

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 29.04.2022
Принята к печати 23.05.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-28-41

Острый лимфобластный лейкоз высокого риска в исследовании ALL-MB 2002

Д.В. Литвинов¹, Н.В. Мякова¹, О.В. Алейникова^{1,2}, Л.Г. Фечина³, Л.М. Минкина⁴, К.Л. Кондратчик⁵, Е.В. Инюшкина⁶, К.С. Асланян⁷, О.В. Рыскаль⁸, Л.И. Жарикова¹, О.И. Быданов^{1,2}, С.Н. Лагойко¹, Ю.В. Румянцева¹, Г.А. Новичкова¹, А.И. Карачунский¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь, Минский район, д. Боровляны

³ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

⁴ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница №1», Владивосток

⁵ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

⁶ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха

⁷ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону

⁸ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница», Пермь

Контактная информация:

Литвинов Дмитрий Витальевич,
главный врач ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: dmitry.litvinov@fccho-moscow.ru

В работе представлены финальные результаты терапии пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) группы высокого риска (ГВР) по протоколу ALL-MB 2002, регистрационная фаза которого проходила в период с 15.04.2002 по 01.01.2008. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследовании приняли участие 36 отделений (Центров) детской гематологии/онкологии Российской Федерации и Республики Беларусь. В анализ были включены 110 первичных пациентов с ОЛЛ в возрасте от 1 до 18 лет, соответствовавших критериям ГВР, принятым в данном исследовании: 29 пациентов были с транслокацией t(9;22), 11 – с транслокацией t(4;11) и 70 детей без стратифицирующих генетических аномалий, не достигших ремиссии к 36-му дню индукции (16 из группы стандартного и 54 из группы промежуточного риска, определенных изначально). Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 10,75 (8,6–13,8) года. В целом по ГВР первая полная ремиссия (ПР1) достигнута у 80,9% пациентов. Рецидивы развились в 37,27% случаев, из них 51,22% составили очень ранние. В 73% случаев рецидивы были изолированными костномозговыми, уровень изолированных рецидивов центральной нервной системы составил 4,55%. Ни у одного пациента не было констатировано развитие второй опухоли, 5,45% были потеряны из-под наблюдения. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток была проведена 15,7% пациентов, достигших ПР1. Ингибитор тирозинкиназы получили только половина пациентов с Rh-позитивным ОЛЛ. Суммарно 26,36% пациентов остаются в ПР1. Общая и бессобытийная выживаемость составили 32,9 ± 4,6% и 31,5 ± 4,5% соответственно, кумулятивные риски развития рецидивов и летальности, связанной с лечением, – 37,6 ± 4,3% и 20,9 ± 3,8% соответственно. По большинству инициальных параметров и частоте ответа на терапию подгруппы больных не отличались. Общая и бессобытийная выживаемость была наибольшей у больных ОЛЛ с транслокацией t(4;11) – 54,5 ± 15% и 45,5 ± 15% соответственно, наименьшей – у пациентов без стратифицирующих аномалий, не достигших ремиссии на 36-й день, – 29,1 ± 5,6% и 27,1 ± 5,3% соответственно. Кумулятивный риск развития рецидива был максимальным у больных, не ответивших на терапию индукции (42,9 ± 5,2%), а кумулятивный риск летальности, связанной с лечением, – у пациентов с Rh-позитивным ОЛЛ (31,0 ± 8,6%). Пятилетняя общая выживаемость пациентов с рецидивом ОЛЛ после терапии по программе высокого риска оказалась экстремально низкой – 7,7% (95% доверительный интервал 0–16,1) с медианой длительности жизни после рецидива всего 187 дней, что свидетельствует об ограниченности вариантов терапии второй линии у пациентов ГВР в рамках чисто химиотерапевтических стратегий.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, высокий риск, протокол ALL-MB 2002

Литвинов Д.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (3): 28–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-28-41

High-risk acute lymphoblastic leukemia in the ALL-MB 2002 study

D.V. Litvinov¹, N.V. Myakova¹, O.V. Aleynikova^{1,2}, L.G. Fechina³, L.M. Minkina⁴, K.L. Kondratchik⁵, E.V. Inyushkina⁶, K.S. Aslanyan⁷, O.V. Ryskal⁸, L.I. Zharikova¹, O.I. Bydanov^{1,2}, S.N. Lagoyko¹, Yu.V. Rumyantseva¹, G.A. Novichkova¹, A.I. Karachunskiy¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Borovlyany, Minsk region, Republic of Belarus

³Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg

⁴Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Vladivostok

⁵The Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow

⁶Moscow Regional Oncology Center, Balashikha

⁷Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don

⁸Regional Children's Clinical Hospital, Perm

This paper presents the results for the patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) from the high-risk group (HRG) treated according to the ALL-MB 2002 Protocol. The registration phase of the study was performed from 15.04.2002 to 01.01.2008. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The study involved 36 departments (centers) of pediatric hematology/oncology in Russia and Belarus. One hundred and ten primary patients with ALL aged 1 to 18 years who met the criteria for high risk group, were analyzed: 29 patients with t(9;22), 11 patients with t(4;11), and 70 patients without stratifying genetic abnormalities who did not achieve remission by day 36 of induction therapy (16 patients from the standard risk group and 54 patients from the intermediate risk group, at initial). Median follow-up was 10.75 (8.6–13.8) years. First remission (CR1) was achieved in 80.9% of patients. 37.27% of patients relapsed, 51.22% of relapses were very early. The proportion of isolated bone marrow relapse was 73%, while isolated central nervous system relapses were observed in 4.55% of the cases. None of the patients developed a secondary tumor, 5.45% of patients were lost from follow-up. Only 15.7% of patients with CR1 received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Only half of the patients with Ph-positive ALL received treatment with tyrosine kinase inhibitors. In total, 26.36% of patients remain in CR1. Overall and event-free survival were $32.9 \pm 4.6\%$ and $31.5 \pm 4.5\%$, respectively. The cumulative risks of relapses and treatment-related mortality were $37.6 \pm 4.3\%$ and $20.9 \pm 3.8\%$, respectively. There were no significant difference in the initial parameters and responses to therapy between the subgroups of patients. Overall and event-free survival were the highest in patients with ALL with t(4;11): $54.5 \pm 15\%$ and $45.5 \pm 15\%$, respectively. The lowest overall and event-free survival were observed in the subgroup of patients without stratifying anomalies who did not achieve remission on day 36: $29.1 \pm 5.6\%$ and $27.1 \pm 5.3\%$, respectively. The cumulative risk of relapse was the highest in patients who did not respond to induction therapy ($42.9 \pm 5.2\%$). The cumulative risk of treatment-related mortality was the highest in patients with Ph-positive ALL ($31.0 \pm 8.6\%$). The 5-year overall survival of patients with ALL relapse after high-risk therapy was extremely low – 7.7% (95% confidence interval 0–16.1), median overall survival after relapse in this group was only 187 days. This indicates that the options for second-line therapy of high-risk patients were severely limited at the time of ALL-MB 2002 study, because they included only chemotherapeutic strategies.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, high risk, the ALL-MB 2002 protocol

Litvinov D.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (3): 28–41.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-28-41

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – самое частое онкологическое заболевание у детей, составляющее до 25% всех злокачественных неоплазий в данной возрастной группе [1–3]. ОЛЛ характеризуется клональной пролиферацией клеток-предшественников иммунной системы ребенка. До середины XX века заболевание было абсолютно фатальным, однако прогресс в онкологии за последние 60 лет позволил достигнуть длительной выживаемости, а далее – выздоровления в 80–90% случаев [4, 5]. Это стало возможным главным образом благодаря проведению мультицентровых проспективных исследований разных научных групп с использованием риск-стратифицированного лечения.

В России с начала 1990-х годов исторически сложилась ситуация, когда подавляющее большинство пациентов с ОЛЛ начали получать терапию по BFM-ориентированным протоколам. Очень скоро стало понятно, что при воспроизведении интенсивных химиотерапевтических схем этих протоколов в условиях России и стран постсоветского пространства суммарные токсичность и летальность оказались значительно более высокими по сравнению с данными зарубежных коллег. Такая ситуация была продиктована недостаточной готовностью системы отечественного детского здравоохранения к воспроизведению такой ресурсоемкой терапии, в первую очередь, сопроводительной и противоинфекционной [6]. Это послужило отправной точкой для переосмысления результатов воспроизведения зарубежных протоколов в отечественной практике и привело к созданию в 1991 г. в результате коллаборации руководителя отделения детской онкологии/гематологии Клиники Шарите (Берлин, Германия) профессора Гюнтера Хенце и руководителя отделения онкогематологии НИИ детской гематологии (ныне ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава

России) А.И. Карачунского первого отечественного протокола со сниженной интенсивностью, получившего название «Москва–Берлин». Первая версия протокола (ALL-MB 91) успешно прошла сравнительные исследования эффективности и безопасности с протоколом ALL-BFM 90m в условиях быстро развивавшейся мультицентровой исследовательской группы [7, 8]. Анализ результатов терапии пациентов, включенных в протокол ALL-MB 91, привел к пониманию целесообразности и возможности развития его терапевтической концепции, выделения группы высокого риска (ГВР) и возможности проведения популяционного проспективного рандомизированного исследования. Продуктом такой трансформации стала вторая версия протокола – ALL-MB 2002, стартовавшая в апреле 2002 г. и объединившая 36 профильных отделений (клиник) Российской Федерации и Республики Беларусь. Результаты лечения разных терапевтических подгрупп стандартного (ГСП) и промежуточного (ГПР) риска неоднократно уже были опубликованы в отечественной и зарубежной литературе [9–12].

