рецидив
- 66 Рефрактерное течение
- 66 Краткое содержание раздела



К Т-ОЛЛ относится группа злокачественных заболеваний, возникающих в Т-лимфоцитах. Т-ОЛЛ встречается реже, чем В-ОЛЛ. Среди вариантов лечения — участие в клиническом исследовании или химиотерапия.

Лечение

Рекомендуется по возможности лечить Т-ОЛЛ в рамках клинического исследования.

Индукция

Есть два варианта терапии индукции.

- Клиническое исследование (предпочтительно).
- Химиотерапия.

Все режимы терапии включают в себя профилактику нейрорлейкемии с использованием системной и (или) интратекальной терапии. Ответ на лечение оценивается по завершении индукции. Проводятся анализы на минимальную остаточную болезнь (МОБ).

Консолидация

Консолидация представляет собой продолжение химиотерапии. После консолидации оценивается ответ на лечение. В случае сохранения МОБ ребенок будет отнесен к группе очень высокого риска. Определения групп риска даны в [справочной таблице 10](#).

Длительная поддерживающая терапия

Цель длительной поддерживающей терапии — предотвратить возвращение (рецидив) лейкоза или его распространение на центральную нервную систему (ЦНС) или яички, а также снизить уровень минимальной остаточной болезни (МОБ). После этой терапии возможна трансплантация стволовых клеток. Однако возможность ТСК зависит от наличия донора и состояния здоровья ребенка к моменту потенциальной ТСК. Варианты поддерживающей терапии приведены в [справочной таблице 11](#).

Справочная таблица 10
Группы риска после индукции при Т-ОЛЛ

Очень высокий риск	• МОБ после консолидации превышает 0,1%
Высокий риск	• Нет характеристик, связанных со стандартным или очень высоким риском
Стандартный риск	• На 29-й день МОБ ниже 0,01%, не обнаруживаются опухолевых клеток в центральной нервной системе или яичках, при этом не было предварительного курса стероидных гормонов

Период наблюдения

После достижения полного ответа или после трансплантации костного мозга ребенка будут регулярно обследовать для обнаружения признаков рецидива — возвращения заболевания.

Рецидив

Т-ОЛЛ часто рецидивирует в первые два года после постановки диагноза.

Первый рецидив

Когда злокачественное заболевание возвращается после периода ремиссии, это называется рецидивом. Если при этом происходит поражение только костного мозга, это называется изолированным костномозговым рецидивом. Если признаки опухолевого поражения выявлены в яичках или центральной нервной системе, это изолированный экстрамедуллярный рецидив. Их сочетание называется комбинированным рецидивом. При изолированном экстрамедуллярном рецидиве нужна системная терапия, чтобы предотвратить поражение костного мозга.

Варианты лечения при первом рецидиве

- Клиническое исследование (предпочтительно).
- Химиотерапия.
- ИТК при транслокации класса *ABL*.

Скорее всего, в ходе терапии будет использована комбинация различных препаратов. Если с момента постановки первоначального диагноза до рецидива прошло более трех лет, врач, возможно, предложит лечение с тем же самым режимом индукции.

Полный ответ

Если лечение приводит к полному ответу (полной ремиссии), это лечение будет продолжено. На следующем этапе проводится трансплантация стволовых клеток (ТСК).

Любой ответ, кроме полного

Лейкоз может рецидивировать неоднократно. При каждом рецидиве лечение направлено на достижение полного ответа (полной ремиссии).

Второй и последующий рецидивы

Лейкоз может рецидивировать неоднократно. При каждом рецидиве лечение направлено на достижение полного ответа (полной ремиссии).

Есть разные варианты лечения.

- Клиническое исследование (предпочтительно).
- Химиотерапия.

Справочная таблица 11 Поддерживающая терапия при Т-ОЛЛ после консолидации

Очень высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> • Клиническое исследование (предпочтительно). • Дальнейшая химиотерапия. • Альтернативная терапия 	➔ Рассмотреть возможность ТСК
Стандартный или высокий риск	Дальнейшая химиотерапия	

До начала консолидации оценивается ответ на лечение.

- В случае полного ответа последует трансплантация стволовых клеток (ТСК).
- В случае любого ответа, кроме полного, может использоваться альтернативная терапия и (или) оптимальная сопроводительная или паллиативная терапия.

Цель лечения — достичь МОБ-негативности перед ТСК. Однако в некоторых случаях возможность ТСК может рассматриваться и у МОБ-позитивных пациентов.

Рефрактерное течение

Если лейкоз сохраняется и не отвечает на лечение, говорят о рефрактерном или резистентном течении заболевания. Иногда резистентность наблюдается с самого начала терапии, иногда развивается в ходе лечения. Рефрактерное течение болезни — очень серьезная ситуация. Следует поговорить с врачом о прогнозе заболевания. Варианты лечения при рефрактерном течении лейкоза могут быть такими же, как при рецидиве.

Краткое содержание раздела

- Т-ОЛЛ объединяет группу злокачественных заболеваний, которые возникают в Т-лимфоцитах. Т-ОЛЛ встречается реже, чем В-ОЛЛ.
- Рекомендуется по возможности лечить Т-ОЛЛ в рамках клинического исследования. Возможно также применение химиотерапии. Все режимы включают в себя профилактику нейрорлейкемии с использованием системной и (или) интратекальной терапии.
- Цель лечения — достижение полного ответа (полной ремиссии).
- После достижения полной ремиссии или после трансплантации стволовых клеток ребенка будут регулярно обследовать для обнаружения признаков рецидива — возвращения лейкоза.
- При рецидиве возможно лечение в рамках клинического исследования (предпочтительно) или химиотерапия. Цель лечения — вновь достичь полной ремиссии. После ее достижения может проводиться ТСК. Возможность ТСК зависит от наличия донора и состояния здоровья ребенка к моменту потенциальной ТСК.
- Лейкоз может быть резистентным к лечению с самого начала или стать таковым в ходе терапии. В этих случаях говорят о рефрактерном течении болезни.

