

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-3-59-70>

## Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002: результаты мультицентрового ретроспективного исследования

Т.Т. Валиев<sup>1</sup>, М.А. Шервашидзе<sup>1</sup>, И.В. Осипова<sup>2</sup>, Т.И. Бурлуцкая<sup>3</sup>, Н.А. Попова<sup>4</sup>,  
Н.С. Осмульская<sup>5</sup>, Г.А. Алескерова<sup>6</sup>, С.Л. Сабанцев<sup>7</sup>, З.С. Гордеева<sup>7</sup>, Н.А. Батманова<sup>1</sup>,  
М.Р. Тренина<sup>1</sup>, Д.В. Бирлюкова<sup>1</sup>, К.И. Киргизов<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Россия, 420138, Казань, Оренбургский тракт, 140; <sup>3</sup>ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница»; Россия, 308036, Белгород, ул. Губкина, 44; <sup>4</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138, Волгоград, ул. Землячки, 78; <sup>5</sup>БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 644001, Омск, ул. Куйбышева, 77;

<sup>6</sup>Национальный онкологический центр Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики; Республика Азербайджан, AZ1011, Баку, ул. Г. Зардаби, 79б; <sup>7</sup>ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница имени Л.И. Соколовой»; Россия, 424004, Йошкар-Ола, ул. Волкова, 104

**Контактные данные:** Тимур Теймуразович Валиев [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

За всю историю разработки программ лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей одним из мировых идеологов оригинальных, научно-обоснованных терапевтических подходов была немецкая группа BFM (Berlin–Frankfurt–Münster). Неудивительно, что современные программы терапии ОЛЛ, предложенные группой BFM, являются высокоэффективными и используются во многих странах мира. Понимая возможность выздоровления подавляющего большинства детей с ОЛЛ на протоколе ALL IC-BFM 2002, он был одобрен в 2020 г. Научно-практическим советом Минздрава России как клиническая рекомендация для лечения ОЛЛ (ID:529).

В настоящей работе представлена эволюция протоколов группы BFM в лечении ОЛЛ и первый в России мультицентровый опыт терапии ОЛЛ у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002.

В исследование включены 408 пациентов детского и подросткового возраста с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, лечение которым проводилось по протоколу ALL IC-BFM 2002 с 01.11.2003 по 12.05.2021. Оценка выживаемости больных проведена на 01.06.2021.

Протокол ALL IC-BFM 2002 показал высокую эффективность в рамках мультицентрового ретроспективного исследования. Пятнадцатилетняя бессобытийная выживаемость составила  $83,7 \pm 2,1$  %, безрецидивная выживаемость –  $88 \pm 1,8$  % и общая выживаемость –  $93,4 \pm 1,4$  %. Следовательно, протокол ALL IC-BFM 2002 воспроизводим в клиниках России и позволяет получить результаты, аналогичные таковым в ведущих мировых медицинских центрах.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, лечение, ALL IC-BFM 2002, дети

**Для цитирования:** Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., Бурлуцкая Т.И., Попова Н.А., Осмульская Н.С., Алескерова Г.А., Сабанцев С.Л., Гордеева З.С., Батманова Н.А., Тренина М.Р., Бирлюкова Д.В., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002: результаты мультицентрового ретроспективного исследования. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):59–70.

### Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children by ALL IC-BFM 2002 protocol: results of multicenter retrospective study

T.T. Valiev<sup>1</sup>, M.A. Shervashidze<sup>1</sup>, I.V. Osipova<sup>2</sup>, T.I. Burlutskaya<sup>3</sup>, N.A. Popova<sup>4</sup>, N.S. Osmulskaya<sup>5</sup>, G.A. Aleskerova<sup>6</sup>,  
S.L. Sabantsev<sup>7</sup>, Z.S. Gordeeva<sup>7</sup>, N.A. Batmanova<sup>1</sup>, M.R. Trenina<sup>1</sup>, D.V. Birlyukova<sup>1</sup>, K.I. Kirgizov<sup>1</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