Цель настоящей работы – описать финальные результаты терапии у пациентов ГВР, включенных в протокол ALL-MB 2002.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты

С 15 апреля 2002 г. по 1 января 2008 г. в 36 клиниках России и Беларуси были зарегистрированы 1873 первичных больных ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет. Протокольными были признаны 1544 пациента, из которых 98 были отнесены в ГВР согласно критериям, принятым в протоколе ALL-MB 2002 (наличие транслокаций t(9;22) и t(4;11) и отсутствие достижения ремиссии на 36-й день индукции).

Correspondence:

Dmitry V. Litvinov,
Chief Physician of the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: dmitry.litvinov@fccho-moscow.ru

Кроме того, в настоящий анализ также были включены 12 пациентов, участвовавших в пилотном исследовании применения ПЭГ-аспарагиназы в индукции и соответствовавших критериям ГВР. Таким образом, описываемые результаты касаются 110 пациентов ГВР. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Диагностика и определение событий

Во всех случаях диагноз ОЛЛ был установлен общепринятыми методами путем цитологического и цитохимического исследований мазков костного мозга (КМ) с морфологической оценкой согласно FАВ-критериям при условии наличия более 25% лимфобластов. Иммунофенотипирование бластных клеток в КМ проводили на проточном цитометре согласно стандартным процедурам. Для иммунологической классификации ОЛЛ использовалась система Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозов (European Group of Immunological Markers for Leukemias) [13]. Диагноз инициальной нейролейкемии устанавливали в следующих случаях:

- наличие бластных клеток при цитологическом исследовании ликвора при цитозе 5/мм³ и более;
- наличие пареза/паралича черепно-мозговых нервов даже при отсутствии бластных клеток в ликворе и внутримозгового образования по данным компьютерной томографии;
- выявление опухолевых образований в головном мозге и мозговой оболочке при помощи инструментальных методов обследования.

Ремиссию устанавливали при наличии в миелограмме не более 5% бластных клеток при полиморфной цитологической картине КМ, нормальном анализе крови и ликвора и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкоза.

Изолированный костномозговой рецидив регистрировался при наличии, по крайней мере, 25% лимфобластов в КМ без признаков экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрацией комбинированный костномозговой рецидив диагностировался при наличии более 5% лимфобластов в КМ. Изолированный экстрамедуллярный рецидив подтверждался при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкоэмии и отсутствии лейкоэмической инфильтрации (менее 5% лимфобластов) в миелограмме. Диагноз нейро-рецидива устанавливали при появлении признаков поражения центральной нервной системы (ЦНС) (аналогично критериям инициальной нейролейкемии) после первичного достижения ремиссии.

Резистентность к терапии (non-responder) определялась как отсутствие ремиссии в КМ после

первых 3 блоков высокодозной терапии по программе для ГВР.

Смерть в индукции регистрировалась у пациентов, погибших до окончания индукционной терапии или до момента констатации ремиссии.

Смерть в ремиссии констатировали при гибели детей от различных причин при отсутствии признаков лейкоза.

Вторая опухоль – развитие второго онкологического заболевания после окончания или на фоне химиотерапии по поводу ОЛЛ.

Пациента считали потерянным из-под наблюдения (lost of follow-up) при отсутствии информации о нем более 6 мес.

Лечение

Общая схема протокола ALL-MB 2002 приведена на *рисунке 1*. Критерии распределения пациентов по группам риска отражены в *таблице 1*. Подробное описание схемы рандомизации и терапии ГСР и ГПР неоднократно уже были опубликованы и широко известны [9]. Пациенты ГВР при отсутствии транслокаций t(9;22) и t(4;11) получали индукционную терапию в соответствии с инициально определенной группой риска (ГСР или ГПР) с учетом инициального лейкоцитоза, иммунофенотипа бластных клеток, наличия поражения ЦНС и вовлечения средостения, а после констатации отсутствия ремиссии – терапию последовательно 3 модифицированными терапевтическими элементами HR-1, HR-2 и HR-3 (*таблица 2*), затем при условии достижения ремиссии и наличия возможности – аллогенную ТГСК. При невозможности проведения ТГСК продолжалась высокодозная полихимиотерапия до 6 блоков (HR-1, HR-2 и HR-3), проводился протокол II (аналогичный таковому из протокола ALL-BFM 90). После протокола II пациенты получали краниальное облучение в дозе 18 Гр (дети в возрасте 1–3 года – 12 Гр) с последующей поддерживающей терапией в течение 1,5 лет. Пациенты, которые были инициально отнесены к ГВР на основании обнаружения транслокации t(4;11) или t(9;22), после индукции аналогично ГПР получали высокодозные блоки (с 2005 г. при наличии t(9;22) с добавлением иматиниба между блоками и далее до окончания поддерживающей терапии), ТГСК (при наличии совместимого донора и возможности организации трансплантации) или протокол II, краниальное облучение и поддерживающую терапию.

Организация исследования и статистический анализ

Включенные в данное исследование больные регистрировались в течение первых 3 сут после установления диагноза ОЛЛ и рандомизировались координационным центром на базе НИИ детской

Рисунок 1
Схема терапевтических элементов протокола ALL-MB 2002
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Figure 1
Treatment flow chart of the ALL-MB 2002 protocol

HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; SRG – standard-risk group; ImRG – intermediate-risk group; HRG – High-risk group