8

Младенческий ОЛЛ

- 68 Индукция Interfant
- 68 Консолидация
- 69 Поддерживающая терапия
- 69 Наблюдение
- 69 Краткое содержание раздела



Лечение ОЛЛ у младенцев (к ним относятся дети в возрасте до 12 месяцев) отличается от лечения в других возрастных группах.

Индукция Interfant

Режимы терапии Interfant — это режимы, используемые при лечении младенцев. Для получения индукции Interfant не обязательно быть включенным в клиническое исследование. Однако участие в нем может оказаться оптимальным для вашего ребенка.

Есть два варианта лечения.

- Клиническое исследование (предпочтительно).
- Индукция Interfant.

В состав терапии индукции Interfant входит несколько лекарств, среди которых могут быть преднизон, дексаметазон, винкристин, цитарабин, даунорубин, пэгаспаргаза или метотрексат. Могут использоваться и другие препараты системной терапии. Все режимы

включают в себя профилактику нейролейкемии, для чего используется системная и (или) интратекальная терапия. Системная терапия воздействует на весь организм. Для интратекальной терапии применяется введение препаратов в спинномозговую жидкость.

Консолидация

После постановки диагноза ребенку будут проводиться исследования костного мозга на генетические изменения и на минимальную остаточную болезнь. Консолидация зависит от статуса гена *KMT2A* (11q23): есть ли его перестройки. При наличии перестройки *KMT2A* возможны две группы риска: высокого или промежуточного. См. [справочную таблицу 12](#).

Перестройка *KMT2A*

При наличии перестройки *KMT2A* консолидация будет представлять собой интенсивную химиотерапию Interfant. После консолидации может снова оцениваться ответ на лечение.

Есть разные варианты последующего лечения

Справочная таблица 12 Характеристики групп риска (младенческий лейкоз)

Высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> • Перестройка <i>KMT2A</i> и • Возраст менее 3 месяцев и любой уровень лейкоцитов, или возраст менее 6 месяцев и уровень лейкоцитов 300 000 или выше; или • Остается МОБ-позитивность после интенсивной терапии консолидации (любой возраст и уровень лейкоцитов)
Промежуточный риск	<ul style="list-style-type: none"> • Перестройка <i>KMT2A</i>, но не группа высокого риска
Стандартный риск	<ul style="list-style-type: none"> • Без перестройки <i>KMT2A</i>

- При высоком риске может рассматриваться трансплантация стволовых клеток (ТСК) или поддерживающая химиотерапия.
- При промежуточном риске выбор делается в пользу поддерживающей химиотерапии.

Без перестройки *KMT2A*

Есть несколько вариантов терапии консолидации.

- Клиническое исследование.
- Химиотерапия в зависимости от группы риска, аналогичная терапии для других детей (не младенцев) с Ph-негативным В-ОЛЛ.
- Консолидация Interfant.

Консолидация Interfant включает в себя несколько лекарств.

В рамках клинического исследования или химиотерапии тоже, скорее всего, будет применяться несколько лекарств. Цель терапии консолидации состоит в снижении минимальной остаточной болезни (МОБ).

- При МОБ-негативности на следующем этапе используется поддерживающая терапия.
- При МОБ-позитивности лечение продолжается с целью уменьшения МОБ. Возможно применение трансплантации стволовых клеток (ТСК).

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия применяется для предотвращения рецидива или распространения ОЛЛ. Обычно это продолжение ранее проводимого лечения, но, возможно, с использованием более низких доз препаратов.

Наблюдение

В ходе поддерживающей терапии или после трансплантации стволовых клеток ребенок будет регулярно обследоваться в поисках признаков возвращения болезни, то есть рецидива. Если лейкоз вернется, будет использоваться лечение, описанное в разделах для первого рецидива В-ОЛЛ или Т-ОЛЛ.

Краткое содержание раздела

- К младенцам относятся дети в возрасте до 12 месяцев.
- Для младенцев есть особые режимы терапии.
- Возможные варианты лечения — участие в клиническом исследовании, химиотерапия с использованием комбинации препаратов и, возможно, трансплантация стволовых клеток (ТСК).
- Все режимы терапии включают в себя профилактику нейрорлейкемии с использованием системной и (или) интратекальной терапии.
- Терапия консолидации зависит от статуса гена *KMT2A* (11q23).
- Поддерживающая терапия применяется для предотвращения рецидива или распространения ОЛЛ.
- В ходе поддерживающей терапии или после трансплантации костного мозга ребенок будет регулярно обследоваться в поисках признаков возвращения болезни, то есть рецидива.

9

Принятие решений по поводу лечения

-
- 71 Выбор за вами

 - 71 Какие вопросы задать врачам

 - 80 Интернет-ресурсы



Важно, чтобы вы были уверены в своем выборе лечения. Прежде всего необходимо открыто и честно обсудить решение со своим ребенком и его врачом.