<sup>2</sup>Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburg tract, Kazan, 420138, Russia;

<sup>3</sup>Children's Regional Clinical Hospital; 44 Gubkina St., Belgorod, 308036, Russia; <sup>4</sup>Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary; 78 Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia; <sup>5</sup>Regional Children's Clinical Hospital; 77 Kuibyshev St., Omsk, 644001, Russia;

<sup>6</sup>National Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan; 79b G. Zardabi St., Baku, AZ1011, Republic of Azerbaijan;

<sup>7</sup>Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova; 104 Volkova St., Yoshkar-Ola, 424004, Russia

By the whole history of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment protocols development, one of the World ideologist of original science-based therapeutic approaches was German group BFM (Berlin–Frankfurt–Münster). It is not surprisingly that modern ALL treatment protocols, developed by BFM group are high-effective and use in many countries. Understanding the probability of recovery of overwhelming ALL patients majority treated by ALL IC-BFM 2002 protocol, the Scientific-Practical Board of Ministry of Health of Russia in 2020 adopted a protocol as clinical recommendation for pediatric ALL treatment (ID:529).

In the current issue BFM ALL treatment protocols evolution is presented and first Russian multicenter experience in pediatric ALL treatment by ALL IC-BFM 2002 protocol.

It was 408 pediatric and adolescents patients with primary ALL included the study. All of them were treated by ALL IC-BFM 2002 protocol from 01.11.2003 to 12.05.2021. Survival rate was estimated on 01.06.2021.

ALL IC-BFM 2002 demonstrated a high efficiency in multicenter retrospective study. 15-year event-free survival was  $83.7 \pm 2.1\%$ , relapse-free survival –  $88 \pm 1.8\%$  and overall survival –  $93.4 \pm 1.4\%$ . So, ALL IC-BFM 2002 protocol could be realized in Russian clinics and give results similar to world's leading medical centers.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia, treatment, ALL IC-BFM 2002, children

**For citation:** Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., Burlutskaya T.I., Popova N.A., Osmulskaya N.S., Aleskerova G.A., Sabantsev S.L., Gordeeva Z.S., Batmanova N.A., Trenina M.R., Birlyukova D.V., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children by ALL IC-BFM 2002 protocol: results of multicenter retrospective study. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021;8(3):59–70.

#### Информация об авторах

T.T. Valiev: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>  
M.A. Shervashidze: научный сотрудник отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: shervashidze85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>  
I.V. Osipova: заведующая детским онкологическим отделением Детской республиканской клинической больницы (Казань), e-mail: ivos29@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>  
T.I. Burlutskaya: заведующая детским онкологическим отделением Детской областной клинической больницы (Белгород), e-mail: gematology@mail.ru  
N.A. Popova: заведующая детским онкологическим отделением Волгоградского областного клинического онкологического диспансера, e-mail: napopova753@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5049-3638>  
N.S. Osmulskaya: заведующая детским онкологическим отделением Областной детской клинической больницы (Омск), e-mail: natuly65@mail.ru  
G.A. Aleskerova: к.м.н., заведующая детским отделением химиотерапии Национального центра онкологии Республики Азербайджан (Баку), e-mail: aleskerova@rambler.ru  
S.L. Sabantsev: заведующий детским онкогематологическим отделением, врач-гематолог, врач-детский онколог Йошкар-Олинской детской городской больницы им. Л.И. Соколовой, e-mail: sabantsevdbg@yandex.ru  
Z.S. Gordeeva: заместитель главного врача по медицинской части, врач-детский онколог Йошкар-Олинской детской городской больницы им. Л.И. Соколовой, e-mail: dgb@mari-el.ru  
N.A. Batmanova: к.м.н., заведующая отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, e-mail: batmanova\_natuly@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>  
M.R. Trenina: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: treninama@yandex.ru  
D.V. Birlyukova: к.м.н., врач-методист организационно-методического отдела НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, e-mail: birlyukova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0259-8758>  
K.I. Kirgizov: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370  
S.R. Varfolomeeva: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