Протокол ALL-MB 2002 ALL-MB 2002 protocol

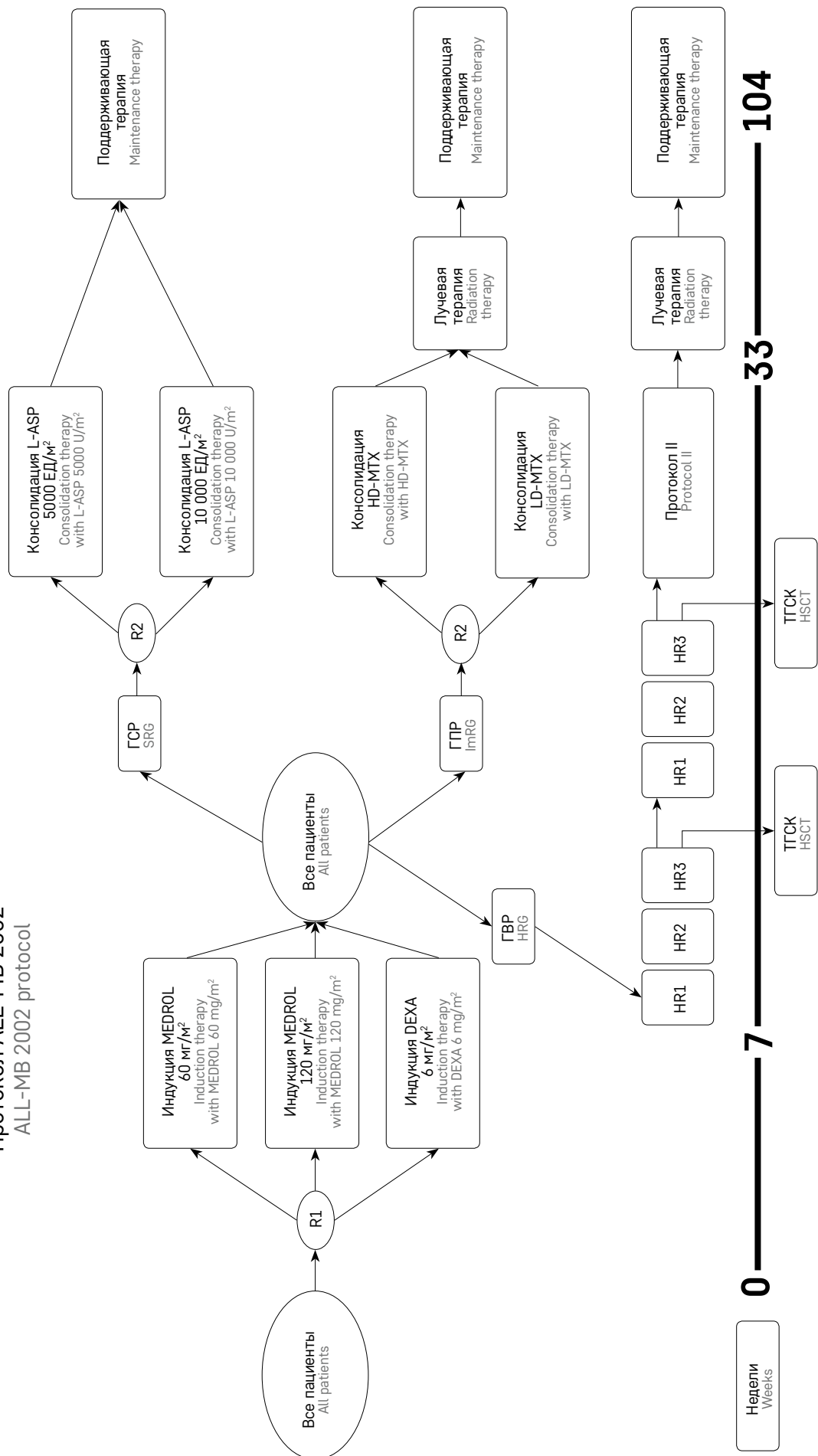


Таблица 1
Распределение пациентов, включенных в протокол ALL-MB 2002, по группам риска

Table 1
The assignment of patients included in the ALL-MB 2002 protocol to risk groups

Группа риска Risk group	Критерии Criteria
ГСР SRG	Необходимо выполнение всех критериев: Инициальный лейкоцитоз $< 50 \times 10^9/\text{л}$ Отсутствие поражения ЦНС Возраст старше 1 года Не-Т-клеточный фенотип Отсутствие поражения средостения Отсутствие транслокаций t(4;11) и/или t(9;22) Достижение ремиссии на 36-й день терапии All criteria must be met: Initial WBC count $< 50 \times 10^9/\text{L}$ No central nervous system involvement Age > 1 year Non-T-cell phenotype No mediastinal involvement No t(4;11) and/or t(9;22) translocation(s) Remission on day 36 of treatment
ГПР ImRG	Отсутствие транслокаций t(4;11) и/или t(9;22) и достижение ремиссии на 36-й день терапии, а также наличие хотя бы одного из следующих критериев: Инициальный лейкоцитоз $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ Поражение ЦНС Т-клеточный ОЛЛ (Т-ОЛЛ) и/или поражение средостения Возраст младше 1 года* No t(4;11) and/or t(9;22) translocation(s) and Remission on day 36 of treatment and the fulfillment of at least one of the following criteria: Initial WBC count $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ CNS involvement T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) and/or mediastinal involvement Age < 1 year*
ГВР HRG	Наличие транслокаций t(4;11) и/или t(9;22) Отсутствие ремиссии на 36-й день терапии The presence of the t(4;11) and/or t(9;22) translocation(s) No remission on day 36 of treatment

Примечание. * – пациенты младше 1 года в анализ, представленный в этой статье, не включены.
Note. * – Patients under 1 year of age are not included in the analysis presented in this article.

гематологии Минздрава России согласно листу рандомизации с равными вероятностями для рукавов исследования. По завершении индукции координационный центр вновь связывался с кооперативной группой и в случае достижения пациентом ремиссии немедленно проводилась рандомизация на одну из ветвей исследования в зависимости от группы риска, а при отсутствии ремиссии больной переводился в ГВР. Кроме этого, каждые 6 мес координационный центр активно запрашивал информацию о состоянии каждого больного по телефону и по электронной почте.

Результаты терапии оценивали по числу пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия (ПР), количеству смертей в индукции, рецидивов, летальных исходов в ПР и числу больных, находящихся в первой продолжительной ПР (ПППР). В процессе статистической обработки определялись показатели общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости, рассчитанные по методу Каплана–Майера [14]. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический log-rank-критерий [15].

Выживаемость рассчитывалась от даты диагностики ОЛЛ до даты наступления неблагоприятного события или последнего контакта с пациентом. При оценке БСВ событиями считали смерть в индукции, смерть в ремиссии, рецидив, вторую опухоль, рефрактерность к терапии (non-responder). При оценке ОВ событием являлась смерть больного от любой причины.

Оценку кумулятивных рисков развития рецидивов (cumulative incidence of relapse, CIR) или смерти, обусловленной терапией (cumulative incidence of death, CID), проводили согласно методике J. Kalbfleisch и R. Prentice [16, 17]. Для сравнения рисков использовали метод Грея.

При сравнении групп пациентов по категориальным признакам применяли критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Сравнение медиан производили по критерию Манна–Уитни или критерию Краскела–Уоллиса.

Статистические вычисления были выполнены с помощью программ STATGRAPHICS Plus 5.0 и XLSTAT 2019. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ инициальных клинико-лабораторных данных

Пациенты ГВР составили 110 человек. Медиана длительности наблюдения больных, находящихся в ПППР, составила 10,75 (8,6–13,8) года. Большая часть (55%) этих пациентов на момент последнего апдейта базы данных уже переступили порог 18-летнего возраста. В ГСР изначально по критериям протокола были определены 16 пациентов, в ГПР – 54. Не достигнув ремиссии на 36-й день, все они были переведены в ГВР (подгруппа «не ответившие на 36-й день» – 63,6% всех пациентов ГВР). В ГВР ввиду наличия стратифицирующих транслокаций изначально были стратифицированы 40 пациентов: с t(4;11) – 11 (6 мальчиков и 5 девочек), что составило 10% всех больных ГВР, с t(9;22) – 29 (12 мальчиков и 17 девочек), что составило 26,4% всех пациентов ГВР.

Описание инициальных характеристик пациентов ГВР представлено в таблице 3. Значимых достоверных различий в инициальных клинико-лабораторных показателях между подгруппами больных, составляющих ГВР (не ответившие на 36-й день, пациенты с ОЛЛ с транслокациями t(9;22) и t(4;11)) обнаружено не было.

Отмечено небольшое преобладание мальчиков над девочками (соотношение 1,16:1). Медиана возраста среди всех пациентов ГВР составила 9,4 (1,3–16,9) года, достоверных различий в возрасте между мальчиками и девочками обнаружено не

Таблица 2
Состав блоков химиотерапии пациентов ГВР

Table 2
Composition of chemotherapy cycles for the HRG patients

Лечебный препарат Therapeutic agent	Путь введения Route of administration	Дни введения Days of administration	Дозовый режим Dose regimen
Блок HR1 HR1 cycle			
Дексаметазон Dexamethasone	Внутрь или внутривенно Oral or intravenous	1–5	20 мг/м ² /сут 20 mg/m ² /day
6-Меркаптопурин 6-Mercaptopurine	Внутрь Oral	1–5	100 мг/м ² /сут 100 mg/m ² /day
Винкристин Vincristine	Внутривенно болюсно Intravenous bolus	1, 6	1,5 мг/м ² (максимум 2,0 мг) 1.5 mg/m ² (max 2.0 mg)
Цитарабин Cytarabine	Внутривенно за 3 ч Intravenous, over 3 h	5	2 введения с интервалом в 12 ч в дозе 2000 мг/м ² 2 injections with an interval of 12 hours at the dose of 2000 mg/m ²
Метотрексат* Methotrexate*	Внутривенно Intravenous	1	2000 мг/м ² за 24 ч с болюсом 1/5 дозы за 10 мин 2000 mg/m ² over 24 hours with a bolus of one-fifth of the dose over 10 minutes
L-аспарагиназа L-asparaginase	Внутримышечно Intramuscular	6	10 000 Ед/м ² 10 000 U/m ²
Метотрексат + цитарабин + преднизолон Methotrexate + cytarabine + prednisolone	Инtrateкально совместно, после болюса высоких доз метотрексата** Intrathecal coadministration, after a bolus of high-dose methotrexate**	1	6/8/10/12 мг 20/30/40/50 мг 6/8/10/12 мг 20/30/40/50 мг 6/8/10/12 мг
Блок HR2 HR2 cycle			
Дексаметазон Dexamethasone	Внутрь или внутривенно Oral or intravenous	1–5	20 мг/м ² /сут 20 mg/m ² /day
6-Меркаптопурин 6-Mercaptopurine	Внутрь Oral	1–5	100 мг/м ² /сут 100 mg/m ² /day
Винкристин Vincristine	Внутривенно болюсно Intravenous bolus	1	1,5 мг/м ² (максимум 2,0 мг) 1.5 mg/m ² (max 2.0 mg)
Идарубин Idarubicin	Внутривенно за 6 ч Intravenous, over 6 h	5	8 мг/м ² 8 mg/m ²
Метотрексат* Methotrexate*	Внутривенно Intravenous	1	2000 мг/м ² за 24 ч с болюсом 1/5 дозы за 10 мин 2000 mg/m ² over 24 h with a bolus of one-fifth of the dose over 10 min
Ифосфамид Ifosfamide	Внутривенно за 1 ч Intravenous, over 1 h	2–4	5 введений с интервалом в 12 ч в дозе 400 мг/м ² с уромитексаном 5 injections with an interval of 12 hours at the dose of 400 mg/m ² with Uromitexan
L-аспарагиназа L-asparaginase	Внутримышечно Intramuscular	6	10 000 Ед/м ² 10 000 U/m ²
Метотрексат + цитарабин + преднизолон Methotrexate + cytarabine + prednisolone	Инtrateкально совместно, после болюса высоких доз метотрексата** Intrathecal coadministration, after a bolus of high-dose methotrexate**	1 (1 и 5 при инициальном поражении ЦНС) 1 (1 and 5 in case of initial CNS involvement)	6/8/10/12 мг 20/30/40/50 мг 6/8/10/12 мг 20/30/40/50 мг 6/8/10/12 мг
Блок HR3 HR3 cycle			
Дексаметазон Dexamethasone	Внутрь или внутривенно Oral or intravenous	1–5	20 мг/м ² /сут 20 mg/m ² /day
Цитарабин Cytarabine	Внутривенно за 3 ч Intravenous, over 3 h	1–2	4 введения с интервалом в 12 ч в разовой дозе 2000 мг/м ² 4 injections with an interval of 12 h at a single dose of 2000 mg/m ²
Этопозид Etoposide	Внутривенно за 1 ч Intravenous, over 1 h	3–5	3 введения с интервалом в 24 ч в разовой дозе 150 мг/м ² 3 injections with an interval of 24 h at a single dose of 150 mg/m ²
L-аспарагиназа L-asparaginase	Внутримышечно Intramuscular	6	10 000 Ед/м ² 10 000 U/m ²
Метотрексат + цитарабин + преднизолон Methotrexate + cytarabine + prednisolone	Инtrateкально совместно** Intrathecal coadministration**	5	6/8/10/12 мг 20/30/40/50 мг 6/8/10/12 мг 20/30/40/50 мг 6/8/10/12 мг