Выбор за вами

В процессе совместного принятия решения вы обмениваетесь информацией с врачами, обсуждаете возможные варианты и приходите к общему мнению относительно плана лечения. Первый шаг при выборе плана лечения — открытый и честный разговор с врачом.

Решения о выборе лечения очень индивидуальны. То, что важно для вас, может не иметь особого значения для других людей.

Назовем некоторые факторы, которые могут сыграть ту или иную роль в ходе принятия решения.

- Ваши личные пожелания по поводу лечения и их отличия от того, чего хотят другие.
- Ваши религиозные и духовные ценности.
- Ваше отношение к определенным видам лечения, таким как операция или химиотерапия.
- Ваше отношение к возможным болевым ощущениям и побочным эффектам, таким как тошнота и рвота.
- Стоимость лечения, необходимость ездить в клинику и пропускать учебу или работу.
- Качество и продолжительность жизни.
- То, насколько вы активны и какая именно активность важна для вас.

Подумайте, что именно вы хотели бы получить в результате лечения. Откровенно обсудите риски и преимущества определенных видов лечения и процедур. Взвесьте разные варианты. Поделитесь с врачом тем, что вас беспокоит. Если вы постараетесь выстроить с врачом доверительные отношения, вы будете увереннее себя чувствовать, взвешивая разные варианты и принимая решения.

Второе мнение

При онкологическом заболевании многие хотят начать лечение как можно скорее. Это естественно. Однако, хотя рак нельзя игнорировать, все же обычно есть время для того, чтобы другой врач посмотрел на результаты исследований и предложил план лечения. Такая процедура называется получением второго мнения, и это нормальная часть лечения при онкологических заболеваниях. Даже врачи обращаются за вторым мнением!

Ниже указано, что можно сделать для подготовки.

- Спросите свою страховую компанию, каковы ее правила, касающиеся получения второго мнения. Возможно, за посещения врачей, не входящие в ваш план медицинского страхования, придется платить из своего кармана.
- Запланируйте изготовление копий всех своих медицинских документов, чтобы послать их врачу, которого вы собираетесь посетить для получения второго мнения.

Группы поддержки

Многие люди с онкологическими диагнозами отмечают, что им помогли группы поддержки. В эти группы часто входят люди, находящиеся на различных этапах лечения. Кому-то недавно поставили диагноз, а кто-то, может быть, уже завершил лечение. Если в вашей клинике или в вашем регионе нет групп поддержки для онкопациентов, попробуйте посетить интернет-сайты, перечисленные в этой брошюре.

Какие вопросы задать врачам

На следующих страницах перечислены вопросы, которые вы можете задать врачам. Вы можете использовать какие-то из этих вопросов или обращаться с собственными. Нужно четко понимать, чего вы ожидаете от лечения, и выяснить, чего на деле можно ожидать.

Вопросы о диагностике и исследованиях

1. Какой вариант детского ОЛЛ у моего ребенка? Что это означает с точки зрения прогноза и вариантов лечения?
2. Какие исследования необходимы? Какие другие исследования вы рекомендуете?
3. Как скоро мы узнаем результаты и кто нам их прокомментирует?
4. Где будут проводиться исследования? Сколько времени они займут?
5. Есть ли рядом больница или онкологический центр, специализирующийся именно на этом злокачественном заболевании и на этом его варианте?
6. Что вы сделаете для того, чтобы ребенок чувствовал себя комфортно во время исследования? Стоит ли мне присутствовать в том же помещении?
7. Как готовиться к исследованию? Как оно будет проводиться? Как мне рассказать ребенку о том, чего ему следует ожидать?
8. Выдадите ли вы нам копию патоморфологического заключения и другие результаты исследований?
9. Кто поговорит с нами о следующих шагах? Когда?
10. Начнется ли лечение еще до получения результатов исследований?
11. Сколько исследований костного мозга понадобится? Когда они проводятся?
12. Можете ли вы рекомендовать какие-нибудь ресурсы, которые помогут мне объяснить ребенку, что происходит?

Вопросы о вариантах лечения

1. Что произойдет, если мы ничего не будем делать?
2. Как варианты лечения зависят от возраста ребенка, уровня лейкоцитов, общего состояния здоровья и других факторов?
3. Как лечение может повлиять на способность моего ребенка иметь собственных детей? Стоит ли нам до начала лечения обратиться к врачу-репродуктологу?
4. Показана ли моему ребенку трансплантация кроветворных стволовых клеток?
5. Показано ли моему ребенку участие в клиническом исследовании?
6. Какой вариант лечения наиболее эффективен для варианта ОЛЛ, обнаруженного у моего ребенка, с учетом его возраста и других факторов риска?
7. Есть ли варианты лечения, которые могут привести к излечению или долговременному контролю над болезнью? Есть ли варианты, которые дают больше шансов, чем другие? Требуют меньше времени? Меньше финансовых затрат?
8. Как вы поймете, работает ли лечение? Как мы это поймем?
9. Какие есть варианты, если это лечение перестанет работать?
10. Есть ли у этого лечения опасные для жизни побочные эффекты? Как за ними будут наблюдать?
11. Чего нам ожидать от этого лечения? Сколько времени оно продлится?
12. Можем ли мы в любой момент прекратить лечение? Что тогда произойдет? Как мы поймем, что ребенку уже не нужны переливания крови или антибиотики?