#### Information about the authors

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>  
M.A. Shervashidze: Research Associate of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shervashidze85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>  
I.V. Osipova: Head of the Pediatric Oncology Department of the Children's Republican Clinical Hospital (Kazan), e-mail: ivos29@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>  
T.I. Burlutskaya: Head of the Children's Oncology Department of the Children's Regional Clinical Hospital (Belgorod), e-mail: gematology@mail.ru  
N.A. Popova: Head of the Children's Oncology Department of the Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, e-mail: napopova753@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5049-3638>  
N.S. Osmulskaya: Head of the Children's Oncology Department of the Regional Children's Clinical Hospital (Omsk), e-mail: natuly65@mail.ru  
G.A. Aleskerova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Chemotherapy Department of the National Center of Oncology of the Republic of Azerbaijan (Baku), e-mail: aleskerova@rambler.ru  
S.L. Sabantsev: Head of the Pediatric Oncohematology Department, Hematologist, Pediatric Oncologist of the Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova, e-mail: sabantsevdbg@yandex.ru  
Z.S. Gordeeva: Deputy Chief Medical Officer, Pediatric Oncologist of the Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova, e-mail: dgb@mari-el.ru  
N.A. Batmanova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 2 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: batmanova\_natuly@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>  
M.R. Trenina: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: treninama@yandex.ru  
D.V. Birlyukova: Cand. of Sci. (Med.), Methodologist of the Organizational and Methodological Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, e-mail: birlyukova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0259-8758>  
K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>  
S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

**Вклад авторов**

Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе: разработка концепции и дизайна статьи, сбор данных, разработка автоматизированной базы данных, статистическая обработка данных, обзор литературы по теме статьи, анализ результатов исследования, написание текста рукописи, составление резюме

Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, М.Р. Тренина: анализ и интерпретация данных

Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, И.В. Осипова, Т.И. Бурлуцкая, Н.А. Попова, Н.С. Осмульская, Г.А. Алескерова, С.Л. Сабанцев, З.С. Гордеева, Н.А. Батманова, М.Р. Тренина: предоставление материалов исследования

Д.В. Бирлюкова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции и дизайна статьи, интерпретация данных

Все авторы: научное редактирование статьи и окончательное одобрение рукописи

**Authors' contributions**

*T.T. Valiev, M.A. Shervashidze: concept development and article design, data collection, development of automated database, statistic analysis, literature review on the topic of the article, analysis of study results, writing the text of the article, composing a resume*

*T.T. Valiev, M.A. Shervashidze, M.R. Trenina: analysis and data interpretation*

*T.T. Valiev, M.A. Shervashidze, I.V. Osipova, T.I. Burlutskaya, N.A. Popova, N.S. Osmulskaya, G.A. Aleskerova, S.L. Sabantsev, Z.S. Gordeeva, N.A. Batmanova, M.R. Trenina: provision of research materials*

*D.V. Birlyukova, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva: concept development and article design, data interpretation*

*All authors: scientific edition of the article and final article approval*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