Примечание. * – контроль концентрации препарата в крови на 42-й и 48-й часы от начала введения с обязательным введением 5 доз лейковорина по 15 мг/м² на 42, 48, 54, 60 и 66-й часы с коррекцией доз и длительности введения по результатам определения концентрации метотрексата в крови; ** – дозы препаратов приведены в зависимости от возраста в следующем порядке: менее 1 года, от 1 года до 2 лет, от 2 лет до 3 лет, старше 3 лет
Note. * – monitoring of blood drug concentration at 42 and 48 hours after the start of administration with the obligatory administration of leucovorin (5 doses of 15 mg/m²) at 42, 48, 54, 60 and 66 hours with the adjustment of doses and duration of infusion according to the results of blood methotrexate concentration monitoring; ** – the doses of medications are given in the table according to age in the following order: < 1 year, 1 – 2 years, 2 – 3 years, > 3 years

Таблица 3

Инициальные характеристики пациентов ГВР, включенных в протокол ALL-MB 2002

Table 3

The initial characteristics of the HRG patients included in the ALL-MB 2002 protocol

Показатель Parameter		В целом по группе, n (%) In the whole group, n (%)	Пациенты, не достигшие ремиссии на 36-й день, n (%) Patients who did not achieve remission on day 36, n (%)	Пациенты с t(9;22), n (%) Patients with t(9;22), n (%)	Пациенты с t(4;11), n (%) Patients with t(4;11), n (%)
Всего Total number of patients		110 (100)	70 (63,64)	29 (26,36)	11 (10)
Пол Gender	Мальчики Boys	59 (53,64)	41 (58,57)	12 (41,38)	6 (54,55)
	Девочки Girls	51 (46,36)	29 (41,43)	17 (58,62)	5 (45,45)
Возраст Age	< 10 лет < 10 years	60 (54,54)	36 (51,43)	19 (65,52)	5 (45,45)
	≥ 10 лет ≥ 10 years	50 (45,45)	34 (48,57)	10 (34,48)	6 (54,55)
	Медиана Median	9,43	9,82	7,68	10,61
Инициальный лейкоцитоз Initial WBC count	< 10 × 10 ⁹ /л < 10 × 10 ⁹ /L	37 (33,64)	23 (32,86)	11 (37,93)	3 (27,27)
	≥ 10 < 50 × 10 ⁹ /л ≥ 10 < 50 × 10 ⁹ /L	24 (21,82)	13 (18,57)	9 (31,03)	2 (18,18)
	≥ 50 < 100 × 10 ⁹ /л ≥ 50 < 100 × 10 ⁹ /L	18 (16,36)	13 (18,57)	3 (10,34)	2 (18,18)
	≥ 100 × 10 ⁹ /л ≥ 100 × 10 ⁹ /L	31 (28,18)	21 (30)	6 (20,69)	4 (36,36)
	Медиана* Median*	35,6	44,85	21,6	91,0
Иммунофенотип бластных клеток Immunophenotype of blast cells	Не исследовался Was not determined	9 (8,18)	8 (11,43)	0	1 (9,09)
	ВП-ОЛЛ B-cell precursor ALL (BCP-ALL)	63 (57,27)	25 (35,71)	28 (96,55)	10 (90,9)
	Т-ОЛЛ T-ALL	38 (34,55)	37 (52,86)	1 (3,45)	0
Селезенка Spleen	< 4 см < 4 cm	58 (52,73)	37 (52,86)	15 (51,72)	6 (54,55)
	≥ 4 см ≥ 4 cm	52 (47,27)	33 (47,14)	14 (48,28)	5 (45,45)
Поражение ЦНС CNS involvement	Нет данных No data available	1 (0,91)	0	1 (3,45)	0
	Нет No	100 (90,91)	61 (87,14)	28 (96,55)	11 (100)
	Есть Yes	9 (8,18)	9 (12,86)	0	0
Поражение средостения Mediastinal involvement	Нет No	92 (83,64)	52 (74,29)	29 (100)	11 (100)
	Есть Yes	18 (16,36)	18 (25,71)	0	0

было (8,9 года против 10,3 года соответственно). Медиана инициального лейкоцитоза составила 35,6 (0,7–960) × 10⁹/л, достоверной разницы между мальчиками и девочками обнаружено не было (47,4 × 10⁹/л против 21,6 × 10⁹/л соответственно).

Исследование иммунофенотипа бластных клеток было проведено у 52 (88,14%) мальчиков и 49 (96,08%) девочек. Обнаружено преобладание у девочек В-линейного фенотипа (73,47% среди всех обследованных), в то время как у мальчиков линейная принадлежность бластных клеток распределилась практически поровну (51,92% – В-линейный и 48,08% – Т-линейный), данное различие носило достоверный характер ($p = 0,0255$). Поражение ЦНС обнаружено у 6,9% мальчиков и 9,8% девочек, а вовлечение средостения – у 18,64% мальчиков и

13,73% девочек (достоверных различий нет). Увеличение пальпаторных размеров селезенки ≥ 4 см от края реберной дуги отмечено у 52,54% мальчиков и 41,18% девочек, различия также не носили достоверный характер. Таким образом, по большинству сравниваемых признаков достоверных различий в зависимости от пола обнаружено не было.

Исследование наличия генетических аномалий было проведено у 47 (67,14%) пациентов из 70, составивших подгруппу «не ответившие на 36-й день» и переведенных в ГВР по окончании индукции. Отсутствие аномалий подтверждено у 32 (68,09%) больных из 47 обследованных. У 1 (2,12%) пациентки обнаружена транслокация t(12;21). Другие нестратифицирующие молекулярно-генетические или хромосомные

аномалии были описаны у 14 (29,79%) больных, среди которых были 8 мальчиков (все с Т-клеточным ОЛЛ (Т-ОЛЛ)) и 6 девочек (3 – с ОЛЛ из В-клеток-предшественников (ВП-ОЛЛ), 3 – с Т-ОЛЛ).

Результаты терапии

Результаты терапии всех пациентов ГВР протокола ALL-MB 2002 приведены в таблице 4 и на рисунке 2.