Вопросы о лечении

1. Какие есть варианты лечения? Каковы их преимущества и риски?
2. Какое именно лечение вы рекомендуете и почему?
3. Сколько у нас будет времени на принятие решения?
4. Нужно ли нам будет ездить в больницу или еще куда-то на лечение? Как часто? Надолго ли? Придется ли нам ночевать в больнице или планировать поездки?
5. Можем ли мы выбирать момент начала лечения? Можем ли мы выбирать дни и часы, когда оно будет проводиться?
6. Насколько болезненно это лечение? Что вы будете делать для того, чтобы мой ребенок чувствовал себя комфортно?
7. Сколько будет стоить это лечение? Какие расходы покрывает моя страховка? Есть ли какие-нибудь программы помощи в оплате лечения?
8. Какое лечение нам нужно будет проводить дома? Как мы можем подготовить дом, чтобы условия в нем были безопасными для ребенка или для других членов семьи?
9. Что мы можем сделать для предотвращения или облегчения побочных эффектов? Что для этого будете делать вы?
10. Какое лечение может дать моему ребенку максимально высокое качество жизни? Какое лечение может продлить жизнь? Насколько?
11. Придется ли моему ребенку пропускать школьные занятия? Сможет ли он играть с друзьями?
12. Чего следует избегать во время лечения, а что требует осторожности?

Вопросы про опыт врачей

1. Какой у вас есть опыт лечения этого варианта детского ОЛЛ?
2. Какой опыт есть у членов вашей команды?
3. Вы специалист только по лечению детского ОЛЛ? Какие еще заболевания вы лечите?
4. Мне бы хотелось получить второе мнение. Можете ли вы кого-нибудь рекомендовать?
5. Мне бы хотелось, чтобы образцы крови моего ребенка посмотрел другой патоморфолог или гемопатолог. Можете ли вы кого-нибудь рекомендовать?
6. Сколько пациентов, похожих на моего ребенка (того же возраста, пола, расы), вы уже лечили?
7. Будете ли вы консультироваться с другими специалистами по детскому ОЛЛ по поводу лечения моего ребенка? С кем именно?
8. Сколько процедур, подобных предлагаемой вами сейчас, вы уже проводили?
9. Является ли это лечение существенной частью вашей практики?
10. У скольких из ваших пациентов были осложнения? Какие именно?

Вопросы о клинических исследованиях

1. Какие клинические исследования сейчас есть? Может ли мой ребенок стать участником какого-либо из них? Почему?
2. Какие методы лечения используются в этом клиническом исследовании?
3. Каков механизм действия этого лечения?
4. Использовалось ли это лечение когда-либо раньше? Использовалось ли оно при других злокачественных заболеваниях?
5. Каковы риски и преимущества этого лечения?
6. Каких побочных эффектов нам ожидать? Как они будут контролироваться?
7. Сколько времени мой ребенок будет участвовать в клиническом исследовании?
8. Сможет ли мой ребенок получить другое лечение, если это окажется неэффективным?
9. Как мы поймем, что лечение работает?
10. Нужно ли мне будет платить за участие в клиническом исследовании? Если да, то сколько?

Вопросы о трансплантации стволовых клеток

1. Как происходит поиск донора?
2. Сколько времени нам придется ждать трансплантации стволовых клеток (ТСК)?
3. Что нам нужно сделать для подготовки к ней?
4. Что вы будете делать для подготовки к ней?
5. Какие есть риски для моего ребенка и (или) для донора?
6. Как в случае моего ребенка трансплантация повлияет на прогноз?
7. Как трансплантация повлияет на качество и продолжительность жизни моего ребенка?
8. Чего нам ожидать?
9. Предположительно сколько времени мой ребенок проведет в больнице?
10. Как мой ребенок будет чувствовать себя до, во время и после трансплантации?
11. Сколько ТСК было уже проведено в этом центре для детей с этим вариантом ОЛЛ?
12. Может ли так случиться, что моему ребенку проведут более одной ТСК?
13. Какие побочные эффекты возможны после ТСК?
14. Входит ли лучевая терапия в программу ТСК для моего ребенка?

Вопросы о побочных эффектах

1. Каковы побочные эффекты лечения?
2. Сколько времени они будут продолжаться? Есть ли побочные эффекты, которые со временем будут становиться легче или тяжелее?
3. Какие побочные эффекты мы должны отслеживать? Какие из них ожидаемые? Какие могут угрожать жизни?
4. Когда нужно обратиться к врачу? Можно ли послать ему текстовое сообщение?
5. Какие препараты могут предотвратить или облегчить побочные эффекты у моего ребенка?
6. Что мы можем сделать, чтобы облегчить боль и другие побочные эффекты?
7. Будет ли лечение прекращено или изменено, если возникнут побочные эффекты? За какими явлениями вы будете следить?
8. Что мы можем сделать, чтобы облегчить или предотвратить побочные эффекты? Что вы сделаете для этого?
9. Какие побочные эффекты являются пожизненными и необратимыми даже после завершения лечения?
10. Какие препараты могут сделать побочные эффекты лечения более тяжелыми?

Вопросы о жизни после болезни и отдаленных побочных эффектах

1. Что произойдет после лечения?
2. Насколько велик риск рецидива ОЛЛ или возникновения другого злокачественного заболевания?
3. Каких специалистов мы должны посещать на этапе наблюдения? Как часто?
4. Нужно ли сводить ребенка к стоматологу? К офтальмологу?
5. Какие исследования должен проходить мой ребенок для контроля за состоянием здоровья?
6. Каковы отдаленные эффекты этого лечения? Как они будут отслеживаться? На что мы должны обратить внимание?
7. Что делать, если у ребенка возникли проблемы с учебой или работой? Или если ему трудно сосредоточиться?
8. Мы ищем группу поддержки среди закончивших лечение. Какие группы или другие ресурсы вы можете рекомендовать?