**Введение**

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является наиболее частым злокачественным новообразованием детского возраста. Более 70 лет назад S. Farber впервые применил амептерин (МНН: метотрексат) в терапии и получил краткосрочные ремиссии при ОЛЛ у детей [1]. В 1952 г. J.H. Vurchenal в целях достижения ремиссии стал использовать 6-меркаптопурин. Десятилетие спустя (в 1962 г.) D. Pinkel et al. предложили концепцию «тотальной терапии», целью которой было полное излечение ОЛЛ за счет применения комбинации преднизолона, винкристина, 6-меркаптопурина, метотрексата и определения первых принципов поддерживающей терапии. Новый подход в лечении ОЛЛ позволил получить увеличение безрецидивной выживаемости (БРВ) до 3–5 лет у 50 % больных. Тем не менее рецидивы (в том числе и экстрамедуллярные, с поражением центральной нервной системы (ЦНС)) представляли серьезную терапевтическую проблему и были отмечены у 50 % детей. Частота экстрамедуллярных рецидивов составляла 64 % всех случаев рецидивов ОЛЛ [2, 3]. В работах H. Riehm et al. было показано, что ОЛЛ – это системное заболевание с вовлечением костного мозга (КМ) и экстрамедуллярных очагов. Результатом изучения лейкозогенеза стало создание принципиально нового подхода в терапии ОЛЛ у детей – берлинского протокола, включавшего индукцию ремиссии («Протокол I»), курсы реиндукции и профилактики поражения ЦНС за счет интратекального введения метотрексата и проведения лучевой терапии (ЛТ). Подобный подход привел к увеличению 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) до  $55 \pm 6$  % [4]. Для получения достоверных результатов исследования необходимо было изучить эффективность берлинского протокола на большой группе пациентов, что было невозможно в рамках одного медицинского центра.

Несколько клиник Германии в городах Берлин, Франкфурт и Мюнстер в 1974–1975 гг. внедрили берлинский протокол и организовали межцентровое

взаимодействие по лечению ОЛЛ у детей. Так сформировалась одна из ведущих мировых научно-исследовательских групп по лечению ОЛЛ – BFM (Berlin–Frankfurt–Münster) [5].

Исследовательский протокол ALL-BFM 70/76 был разработан в Берлине и не предполагал разделения больных на прогностические группы риска, все пациенты получали одинаковый объем терапии – протокол I (метотрексат, циклофосфамид и 6-меркаптопурин) и поддерживающую пульс-терапию преднизолоном и винкристином. К 1976 г. стало очевидно, что подобной терапии было недостаточно для пациентов с высоким исходным уровнем лейкоцитов, примерно у 60 % из них возникал рецидив, в большинстве случаев в течение первого года от начала лечения.

Одна из первых стратификаций больных на прогностические группы риска была представлена в протоколе ALL-BFM 76/79 и учитывала возраст больного (младше 2 лет и старше 10 лет), инициальный лейкоцитоз, поражение ЦНС, средостения, наличие органомегалии, цитохимические (кислая фосфатаза и PAS-реакция) и иммунологические (Т- или В-линейный иммунофенотип) характеристики ОЛЛ. Для больных из группы высокого риска рецидива был предложен элемент повторной интенсификации «Протокол II», который в основном представлял собой повторение индукционного этапа лечения. Терапия с использованием «Протокола II» повысила выживаемость больных группы высокого риска на 30 % по сравнению с предыдущим исследованием, в связи с чем реинтенсификация была рекомендована всем пациентам с ОЛЛ, что сопровождалось повышением общей выживаемости (ОВ) всей когорты больных до 70 % (протокол ALL-BFM 79) [6, 7].

В протоколе ALL-BFM 81/83 была разработана новая система стратификации, включающая фактор риска (BFM-RF), отражающий объем опухоли в периферической крови, печени и селезенке на момент постановки диагноза. Данное исследование было направлено на снижение токсичности лечения

и должно было ответить на важный вопрос, уступает ли эффективность внутривенного метотрексата в промежуточных дозах ( $0,5 \text{ г/м}^2/24 \text{ ч}$ , 4 введения) с интратекальным введением метотрексата проведению профилактической ЛТ (18 Гр) у группы пациентов среднего риска. Группа среднего риска выбрана неслучайно, поскольку была наиболее многочисленной (что важно для получения достоверных результатов), в группе стандартного риска ЛТ не проводилась, а результаты лечения больных группы высокого риска были неудовлетворительными, и попытка деэскалации терапии за счет замены ЛТ на метотрексат могла увеличить число неблагоприятных исходов. Кроме того, в данном исследовании повышена доза даунорубицина с 25 до 30  $\text{мг/м}^2$  на индукционном этапе терапии. В результате было показано, что в группе среднего риска эффективность предложенной тактики введения метотрексата не уступает ЛТ в профилактике поражения ЦНС при ОЛЛ [8].