В целом по группе первой ПР достигли 80,9% пациентов (медиана сроков достижения ремиссии составила 56 дней), количество неудач индукции (смерть в индукции и первичная рефрактерность) составило 19,09%. Достоверных различий в ответах между мальчиками и девочками получено не было. Плохой ответ на 8-й день индукции с числом бластных клеток в крови 1000/мкл и более имели 37 (34,58%) пациентов, 66 (62,26%) больных – 10%

Таблица 4
Результаты терапии пациентов ГВР

Table 4
Treatment results of the HRG patients

Событие Event	В целом по группе In the whole group	Пациенты с t(9;22) Patients with t(9;22)	Пациенты с t(4;11) Patients with t(4;11)	Пациенты, не достигшие ремиссии на 36-й день Patients who did not achieve remission on day 36	p
Всего, n (%) Total number of patients, n (%)	110 (100)	29 (26,36)	11 (10)	70 (63,64)	–
Смерть в индукции, n (%) Death in induction, n (%)	10 (9,09)	3 (10,34)	1 (9,09)	6 (8,57)	0,7799
Первичная рефрактерность, n (%) Primary refractory disease, n (%)	11 (10)	0	1 (9,09)	10 (14,29)	0,0318
Доля больных с бластами в ПК на 8-й день \geq 1000/мкл, n (%) The number of patients with blasts in the PB on day 8 \geq 1000/ μ L, n (%)	37 (34,58)	3 (10,71)	2 (20)	32 (46,38)	0,0008
Доля больных с бластами в КМ на 15-й день \geq 10%, n (%) The number of patients with blasts in the BM on day 15 \geq 10%, n (%)	66 (62,26)	9 (32,14)	1 (10)	56 (82,35)	0,0003
Доля больных с МЗ-статусом в КМ на 36-й день, n (%) The number of patients with M3 marrow status on day 36, n (%)	24 (22,86)	1 (3,7)	1 (10)	22 (32,35)	0,0027
Достигли ПР, n (%) The number of patients who achieved CR, n (%)	89 (80,91)	26 (89,66)	9 (81,82)	54 (77,14)	0,1502
Смерть в ремиссии, n (%) Death in remission, n (%)	13 (11,82)	6 (20,69)	2 (18,18)	5 (7,14)	0,0509
Вторая опухоль, n (%) Second tumor, n (%)	0	0	0	0	–
Потеряны из-под наблюдения, n (%) Lost to follow-up, n (%)	6 (5,45)	4 (13,79)	0	2 (2,86)	0,0379
Рецидив, n (%): Relapse, n (%):	41 (37,27)	9 (31,03)	2 (18,18)	30 (42,86)	0,1196
изолированный КМ isolated BM relapse	30 (27,27)	6 (20,69)	2 (18,18)	22 (31,43)	0,3711
изолированный ЦНС isolated CNS relapse	5 (4,55)	2 (6,9)	0	3 (4,29)	0,3715
комбинированный combined relapse	5 (4,55)	0	0	5 (7,14)	0,1397
очень ранний very early relapse	21 (51,22)	3 (33,3)	2 (100)	16 (53,33)	0,2924
ранний early relapse	11 (26,83)	3 (33,3)	0	8 (26,67)	0,6967
поздний late relapse	9 (21,95)	3 (33,3)	0	6 (20)	0,4050
Находятся в ППР, n (%) Patients who are in the first continuous complete remission (CCR), n (%)	29 (26,36)	7 (24,1%)	5 (45,45)	17 (24,29)	0,1423
Медиана наблюдения, дни Median follow-up, days	3792	3792	4562	3926	0,5879
ОВ, % OS, %	32,9 \pm 4,6	35,4 \pm 9,3	54,5 \pm 15,0	29,1 \pm 5,6	0,6190
БСВ, % EFS, %	31,5 \pm 4,5	36,3 \pm 9,2	45,5 \pm 15,0	27,1 \pm 5,3	0,4390
КРР, % Cumulative risk of relapse, %	37,6 \pm 4,3	32,7 \pm 8,5	18,2 \pm 11,3	42,9 \pm 5,2	0,2790
КРЛ, % Cumulative risk of treatment-related mortality, %	20,9 \pm 3,8	31,0 \pm 8,6	27,3 \pm 13,2	15,7 \pm 4,3	0,2060
Кумулятивный риск развития рефрактерности, % Cumulative risk of refractory disease, %	10,0 \pm 2,9	0	9,1 \pm 8,7	14,3 \pm 4,2	0,1000
ТГСК+ HSCT+	14 (15,7)	5 (17,2)	0	9 (12,9)	0,5688

Примечание. ПК – периферическая кровь; ТГСК+ – число пациентов, перенесших ТГСК.

Note. PB – peripheral blood; BM – bone marrow; CR – complete remission; HSCT+ – a number of patients who underwent HSCT.

бластных клеток в КМ и более на 15-й день индукции и 24 (22,86%) – более 25% бластных клеток на 36-й день (МЗ-статус).

Рецидивы развились более чем у трети пациентов (37,27%). Более половины (51,22%) из них составили очень ранние, 73% были изолированными костно-мозговыми рецидивами. Уровень изолированных рецидивов в ЦНС составил 4,55%. Среди больных с рецидивами на момент закрытия базы данных в живых оставались только 2 человека. ОВ пациентов с рецидивом составила только 7,7% (95% доверительный интервал 0–16,1) с медианой длительности жизни после рецидива всего 187 дней. Чуть более четверти всех больных ГВР (26,36%) остаются в ПППР с медианой длительности наблюдения 10,8 года на момент последней оценки базы данных. За все время наблюдения среди пациентов ГВР ни одной второй опухоли отмечено не было, 5,45% больных были потеряны из-под наблюдения. Аллогенная ТГСК была проведена 15,7% пациентов, достигших ПР.

В целом ОВ для пациентов ГВР протокола ALL-MB 2002 составила $32,9 \pm 4,6\%$, БСВ – $31,5 \pm 4,5\%$ (рисунк 2). CIR и CID – $37,6 \pm 4,3\%$ и $20,9 \pm 3,8\%$ соответственно (рисунк 3).

Анализ результатов терапии в целом по ГВР в зависимости от пола пациентов не обнаружил достоверных различий в частотах ответа и выживаемости (таблица 5).

При анализе различий ответов в зависимости от возраста (таблица 6) показано, что пациенты старше 10 лет имели худшие результаты терапии. Так, достоверно более часто больные старше 10 лет имели первичную рефрактерность к терапии (18% против 5% среди пациентов младше 10 лет) при сопоставимой индукционной летальности, что приводило к достоверно более низкой частоте достижения первой ПР (74% против 86,7%). Более высокой также была смертность в ремиссии (20% против 5%). Зато уровень рецидивов у пациентов старше 10 лет оказался достоверно более низким, что в итоге

Рисунок 2
ОВ (А) и БСВ (Б) пациентов ГВР, включенных в протокол ALL-MB 2002

Figure 2

A – overall survival (OS) and Б – event-free survival (EFS) in the high-risk group patients enrolled in the ALL-MB 2002 protocol

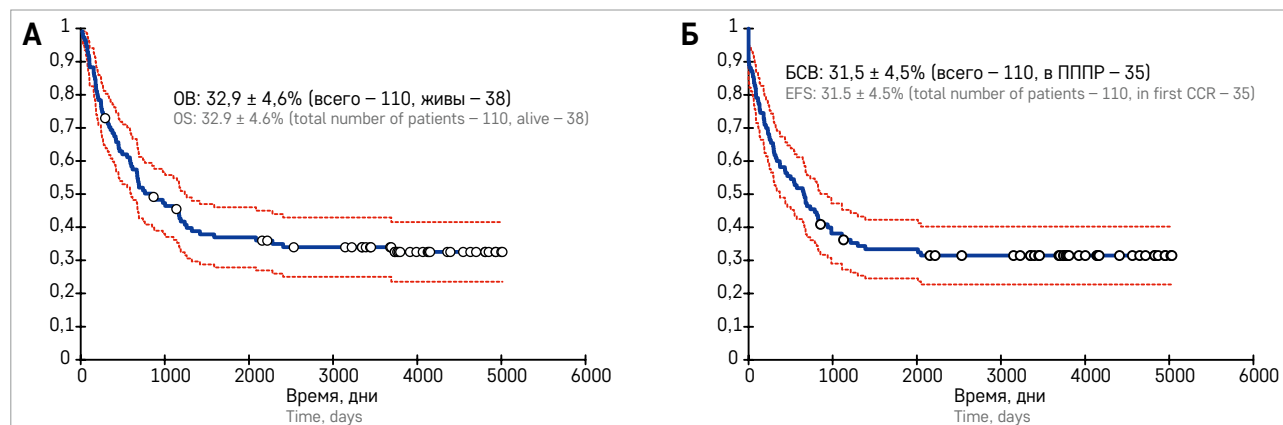
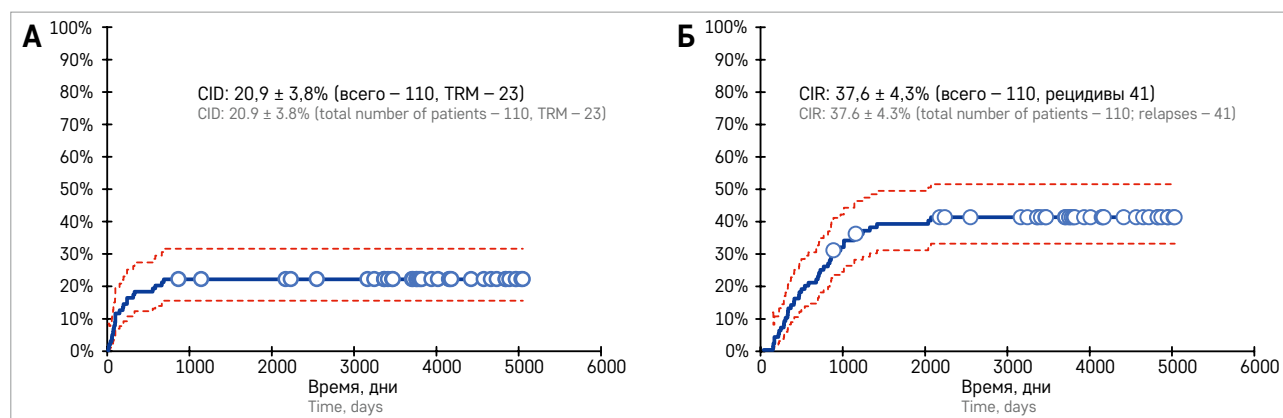