Интернет-ресурсы

Фонд Alex's Lemonade Stand

alexlemonade.org

Американская ассоциация клинической биохимии

American Association for Clinical Chemistry

labtestsonline.org

Американское онкологическое общество

American Cancer Society

cancer.org/cancer/leukemia-in-children

Американское гематологическое общество

American Society of Hematology

hematology.org/education/patients

Программа Be The Match®

bethematch.org

Информационная сеть по вопросам трансплантации клеток крови и костного мозга Blood & Marrow Transplant Information Network

bmtinfonet.org

Организация помощи онкопациентам

CancerCare

cancercare.org

Исследования в области лечения детского рака — CancerFree Kids

cancerfreekids.org

Информационный ресурс Chemocare для лиц, проходящих химиотерапию

chemocare.com

Национальная детская больница, США

Children's National®

childrensnational.org

Группа детской онкологии

Children's Oncology Group

survivorshipguidelines.org

Информация о здоровье детей — KidsHealth®

kidshealth.org

Информационный ресурс MedlinePlus

medlineplus.gov

Национальная ассоциация трансплантации костного мозга

National Bone Marrow Transplant Link

nbmtlink.org

Национальный институт онкологии

National Cancer Institute

cancer.gov/types/leukemia

cancer.gov/publications/patient-education/children-with-cancer.pdf

Национальная коалиция защиты прав онкопациентов

National Coalition for Cancer Survivorship

canceradvocacy.org/toolbox/

Национальная организация хосписной и паллиативной помощи

National Hospice and Palliative Care Organization

nhpco.org/patients-and-caregivers

Информационный ресурс OncoLink

oncolink.org

Фонд детского рака долины Лихай

Pediatric Cancer Foundation of the Lehigh Valley

pcflv.org

Североамериканское радиологическое общество

Radiological Society of North America

radiologyinfo.org

Организация помощи онкобольным подросткам и молодым взрослым Stupid Cancer

stupidcancer.org

Общество поддержки пациентов с лейкозами и лимфомами

The Leukemia & Lymphoma Society

lls.org/leukemia/acute-lymphoblastic-leukemia/childhood-all

Министерство здравоохранения и социальных служб США

U.S. Department of Health & Human Services

bloodstemcell.hrsa.gov



Словарь терминов

В-лимфоциты, Т-лимфоциты

Типы лимфоцитов.

BCR-ABL1 (белок)

Аномальный белок, производимый на основе химерного гена *BCR-ABL1* и вызывающий образование избыточного количества аномальных лейкоцитов.

Абсолютное число нейтрофилов (АЧН)

Показатель, характеризующий способность организма бороться с инфекциями, особенно бактериальными.

Аллогенный

С использованием клеток донора — родственного или неродственного.

Антитела

Белки, вырабатываемые плазматическими клетками (одним из видов лейкоцитов).

Аспирационная биопсия костного мозга

Процедура взятия образца жидкой части костного мозга для исследований во время болезни.

Аутологичный

С использованием собственных стволовых клеток.

Биопсия

Процедура взятия образца ткани.

Бласты

Незрелые клетки крови. Бласты при ОЛЛ называются лимфобластами.

Вариант

Разновидность злокачественного заболевания, выделяемая на основе определенных характеристик клеток.

Внутривенный

Вводимый в вену через вставленную в нее иглу или трубочку.

Гематолог

Врач — специалист по заболеваниям крови.

Гемопатолог

Врач, который изучает заболевания крови путем анализа клеток под микроскопом.

Гены

Закодированные инструкции в клетках, определяющие образование новых клеток и контроль за их функционированием.

Гипердиплоидия

Присутствие от 51 до 67 хромосом в лейкозных клетках.

Гиподиплоидия

Присутствие менее 44 хромосом в лейкозных клетках.

Дезоксирибонуклеиновая кислота

Молекула в живых клетках, которая имеет вид длинной цепи, содержащей генетическую информацию.

Детский возраст

Возраст 18 лет или младше в момент постановки первоначального диагноза.

Донор

Человек, дающий свои органы, ткани или клетки для лечения другого человека.

Естественные киллеры (НК)

Один из видов лимфоцитов.

Иммунная система

Естественная защита организма от инфекций и других заболеваний.

Иммунотерапия

Лечение с использованием лекарств, которые помогают организму находить и уничтожать опухолевые клетки.

Индукция

Первый этап лечения ОЛЛ.

Индукция Interfant

Вид противоопухолевого лечения, применяемый у младенцев (детей до 12 месяцев).

Интервенционный радиолог

Врач — специалист по визуализирующим исследованиям и минимально инвазивным диагностическим и лечебным технологиям, использующим вмешательства под визуальным контролем.

Инфекция

Заболевание, вызванное микроорганизмами.

Инфузия

Метод контролируемого введения препаратов химиотерапии в вену.

Клиническое исследование

Исследование безопасности и эффективности методов лечения и диагностики для людей.

Компьютерная томография (КТ)

Исследование, при котором получают изображения внутренних структур тела, направляя на него рентгеновские лучи под разными углами.

Консолидация

Второй этап лечения ОЛЛ.

Контраст

Особое вещество, которое вводится в организм, чтобы в ходе лучевой диагностики можно было получить более четкие изображения.