К началу 80-х годов XX века становится понятным, что возможно добиться излечения ОЛЛ у детей. Появляются пациенты, пролеченные 5–10 лет назад, и состояние их здоровья становится предметом пристального внимания врачей. Отдаленные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной, эндокринной и других систем стали основой для возможности снижения интенсивности лечения у пациентов группы стандартного риска в исследовании ALL-BFM 83. Снижение интенсивности для пациентов с меньшей опухолевой массой приводит к уменьшению постхимиотерапевтических осложнений при сохранении противоопухолевой эффективности. Чтобы определить, является ли индивидуальный ответ на кортикостероиды *in vivo* прогностическим предиктором, все пациенты в этой программе получали преднизолон в режиме терапевтического «окна» в течение 7 дней (с одним дополнительным эндолюмбальным введением метотрексата в 1-й день). Число лейкозных бластов в крови оценивалось централизованно. Анализ данных показал, что примерно у 10 % пациентов обнаруживается 1000/мл бластных клеток или более в периферической крови на 8-й день терапии (“Prednisone poor response”, PPR). Конечный результат группы PPR был почти вдвое хуже, чем у пациентов, у которых было менее 1000/мл бластов в периферической крови после префазы с преднизолоном (“Prednisone good response”, PGR), что стало основой протокола ALL-BFM 86, в котором критерии стратификации на прогностические группы риска были дополнены ответом на преднизолон. Кроме того, в протоколе ALL-BFM 86 использовался расчет дозы метотрексата для эндолюмбального введения в зависимости от возраста, а не площади поверхности тела (результаты протоколов ALL-BFM 81/83). Другие модификации лечения включали применение метотрексата в высоких дозах —  $5 \text{ г/м}^2/24 \text{ ч}$ , 4 введения в сочетании с интратекальным введением метотрексата («Протокол М») для всех групп пациентов. Терапия

метотрексатом в высоких дозах требовала проведения сопроводительной терапии и лекарственного мониторинга препарата в крови. Подобный подход позволил снизить суммарную очаговую дозу ЛТ до 12 Гр у больных групп среднего и высокого риска, а в группе стандартного риска ЛТ была полностью исключена из протокола лечения. Доза даунорубицина и общая интенсивность терапии были увеличены на этапе индукции всех групп риска ОЛЛ. Стратификация больных в группу высокого риска проводилась с учетом ответа на преднизолон и/или неэффективности индукционной терапии. Для группы высокого риска была предложена экспериментальная интенсивная терапия консолидации («Протокол Е») [9].

Программа ALL-BFM 90 была направлена на дальнейшее снижение токсичности лечения для стандартной и средней групп риска и повышение интенсификации для группы с высоким риском рецидива. Улучшение выживаемости достигалось усилением индукции (путем комбинации большего количества препаратов за более короткий период времени) и дополнительного использования L-аспарагиназы в консолидации. Пациенты группы высокого риска после индукции получали короткие интенсивные блоки полихимиотерапии, основанные на противорецидивной программе BFM [10].

Программа ALL-BFM 95 была направлена на снижение дозы антрациклинов (даунорубицина) в индукционной терапии на 50 % в группе стандартного риска, предотвращение поздних рецидивов, наблюдаемых преимущественно у мальчиков, определение срока поддерживающей терапии в 12 мес. ЛТ была исключена для больных группы среднего риска с В-линейным ОЛЛ (В-ОЛЛ). Для группы высокого риска была добавлена модификация консолидации путем замены лекарств в элементах блока и повторного введения «Протокола II».