Рисунок 3
CID (А) и CIR (Б) пациентов ГВР, включенных в протокол ALL-MB 2002
TRM – смертность, связанная с лечением

Figure 3

Cumulative risks: A – the cumulative incidence of death (CID) during treatment and Б – the cumulative incidence of relapse (CIR) among high-risk patients enrolled in the ALL-MB 2002 protocol
TRM, treatment-related mortality



привело к сопоставимой частоте нахождения в ПППР между пациентами старше и младше 10-летнего возраста.

ОВ и БСВ пациентов младше 10 лет составили $34,4 \pm 6,2\%$ и $33,1 \pm 6,1\%$ соответственно, больных 10 лет и старше – $31,1 \pm 7,0\%$ и $29,6 \pm 6,5\%$ соответственно (различия не достоверны). CIR и CID для

пациентов младше 10 лет составили $48,6 \pm 5,9\%$ и $13,3 \pm 4,4\%$ соответственно, а для больных 10 лет и старше – $24,4 \pm 5,7\%$ и $30,0 \pm 6,2\%$ соответственно (различия достоверны) (таблица 5).

При сравнении результатов лечения между пациентами с Т-ОЛЛ и ВП-ОЛЛ было показано, что больные ВП-ОЛЛ имели в целом лучший ранний

Таблица 5

Результаты терапии пациентов ГВР, включенных в протокол ALL-MB 2002, в зависимости от инициальных характеристик и раннего ответа на терапию

Table 5

Treatment results of the HRG patients included in the ALL-MB 2002 protocol according to the initial characteristics and early response to treatment

Показатель Parameter	n	%	БСВ, % EFS, %	$p_{\log\text{-rank}}$	ОВ, % OS, %	$p_{\log\text{-rank}}$	CIR, %	$p_{\text{Gray test}}$	CID, %	$p_{\text{Gray test}}$
Всего Total number of patients	110	100	$31,5 \pm 4,5$	–	$32,9 \pm 4,6$	–	$37,6 \pm 4,3$	–	$20,9 \pm 3,8$	–
Пол Gender	Мальчики Boys	59	53,6	0,654	$27,3 \pm 6,1$	0,465	$39,0 \pm 5,9$	0,760	$20,3 \pm 5,1$	0,774
	Девочки Girls	51	46,4		$39,4 \pm 7,0$		$36,0 \pm 6,1$		$21,6 \pm 5,7$	
Возраст Age	< 10 лет < 10 years	60	54,5	0,378	$34,4 \pm 6,2$	0,507	$48,6 \pm 5,9$	0,010	$13,3 \pm 4,4$	0,047
	≥ 10 лет ≥ 10 years	50	45,5		$31,1 \pm 7,0$		$24,4 \pm 5,7$		$30,0 \pm 6,2$	
Инициальный лейкоцитоз Initial WBC count	< $10 \times 10^9/\text{л}$ < $10 \times 10^9/\text{L}$	37	33,6	0,064	$37,5 \pm 8,0$	0,228	$27,0 \pm 6,9$	0,159	$35,1 \pm 7,8$	0,035
	≥ 10 и < $50 \times 10^9/\text{л}$ ≥ 10 and < $50 \times 10^9/\text{L}$	24	21,8		$49,1 \pm 10,4^{\#}$		$33,7 \pm 9,2$		$4,2 \pm 4,6$	
	≥ 50 и < $100 \times 10^9/\text{л}$ ≥ 50 and < $100 \times 10^9/\text{L}$	18	16,4		$22,2 \pm 9,8$		$44,4 \pm 10,3$		$22,2 \pm 9,5$	
	≥ $100 \times 10^9/\text{л}$ ≥ $100 \times 10^9/\text{L}$	31	28,2		$20,6 \pm 8,0^{\#}$		$48,8 \pm 7,7$		$16,1 \pm 6,5$	
Поражение ЦНС CNS involvement	Нет No	100	90,9	0,840	$33,2 \pm 4,9$	0,892	$36,3 \pm 4,5$	0,687	$21,0 \pm 4,0$	0,961
	Есть Yes	9	8,2		$33,3 \pm 15,7$		$44,4 \pm 12,8$		$22,2 \pm 13,6$	
Иммунофенотип Immunophenotype	Не-Т-ОЛЛ Non-T-ALL	63	57,3	0,862	$36,3 \pm 6,2$	0,930	$27,6 \pm 5,3$	0,034	$30,2 \pm 5,7$	0,017
	Т-ОЛЛ T-ALL	38	34,5		$25,3 \pm 8,3$		$50,0 \pm 7,5$		$10,5 \pm 4,9$	
	Не исследовался Was not determined	9	8,2		$33,3 \pm 15,7$		$55,6 \pm 13,3$		0	
Селезенка Spleen	< 4 см < 4 cm	58	52,7	0,031	$43,5 \pm 6,6$	0,010	$34,7 \pm 5,9$	0,411	$17,2 \pm 4,9$	0,310
	≥ 4 см ≥ 4 cm	52	47,3		$21,3 \pm 6,0$		$40,8 \pm 6,0$		$25,0 \pm 5,9$	
Количество бластных клеток в крови на 8-й день терапии Blast count in blood on day 8 of treatment	< $1000 \times 10^9/\text{мкл}$ < $1000 \times 10^9/\mu\text{L}$	70	63,6	0,001	$44,9 \pm 6,0$	0,004	$30,5 \pm 5,3$	0,011	$22,2 \pm 5,0$	0,247
	≥ $1000 \times 10^9/\text{мкл}$ ≥ $1000 \times 10^9/\mu\text{L}$	37	33,6		$12,6 \pm 5,9$		$54,1 \pm 6,5$		$13,5 \pm 5,5$	
Количество бластных клеток в костном мозге на 15-й день терапии Blast count in bone marrow on day 15 of treatment	< 10	40	36,4	0,032	$53,8 \pm 8,0$	0,008	$22,9 \pm 6,5$	0,013	$25,0 \pm 6,8$	0,309
	≥ 10	66	60,0		$22,5 \pm 5,4$		$47,4 \pm 5,4$		$16,7 \pm 4,5$	
Количество бластных клеток в КМ на 36-й день терапии Blast count in bone marrow on day 36 of treatment	M1 (< 5%)	48	45,7	0,012	$52,5 \pm 7,4$	0,011	$29,7 \pm 6,6$	0,227	$18,8 \pm 5,6$	0,001
	M2 (≥ 5% < 25%)	33	31,4		$26,9 \pm 7,8$		$51,5 \pm 7,1$		$9,1 \pm 5,0$	
	M3 (≥ 25%)	24	22,8		$8,3 \pm 7,0$		$37,5 \pm 7,5$		$33,3 \pm 9,1$	
Стероид в индукции Steroid in induction	Dexa	59	53,6	0,225	$30,9 \pm 6,5$	0,323	$44,3 \pm 5,7$	0,200	$13,6 \pm 4,4$	0,050
	Medrol, 60 мг/м ² Medrol, 60 mg/m ²	42	38,2		$30,2 \pm 7,2$		$29,2 \pm 6,7$		$33,3 \pm 7,1$	
	Medrol, 120 мг/м ² Medrol, 120 mg/m ²	9	8,2		$55,6 \pm 16,6$		$33,3 \pm 15,2$		$11,1 \pm 10,5$	

Примечание. * – между этими значениями обнаружена достоверная разница, $p = 0,029$; # – между этими значениями обнаружена близкая к достоверной разница, $p = 0,059$.

Note. * – a significant difference was found between these values, $p = 0,029$; # – a close to significant difference was found between these values, $p = 0,059$.