Костный мозг

Мягкая губчатая ткань, расположенная внутри большинства костей. В костном мозге вырабатываются клетки крови.

Кроветворные стволовые клетки

Незрелые клетки, из которых формируются все виды клеток крови. Также носят название гемопоэтических стволовых клеток.

Лейкаферез

Процедура выделения лейкоцитов из крови.

Лейкоз

Заболевание, при котором образуется избыточное количество белых клеток крови — лейкоцитов.

Лейкоциты

Один из видов клеток крови — так называемые белые клетки крови, или белые кровяные тельца. Лейкоциты помогают организму бороться с инфекциями.

Лимфобласты

Незрелые лимфоциты. При ОЛЛ их также называют бластами.

Лимфоидный

Относящийся к лимфоцитам — одному из видов лейкоцитов.

Лимфоузлы

Небольшие структуры бобовидной формы, участвующие в борьбе с заболеваниями.

Лимфоциты

Один из видов лейкоцитов, являющийся частью иммунной системы.

Лучевая терапия (ЛТ)

Лечение с использованием пучков лучей высокой энергии.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Исследование, при котором изображения внутренних структур тела формируются при помощи радиоволн и мощных магнитов.

Медуллярный

Здесь — относящийся к костному мозгу.

Миелоидный

Относящийся к гранулоцитам — одному из видов лейкоцитов.

Миелосупрессия

Состояние сниженной активности костного мозга, которое приводит к снижению количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов.

Минимальная остаточная болезнь

Опухолевые клетки, оставшиеся в организме после лечения.

Младенец

Ребенок, которому меньше 12 месяцев.

Мутация

Аномальное изменение.

Наблюдение

Обследования на возможные признаки возвращения злокачественного заболевания, проводимые уже после завершения лечения.

Наследственный

Передающийся от родителя к ребенку через закодированную информацию в клетках (гены).

Онколог

Врач — специалист по лечению злокачественных заболеваний.

Онкомаркер

Вещество, которое обнаруживается в тканях или жидкостях организма и может быть признаком злокачественного заболевания.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)

Быстро развивающееся злокачественное заболевание, при котором образуется избыточное количество незрелых лейкоцитов — лимфобластов.

Паллиативная терапия

Терапия, направленная на облегчение симптомов, а не на борьбу с самим злокачественным заболеванием. Также говорят о симптоматической терапии.

Патоморфолог

Врач, который изучает клетки и ткани для постановки диагноза.

Периферическая кровь

Кровь, циркулирующая по сосудам тела.

Печеночные пробы

Лабораторные анализы для измерения уровней веществ, вырабатываемых или перерабатываемых печенью.

Подростки и молодые взрослые

Пациенты, которые в момент первоначальной постановки онкологического диагноза находятся в возрасте от 15 до 39 лет.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

Исследование с применением радиоактивного препарата, позволяющее выявить форму и функциональную активность структур внутри организма.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Лабораторный процесс, в ходе которого получают многочисленные копии фрагмента ДНК.

Прогноз

Оценка вероятного течения и исхода заболевания.

Прогрессирование

Рост или распространение злокачественной опухоли после обследования или лечения.

Радиолог

Врач — специалист в области лучевой диагностики.

Режим

План терапии, в который включена конкретная информация о дозах лекарств, времени их применения и продолжительности лечения.

Резистентность

Отсутствие ответа на лекарственную терапию при злокачественном заболевании.

Ремиссия

Полное или практически полное исчезновение признаков болезни.

Рефрактерное

Злокачественное заболевание, при котором лечение не приводит к улучшению.

Рецидив

Возвращение или ухудшение течения злокачественного заболевания после периода улучшения.

Симптоматическая терапия

Лечение, направленное на облегчение симптомов, а не на борьбу с самим злокачественным заболеванием. Также говорят о паллиативной терапии.

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

Это состояние развивается, когда продукты распада погибших опухолевых клеток недостаточно быстро выводятся из организма.

Синдромы предрасположенности

Некоторые генетические изменения (мутации), которые могут повысить риск развития злокачественных заболеваний.

Системная терапия

Лечение, воздействующее на весь организм в целом.

Стероидные гормоны

Лекарственные средства, используемые, чтобы справиться с воспалением (покраснением, отеком) и болью, но также и чтобы уничтожить опухолевые клетки.

Таргетная терапия

Лекарственная терапия, которая направляется на конкретные опухолевые клетки и атакует их.

Транслокация

Ситуация, когда части двух хромосом (длинных нитей, содержащих закодированные инструкции, которые определяют жизнь клеток) отрываются и меняются местами.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

Лечение, в ходе которого поврежденные или пораженные болезнью клетки костного мозга замещаются здоровыми кроветворными клетками. Также называется трансплантацией стволовых клеток (ТСК).

Трансплантация стволовых клеток (ТСК)

Противоопухолевое лечение, при котором клетки костного мозга уничтожаются и заменяются здоровыми кроветворными стволовыми клетками. Также говорят о трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или трансплантации костного мозга (ТКМ).

Трепанобиопсия костного мозга

Процедура взятия плотного образца кости и костного мозга для исследований во время болезни.

Тромбоциты

Клетки крови, которые нужны для контроля над кровотечениями. Также называются кровяными пластинками.

Ультразвуковое исследование мошонки

Использование ультразвуковых волн для получения изображений мошонки — кожного мешочка у основания полового члена, в котором содержатся яички.

Фармакогеномика

Наука, изучающая влияние генов на ответ организма на лекарственную терапию.