Протоколы группы BFM стали основой для разработки многих терапевтических программ. В 1991 г. некоторые группы (AIEOP, BFM, DCLSG, EORTC) начали оценивать ответ на терапию, измеренный с помощью более чувствительных методов, а именно обнаружение реаранжировки гена Т-клеточного рецептора (TCR) методом полимеразной цепной реакции. Результаты показали, что уровень минимальной остаточной болезни (МОБ) в строго регламентированные дни терапии может быть независимым прогностическим фактором. Основным недостатком такого подхода была существенная материально-техническая нагрузка при использовании у большого числа пациентов. Исследовательские группы AIEOP и BFM в 1998 г. решили разработать протокол, в котором базовой стратегией будет ответ на преднизолон на 8-й день терапии и уровень МОБ на 5-й и 12-й неделях терапии, не принимая во внимание при этом группы риска, основанные на инициальных факторах (возраст, лейкоцитоз, иммунофенотип) [11].

Пилотная версия протокола AIEOP-BFM ALL 2000 была запущена летом 2000 г., ключевым вопросом это-

го исследования было улучшение результатов терапии ОЛЛ у детей на основании ответа на лечение, а также уменьшение токсичности путем регулирования интенсивности лечения. Ввиду того, что исследование предполагало длительный сбор информации, другие члены I-BFM-SG разработали пилотную версию протокола ALL IC-BFM 2002 с аналогичной системой стратификации на прогностические группы риска, но без необходимости использовать технологически сложные и дорогостоящие методы для обнаружения МОБ. Результаты лечения ОЛЛ у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002 оказались впечатляющими – многолетняя ОВ больных составила 91,4–92 % [12].

Протоколы исследовательской группы BFM в числе первых стали использоваться в России с начала 1990-х годов. Группа BFM является одной из ведущих в мире, чьи работы демонстрируют значительные достижения в терапии ОЛЛ. Понимая данный факт и высокие результаты лечения, протокол терапии ALL IC-BFM 2002 стал одной из клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2020 г.

**Цель настоящей работы** – обобщение и анализ эффективности протокола ALL IC-BFM 2002 на территории России и дружественных стран.

#### Материалы и методы

В исследование включены 408 пациентов с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, терапия которым проводилась в строгом соответствии с протоколом ALL IC-BFM 2002 с 01.11.2003 по 12.05.2021. Оценка выживаемости больных проведена на 01.06.2021.

Лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002 выполнялось в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва), ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (Казань), ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница» (Белгород), ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница» (Омск), Национальный онкологический центр Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики (Баку), ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница им. Л.И. Соколовой». Число пролеченных больных в центрах-участниках исследования приведено в табл. 1.

За 18 лет в исследование было включено относительно небольшое число больных – 408, что обусловлено необходимостью строгого следования протоколу ALL IC-BFM 2002, кроме того, за 18 лет в ряде клиник-участниц применяли иные протоколы лечения (в том числе с 2010 г. – протокол ALL IC-BFM 2009).

Средний возраст пациентов составил 7,2 года (от 1 до 21 года), незначительно преобладали пациенты мужского пола, соотношение мальчики:девочки составило 1,3:1.

Диагноз ОЛЛ устанавливался на основании результатов миелограммы, цитологического, цитохимического, иммунологического и цитогенетического исследований КМ в локальных лабораториях клиник. Стратификация на прогностические группы риска проводилась согласно критериями протокола ALL IC-BFM 2002 с учетом возраста больного, инициального лейкоцитоза, наличия транслокаций t(9;22) или t(4;11), ответа на 8-й (периферическая кровь), 15-й и 33-й (КМ) дни терапии.

**Таблица 1.** Число больных ОЛЛ, получивших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002 в центрах-участниках исследования

**Table 1.** Number of patients with ALL treated with ALL IC-BFM 2002 in the participating centers of the study

Центры-участники Participating centers	Годы Years					Всего Total
	2003–2006	2007–2010	2011–2014	2015–2018	2019–2021	
ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», Белгород <i>Children's Regional Clinica Hospital, Belgorod</i>	1	1	6	9	1	18
БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница», Омск <i>Regional Children's Clinical Hospital, Omsk</i>	0	0	0	0	11	11
ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» <i>Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary</i>	0	0	0	0	1	1
ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань <i>Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan</i>	0	12	59	93	55	219
Национальный онкологический центр Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, Баку <i>National Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan, Baku</i>	0	0	22	1	1	24
НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва <i>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow</i>	75	56	0	0	0	131
ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница им. Л.И. Соколовой» <i>Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova</i>	0	0	0	0	4	4