ответ на терапию индукции при почти достоверно более высокой индукционной летальности (14,3% против 2,6% у пациентов с Т-ОЛЛ). Кроме того, пациенты с ВП-ОЛЛ имели достоверно более низкий уровень рецидивов по сравнению с больными Т-ОЛЛ (27% против 50% соответственно). Однако число пациентов, находящихся в ПППР, было практически одинаковым с Т- и В-линейными фенотипами (26,1% и 30,2% соответственно) (таблица 6).

ОВ и БСВ пациентов с ВП-ОЛЛ составили $36,3 \pm 6,2\%$ и $34,4 \pm 6,0\%$ соответственно, детей с Т-ОЛЛ – $25,3 \pm 8,3\%$ и $28,9 \pm 7,4\%$ соответственно (различия не достоверны). CIR и CID для пациентов с

Т-ОЛЛ составили $50,0 \pm 7,5\%$ и $10,5 \pm 4,9\%$ соответственно, а для пациентов с ВП-ОЛЛ – $27,6 \pm 5,3\%$ и $30,2 \pm 5,7\%$ соответственно (различия достоверны) (таблица 5).

Такие показатели, как инициальный лейкоцитоз и размеры селезенки, характеризующие массу опухоли, также непосредственно влияют на прогноз. Пациенты с уровнем лейкоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ и более $100 \times 10^9/\text{л}$ имеют в 2 раза более низкие показатели ОВ и БСВ, нежели больные с лейкоцитозом менее $50 \times 10^9/\text{л}$. По мере нарастания лейкоцитоза растет CIR, однако достоверных значений различия не достигают. Практически аналогично ведут себя ОВ и БСВ и

Таблица 6

Результаты терапии пациентов ГВР, включенных в протокол ALL-MB 2002, в зависимости от возраста и иммунофенотипа бластных клеток

Table 6

Treatment results of the HRG patients included in the ALL-MB 2002 protocol according to the age and blast cell immunophenotype

Показатель ответа Response parameter	< 10 лет < 10 years	≥ 10 лет ≥ 10 years	p	Т-ОЛЛ T-ALL	ВП-ОЛЛ BCP-ALL	p
Всего, n (%) Total number of patients, n (%)	60 (100,0)	50 (100,0)		38 (100)	63 (100,0)	
Ответ на 8-й день: медиана количества бластных клеток в 1 мкл ПК, % Response on day 8: median blast count per 1 µl of PB, %	22	640	0,1501	2490	0	0,0000
Ответ на 8-й день: число больных, имеющих менее 1000 бластных клеток в 1 мкл, n (%) Response on day 8: the number of patients with <1000 blasts/µL, n (%)	41 (70,7)	29 (59,2)	0,2125	16 (42,1)	48 (80)	0,0001
Ответ на 15-й день: медиана количества бластных клеток в КМ, % Response on day 15: median bone marrow blast count, %	24,6	34,6	0,8343	57	8,1	0,0000
Ответ на 15-й день: число больных, имеющих менее 10% бластных клеток, n (%) Response on day 15: the number of patients with blasts < 10%, n (%)	22 (38,6)	18 (36,7)	0,8437	5 (13,5)	31 (51,7)	0,0002
Ответ на 36-й день: медиана количества бластных клеток в КМ, % Response on day 36: median bone marrow blast count, %	4,0	10,0	0,0569	15	1,4	0,0000
Ответ на 36-й день: число больных с M1- статусом (достигли ремиссии, бластных клеток < 5%), n (%) Response on day 36: the number of patients with M1 status (patients who achieved remission, with blasts < 5%), n (%)	30 (53,6)	18 (36,7)	0,0840	6 (16,2)	38 (64,4)	0,0000
Ответ на 36-й день: число больных с M2-статусом (бластных клеток от 5 до 25%), n (%) Response on day 36: the number of patients with M2 status (5 - 25% blasts), n (%)	16 (28,6)	17 (34,7)	0,5002	17 (45,9)	13 (22,0)	0,0139
Ответ на 36-й день: число больных с M3-статусом (бластных клеток более 25%), n (%) Response on day 36: the number of patients with M3 status (> 25% blasts), n (%)	10 (17,9)	14 (28,6)	0,1921	14 (37,8)	8 (13,6)	0,0059
Первичная рефрактерность, n (%) Primary refractory disease, n (%)	3 (5,0)	9 (18,0)	0,0294	4 (10,5)	5 (7,9)	0,6581
Смерть в индукции, n (%) Death in induction, n (%)	5 (8,3)	5 (10,0)	0,7621	1 (2,6)	9 (14,3)	0,0575
Медиана сроков смерти в индукции, дни Median time to death in induction, days	29	83	0,0122	83	50	–
Число пациентов, достигших первой ПР, n (%) The number of patients who achieved a first complete remission, n (%)	52 (86,7)	37 (74,0)	0,0052	33 (86,8)	49 (77,8)	0,2588
Медиана сроков достижения ремиссии, дни Median time to remission, days	46,5	64	0,0123	69,5	38	0,0000
Смерть в ремиссии, n (%) Death in remission, n (%)	3 (5,0)	10 (20,0)	0,0152	3 (7,9)	10 (15,9)	0,2461
Медиана сроков смерти в ремиссии, годы Median time to death in remission, years	0,63	0,73	0,9326	0,63	0,73	0,6000
Потеряны из-под наблюдения, n (%) Lost to follow-up, n (%)	3 (5,0)	3 (6,0)	0,8181	3 (7,9)	3 (4,8)	0,5188
Вторая опухоль Second tumor	0	0	–	0	0	–
Рецидивы, n (%) Relapses, n (%)	29 (48,3)	12 (24,0)	0,0086	19 (50,0)	17 (27,0)	0,0193
Медиана сроков рецидива, месяцы Median time to relapse, months	16,7	23,8	0,3655	15,4	22,6	0,2428
Находятся в ПППР, n (%) Patients in the first CCR, n (%)	17 (28,3)	12 (24,0)	0,6075	8 (26,1)	19 (30,2)	0,3165

в зависимости от размеров селезенки. Уровень CIR у пациентов в зависимости от размеров селезенки не отличается (таблица 5).

Достоверных различий в результатах терапии и показателях выживаемости, равно как и кумулятивных рисках у пациентов, имеющих инициальное вовлечение ЦНС и не имеющих такового, обнаружено не было.

Ранний ответ на терапию, определяемый по количеству бластных клеток на 8-й день индукции в крови и на 15-й день индукции в КМ, также имел прогностическое значение. Так, показатели ОБ и БСВ у пациентов с уровнем 1000 бластных клеток в 1 мкл ПК и более на 8-й день терапии были в 3 раза ниже таковых у больных с хорошим ответом на фор-фазу, а CIR и CID – в 2 раза хуже (различия достоверны) (таблица 5). Аналогичные показатели в зависимости от уровня бластных клеток менее и более 10% на 15-й день в миелограмме также были достоверно в 2 раза хуже у пациентов с более высоким бластозом. Еще более драматично отличались показатели ОБ и БСВ у больных в зависимости от уровня бластных клеток на 36-й день индукции – от $8,3 \pm 7,0\%$ и $12,5 \pm 6,8\%$ соответственно при уровне 25% бластных клеток и более до $52,5 \pm 7,4\%$ и $49,5 \pm 7,3\%$ соответственно при их уровне менее 5% (различия достоверны) (таблица 5).

Анализ различий в показателях выживаемости в зависимости от примененного в индукции глюкокортикоида, несмотря на более высокие показатели ОБ и БСВ в пользу метилпреднизолона в дозе 120 мг/м^2 , выявил достоверные различия лишь при исследовании CID. При этом достоверно худшие результаты оказались при применении метилпреднизолона в дозе 60 мг/м^2 (таблица 5).

Различия в ответах и показателях выживаемости между подгруппами пациентов группы высокого риска

ГВР в протоколе ALL-MB 2002 неоднородна по своей биологической природе и включала пациентов со стратифицирующими аномалиями, к которым относятся транслокации $t(9;22)$ и $t(4;11)$, и больных без таких аномалий, не достигших ремиссии на 36-й день протокола индукции. Немногочисленность этих подгрупп обуславливает невозможность при большинстве видов анализа обнаружить достоверные различия между подгруппами по инициальным клинико-лабораторным показателям, частотным показателям ответов, ОБ и БСВ, CIR и CID (таблицы 3 и 4).

Тем не менее первичная рефрактерность достоверно реже отмечалась у пациентов с транслокацией $t(9;22)$. К сожалению, у них же была отмечена наибольшая летальность в ремиссии и потеря из-под наблюдения, очевидно, связанные с более частым

проведением у таких больных аллогенной ТГСК, в том числе в условиях клиник, не входивших в состав группы «Москва–Берлин». При Rh-позитивном ОЛЛ наблюдались также лучшие показатели раннего ответа, наименьшее число больных, не достигших ремиссии на 36-й день, и наибольшая доля пациентов, достигших первой ПР.