Физикальное обследование

Осмотр тела врачом для выявления признаков заболевания.

Филадельфийская хромосома (Ph)

Аномальная укороченная хромосома 22, которая возникает, когда фрагменты хромосом 9 и 22 меняются местами. В результате образуется химерный ген *BCR-ABL1*.

Химиотерапевт

Врач — специалист по противоопухолевым препаратам.

Химиотерапия

Лекарственные средства, которые уничтожают быстро делящиеся клетки — как опухолевые, так и здоровые.

Хромосомы

Длинные цепочечные структуры в клетках, содержащие закодированные инструкции, которые определяют образование и работу клеток.

Человеческие лейкоцитарные антигены (HLA)

Особые белки на поверхности клеток, которые помогают организму отличать собственные клетки от чужих.

Экстремедуллярный

Находящийся вне костного мозга.

Эритроциты

Клетки крови, которые переносят кислород от легких к другим частям тела. Также носят название красных клеток крови или красных кровяных телец.

Эксперты NCCN

Это руководство для пациентов основано на клинических рекомендациях NCCN Guidelines® по острому лимфобластному лейкозу у детей. В адаптации, рецензировании и публикации руководства приняли участие следующие специалисты:

Dorothy A. Shead, MS
Director, Patient Information Operations

Rachael Clarke
Senior Medical Copyeditor

Tanya Fischer, MEd, MSLIS
Medical Writer

Susan Kidney
Design Specialist

Laura J. Hanisch, PsyD
Medical Writer/Patient Information Specialist

Kim Williams
Creative Services Manager

Erin Vidic, MA
Medical Writer

Клинические рекомендации NCCN Guidelines® по острому лимфобластному лейкозу у детей, версия 1.2021, разработаны указанными далее членами экспертной группы NCCN.

Patrick Brown, MD/Chair
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

Carrie Kitko, MD
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

David Teachey, MD
Abramson Cancer Center at the University of Pennsylvania - Children's Hospital of Philadelphia

*Hiroto Inaba, MD, PhD/Vice-Chair
St. Jude Children's Research Hospital/The University of Tennessee Health Science Center

Norman Lacayo, MD
Stanford Cancer Institute

Julie Wolfson, MD, MSHS
O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

*Colleen Annesley, MD
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance

Luke Maese, DO
Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

*Victor Wong, MD
UC San Diego Moores Cancer Center - Rady Children's Hospital of San Diego

Jill Beck, MD
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Kris Mahadeo, MD, MPH
The University of Texas MD Anderson Cancer Center

Gregory Yanik, MD
University of Michigan Rogel Cancer Center

*Susan Colace, MD
The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital and Solove Research Institute

Ronica Nanda, MD
Moffitt Cancer Center

Сотрудники NCCN

Jennifer Burns, MS
Manager, Guidelines Support

Mari Dallas, MD
Case Comprehensive Cancer Center/University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Valentina Nardi, MD
Massachusetts General Hospital Cancer Center

Ndiya Ogba, PhD
Oncology Scientist/Senior Medical Writer

Satiro De Oliveira, MD
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

Vilmarie Rodriguez, MD
Mayo Clinic Cancer Center

Jenna Rossoff, MD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago

Kenneth DeSantes, MD
University of Wisconsin Carbone Cancer Center

*Laura Schuettpehl, MD, PhD
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine

Kara Kelly, MD
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

Lewis Silverman, MD
Dana-Farber Cancer Institute

Jessica Sun, MD
Duke Cancer Institute

* Редактирование клинического содержания этой брошюры. Порядок раскрытия информации описан на странице [NCCN.org/about/disclosure.aspx](https://www.nccn.org/about/disclosure.aspx).

Онкологические центры NCCN

Abramson Cancer Center
at the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania
800.789.7366 • pennmedicine.org/cancer

Fred & Pamela Buffett Cancer Center
Omaha, Nebraska
402.559.5600 • unmc.edu/cancercenter

Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer
Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer
Institute
Cleveland, Ohio
800.641.2422 • UH Seidman Cancer Center
uhhospitals.org/services/cancer-services
866.223.8100 • CC Taussig Cancer Institute
my.clevelandclinic.org/departments/cancer
216.844.8797 • Case CCC
case.edu/cancer

City of Hope National Medical Center
Los Angeles, California
800.826.4673 • cityofhope.org

Dana-Farber/Brigham and
Women's Cancer Center
Boston, Massachusetts
617.732.5500
youhaveus.org

Massachusetts General Hospital Cancer
Center
617.726.5130
massgeneral.org/cancer-center

Duke Cancer Institute
Durham, North Carolina
888.275.3853 • dukecancerinstitute.org

Fox Chase Cancer Center
Philadelphia, Pennsylvania
888.369.2427 • foxchase.org

Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah
Salt Lake City, Utah
800.824.2073
huntsmancancer.org

Fred Hutchinson Cancer
Research Center/Seattle
Cancer Care Alliance
Seattle, Washington
206.606.7222 • seattlecca.org
206.667.5000 • fredhutch.org

The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer
Center at Johns Hopkins
Baltimore, Maryland
410.955.8964
hopkinskimmellcancercenter.org

Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University
Chicago, Illinois
866.587.4322 • cancer.northwestern.edu

Mayo Clinic Cancer Center
Phoenix/Scottsdale, Arizona
Jacksonville, Florida
Rochester, Minnesota
480.301.8000 • Arizona
904.953.0853 • Florida
507.538.3270 • Minnesota
mayoclinic.org/cancercenter

Memorial Sloan Kettering
Cancer Center
New York, New York
800.525.2225 • mskcc.org

Moffitt Cancer Center
Tampa, Florida
888.663.3488 • moffitt.org

The Ohio State University
Comprehensive Cancer Center -
James Cancer Hospital and
Solove Research Institute
Columbus, Ohio
800.293.5066 • cancer.osu.edu

O'Neal Comprehensive
Cancer Center at UAB
Birmingham, Alabama
800.822.0933 • uab.edu/onealcancercenter

Roswell Park Comprehensive
Cancer Center
Buffalo, New York
877.275.7724 • roswellpark.org

Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish
Hospital and Washington
University School of Medicine
St. Louis, Missouri
800.600.3606 • siteman.wustl.edu

St. Jude Children's Research Hospital
The University of Tennessee
Health Science Center
Memphis, Tennessee
866.278.5833 • stjude.org
901.448.5500 • uthsc.edu

Stanford Cancer Institute
Stanford, California
877.668.7535 • cancer.stanford.edu

UC San Diego Moores Cancer Center
La Jolla, California
858.822.6100 • cancer.ucsd.edu

UCLA Jonsson
Comprehensive Cancer Center
Los Angeles, California
310.825.5268 • cancer.ucla.edu

UCSF Helen Diller Family Comprehensive
Cancer Center
San Francisco, California
800.689.8273 • cancer.ucsf.edu

University of Colorado Cancer Center
Aurora, Colorado
720.848.0300 • coloradocancercenter.org

University of Michigan
Rogel Cancer Center
Ann Arbor, Michigan
800.865.1125 • rogelcancercenter.org

The University of Texas
MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
844.269.5922 • mdanderson.org

University of Wisconsin
Carbone Cancer Center
Madison, Wisconsin
608.265.1700 • uwhealth.org/cancer

UT Southwestern Simmons
Comprehensive Cancer Center
Dallas, Texas
214.648.3111 • utsouthwestern.edu/simmons

Vanderbilt-Ingram Cancer Center
Nashville, Tennessee
877.936.8422 • vicc.org

Yale Cancer Center/
Smilow Cancer Hospital
New Haven, Connecticut
855.4.SMILOW • yalecancercenter.org

Указатель

- В-лимфоциты** 9–10, 26
BCR-ABL1 25
CAR-T-клеточная терапия 35
Т-лимфоциты 9–10, 26
Анализы крови 18
Биопсия 20
Генные изменения 11, 23–25, 28
Группы риска 27–28
Иммунотерапия 35
Ингибитор тирозинкиназы (ИТК) 34
Индукция 44–45
Индукция Interfant 68
Кардиологические исследования 22
Клиническое исследование 38
Консолидация 45
Краниальное облучение 36
Лимфобласт (бласт) 9–10, 44
Лучевая терапия 36
Люмбальная пункция 45, 53
Минимальная остаточная болезнь (МОБ) 25
Младенцы 27, 68
Моноклональные антитела 35
Мутации 11, 16, 23–25, 27–28, 68–69
Наблюдение 47, 54
Неполный ответ 44
Отдаленные побочные эффекты 39
Периферически вводимый центральный катетер (PICC) 31
Побочные эффекты 39
Поддерживающая терапия 45
Подростки и молодые взрослые 11
Полный ответ 44
Профилактика нейрорлейкемии 35
Репродуктивная способность 17
NCCN Guidelines for Patients®:
Острый лимфобластный лейкоз у детей, 2021
- Рефрактерный** 48
Рецидив 48
Симптоматическая терапия 39–42
Синдром Дауна 15, 27
Синдром предрасположенности 16, 20, 27
Статус *KMT2A (11q23)* 23–25, 68–69
Стероидные гормоны 33
Таргетная терапия 34
Тотальное облучение тела (TOT) 36
Транслокация 23–25
Трансплантация костного мозга 36–37
Трансплантация стволовых клеток (ТСК) 36–37
Устройство центрального венозного доступа 31
Филадельфийская хромосома (Ph) 25
Химерный ген 25
Химиотерапия 32–33, 44
Хромосомные изменения 11, 23–25, 38
Центральная нервная система (ЦНС) 20, 26
Центральный внутривенный катетер (ЦВК) 31





NCCN
GUIDELINES
FOR PATIENTS®

Острый лимфобластный лейкоз у детей

2021

Фонд NCCN Foundation благодарен поддерживавшим нас компаниям, которые много сделали для публикации этого руководства для пациентов NCCN Guidelines for Patients: Amgen Inc., Jazz Pharmaceuticals, Inc. и Servier. Специалисты NCCN самостоятельно адаптируют, обновляют и распространяют руководства для пациентов NCCN Guidelines for Patients. Поддержавшие нас компании не участвуют в разработке руководств NCCN для пациентов и не несут ответственности за содержание этого руководства и изложенные в нем рекомендации.

Поддержите создание руководств NCCN для пациентов

ПОЖЕРТВОВАТЬ

Веб-сайт [NCCNFoundation.org/Donate](https://www.nccn.org/Donate) [NCCNFoundation.org/Donate](https://www.nccn.org/Donate)



National Comprehensive
Cancer Network®

3025 Chemical Road, Suite 100
Plymouth Meeting, PA 19462
215.690.0300

[NCCN.org/patients](https://www.nccn.org/patients) – для пациентов | [NCCN.org](https://www.nccn.org) – для врачей