Уровень рецидивов между подгруппами достоверно не отличался, однако он был наименьшим у пациентов с ОЛЛ с транслокацией $t(4;11)$ и наибольшим у не ответивших на 36-й день. В данных подгруппах преобладали ранние и очень ранние рецидивы, в то время как у пациентов с Rh-позитивным ОЛЛ рецидивы по частоте были распределены равномерно. Во всех подгруппах преобладали изолированные костномозговые рецидивы.

Наибольшее число пациентов, находящихся в ПППР, отмечено в группе ОЛЛ с транслокацией $t(4;11)$, наименьшее – в группе с Rh-позитивным ОЛЛ.

ОБ и БСВ были наибольшими у больных ОЛЛ с транслокацией $t(4;11)$ – $54,5 \pm 15\%$ и $45,5 \pm 15\%$ соответственно, наименьшими – у пациентов без стратифицирующих аномалий, не достигших ремиссии на 36-й день, – $29,1 \pm 5,6\%$ и $27,1 \pm 5,3\%$ соответственно. CIR был максимальным у больных, не ответивших на терапию индукции ($42,9 \pm 5,2\%$), а CID – у пациентов с Rh-позитивным ОЛЛ ($31,0 \pm 8,6\%$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование ALL-MB 2002 стало первым в линейке протоколов «Москва–Берлин», в котором была выделена ГВР, получившая свои стратификационные критерии и программу терапии. В исследовании ALL-MB 2002 приняли участие 36 клиник России и Республики Беларусь, что позволило начать отрабатывать интересные терапевтические концепции, правда, в основном в ГСР и ГПР. Что касается пациентов ГВР, то исследование впервые показало уровень ответов и выживаемость в данной когорте больных и позволило начать отрабатывать в мультицентровом формате высокоинтенсивную блоковую терапию. Результаты терапии в данной подгруппе оказались ниже в протоколе ALL-MB 2002, чем в зарубежных сопоставимых протоколах [18–22], что обусловлено отчасти очень высоким уровнем индукционной и ремиссионной летальности и низкой частотой проведения ТГСК как одной из наиболее эффективных опций, позволяющих консолидировать достигнутый на фоне высокодозной полихимиотерапии ответ [23]. Проблемой также являлось отсутствие возможности проведения дополнительных генетических исследований у данных больных и оценки уровня минимальной остаточной болезни в качестве интегрального показателя, позволяющего

выделить подгруппу больных, однозначно нуждающихся в ТГСК.

Наилучшие показатели ОВ в ГВР были достигнуты у пациентов с ОЛЛ старше 1 года с наличием транслокации t(4;11) – $54,5 \pm 15,0\%$. Однако на современном этапе такие показатели выживаемости никак не могут считаться удовлетворительными. В протоколе ALL-MB 2002 этим пациентам была предложена высокодозная химиотерапия без облигатной ТГСК. Очевидно, что полученные результаты нуждаются в улучшении, однако редкость данной формы ОЛЛ сильно затрудняет выработку специфических эффективных мероприятий. Работа с данными пациентами продолжится в ходе протокола ALL-MB 2008, но настоящие перспективы улучшения результатов появятся гораздо позже.

В целом скромные результаты терапии пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ, несомненно, отражают недостаточные финансовые и логистические возможности мультицентровой группы организовать валидацию и мониторинг молекулярного транскрипта для выделения подгруппы больных, нуждающихся в дополнительной интенсификации терапии. Кроме этого, нельзя не отметить, что рутинная доступность главного медикамента для лечения данной формы ОЛЛ – ингибитора тирозинкиназы (ИТК) первого поколения иматиниба стала возможной только с 2005 г. и в ходе исследования ALL-MB 2002 половина пациентов данный препарат вовсе не получали, ограничиваясь высокодозной химиотерапией. По мере роста понимания места иматиниба, а затем и других ИТК, модификации режимов их применения результаты терапии пациентов с данной формой ОЛЛ будут улучшены уже в рамках исследования ALL-MB 2008.

Экстремально низкие показатели ОВ у больных ГВР протокола ALL-MB 2002, развивших рецидив, свидетельствуют о чрезвычайной важности разработки и оптимизации терапии первой линии у них, так как возможности терапии «спасения» весьма ограничены. Встречающийся в зарубежной литературе меткий термин “one way ticket” применительно к данным пациентам как нельзя лучше описывает драматичность этого участка исследований и терапии ОЛЛ. Феномен наличия худших ответов второй линии именно у пациентов протоколов «Москва–Берлин» также пока не нашел своего объяснения. Результаты исследования ALL-MB 2002 послужили основой для дальнейших исследований в рамках протоколов ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Litvinov D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>
Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>
Aleynikova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>
Fechina L.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>
Kondratchik K.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8729-2629>
Inyushkina E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3888-9656>
Aslanyan K.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6067-446X>
Ryskal O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0311-325X>
Zharikova L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-8676>
Bydanov O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>
Lagoyko S.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3793-104X>
Rumyantseva Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9670-3728>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература

- Schrapp M., Stanulla M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. In: Treatment of acute leukemias. Pui C.-H. (ed.). Totowa, New Jersey: Humana Press; 2003.
- Pui C.-H., Robison L.L., Look A.T. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2008; 371 (9617): 1030–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60457-2
- Inaba H., Pui C.-H. Advances in the diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Med* 2021; 10 (9): 1926. DOI: 10.3390/jcm10091926
- Vrooman L.M., Silverman L.B. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: prognostic factors and clinical advances. *Curr Hematol Malig Rep* 2016; 11 (5): 385–94. DOI: 10.1007/s11899-016-0337-y
- Inaba H., Mullighan C.G. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2020; 105 (11): 2524–39. DOI: 10.3324/haematol.2020.247031
- Литвинов Д.В., Карелин А.Ф., Романова К.И., Румянцев Ю.В., Карачунский А.И. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы. *Доктор.Ру* 2015; 10 (111): 30–7.
- Лебедев В.В., Румянцев А.Г., Мякова Н.В., Тимаков А.М., Карачунский А.И., Шамардина А.В. и др. Результаты мультицентрового исследования лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB 91/ALL-BFM 90m: анализ эффективности и токсичности. *Терапевтический архив* 2007; 79 (7): 19–26.
- Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A., Miakova N., Timakov A., Mahortih T., et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia* 2008; 22 (6): 1144–53. DOI: 10.1038/leu.2008.63
- Кондратчик К.Л., Карачунский А.И., Литвинов Д.В., Шамардина А.В., Алейникова О.В., Фечина Л.Г. и др. Эффективность протокола ALL-MB 2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Терапевтический архив* 2010; (7): 11–9.
- Румянцев Ю.В., Карачунский А.И., Алейникова О.В., Фечина Л.Г., Шамардина А.В., Литвинов Д.В. и др. Прогностические факторы в мультицентровом исследовании лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в протоколах Москва–Берлин. *Онкогематология* 2010; 1: 37–49.
- Karachunskiy A., Roumiantseva J., Lagoiko S., Bühner C., Tallen G., Aleinikova O., et al. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone – long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB 2002. *Leukemia* 2015; 29 (9): 1955–8.
- Karachunskiy A., Tallen G., Roumiantseva J., Lagoiko S., Chervova A., von Stackelberg A., et al. Reduced vs. standard dose native E. coli-asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: long-term results of the randomized trial Moscow–Berlin 2002. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145 (4): 1001–12. DOI: 10.1007/s00432-019-02854-x
- Bene M., Castoldi G., Knapp W., Ludwig W.D., Matutes., Orfao A., et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9 (10): 1783–6.
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457–81.
- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163–70.
- Kalbfleisch J., Prentice R. The Statistical Analysis of Failure Time Data. Wiley, New York; 2002.
- Cortese G., Andersen P.K. Competing risks and time-dependent covariates. *Biom J* 2010; 52 (1): 138–58.
- Arico M., Valsecchi M.G., Rizzari C., Barisone E., Biondi A., Casale F., et al. Long-term results of the AIEOP-ALL-95 trial for childhood acute lymphoblastic leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the framework of Berlin-Frankfurt-Muenster-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26 (2): 283–9.
- Bhojwani D., Howard S.C., Pui C.-H. High-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9 Suppl 3 (Suppl 3): S222–30.
- Hunger S.P., Loh M.L., Whitlock J.A., Winick N.J., Carroll W.L., Devidas M., et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (6): 957–63. DOI: 10.1002/pbc.24420
- Stary J., Zimmermann M., Campbell M., Castillo L., Dibar E., Donska S., et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014; 32 (3): 174–84. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.6522
- Pui C.-H., Yang J.J., Hunger S.P., et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 2938–48. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.1636
- Pulsipher M.A., Peters C., Pui C.-H. High-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: to transplant or not to transplant? *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (1 Suppl): S137–48. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.10.005