Цитологические критерии ответа по КМ на 15-й и 33-й дни терапии:

- М-1 – > 5 % бластов в КМ;
- М-2 – количество бластов в КМ  $\geq 5 - < 25$  %;
- М-3 – количество бластов в КМ 25 % и более.

Критерии достижения ремиссии на 33-й день терапии:

- цитологический ответ М-1 по КМ;
- отсутствие лейкоэмических инфильтратов и других экстрамедуллярных проявлений ОЛЛ при клиническом и инструментальном обследовании;
- отсутствие бластных клеток в ликворе.

Статистическая оценка полученных данных проводилась при помощи пакета компьютерных программ SPSS 21.0, построения таблиц сопряженности по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Разница в группах считалась достоверной при  $p < 0,05$ . Оценка выживаемости проводилась при помощи построения кривых по методу Каплана–Майера. В данном исследовании оценивались БРВ, БСВ и ОВ. БРВ рассчитывалась от момента начала лечения до момента возникновения рецидива, БСВ – от начала лечения до возникновения события независимо от причины (к событиям были отнесены случаи прогрессирования ОЛЛ, смерть в ремиссии, рецидив и потеря из-под наблюдения) и ОВ – от начала лечения до смерти больного (или до последнего контакта с ним). Сравнение кривых выживаемости проводилось по методу log-rank. Разница между кривыми считалась достоверной при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Среди 408 больных, включенных в исследование, В-ОЛЛ был диагностирован в 266 (65,2 %) случаях, в 142 (34,8 %) – ОЛЛ из Т-линейных предшественников (Т-ОЛЛ). Распределение больных по группам риска представлено в табл. 2.

**Таблица 2.** Распределение больных ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска и иммунофенотипа

**Table 2.** Distribution of patients with ALL by prognostic risk group and immunophenotype

Группа риска Risk group	Т-ОЛЛ ALL of T-linear precursors	В-ОЛЛ ALL of B-linear precursors
Стандартный риск Standard risk	134 (32,8 %)	197 (48,3 %)
Средний риск Intermediate risk	4 (1 %)	53 (13,0 %)
Высокий риск High risk	4 (1 %)	16 (3,9 %)
Всего Total	142 (34,8 %)	266 (65,2 %)

Среди больных, включенных в исследование, преобладали пациенты группы стандартного риска ( $p = 0,005$ ), что превышает данные литературы и, вероятно, обусловлено отсутствием пересмотра критериев групп риска в референс-центре.

Инициальный лейкоцитоз, по данным представленной медицинской документации, удалось оценить у 367 (89,9 %) детей. Лейкоцитоз  $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$  в 2 раза чаще был отмечен у больных В-ОЛЛ, чем при Т-ОЛЛ (19,3 % против 9,8 %;  $p = 0,03$ ) (табл. 3).

**Таблица 3.** Показатели инициального уровня лейкоцитов при Т-ОЛЛ и В-ОЛЛ

**Table 3.** Initial leukocytosis rate in ALL of T- and B-linear precursors

Лейкоцитоз Leukocytosis	Т-ОЛЛ ALL of T-linear precursors	В-ОЛЛ ALL of B-linear precursors
$< 20 \times 10^9/\text{л}$	99 (27,0 %)	161 (43,9 %)
$\geq 20 \times 10^9/\text{л}$	36 (9,8 %)	71 (19,3 %)
Всего Total	135 (36,8 %)	232 (63,2 %)

Важным фактором прогноза и риск-стратифицирующим критерием является ответ на 8-й день терапии, оцениваемый по абсолютному числу бластных клеток в периферической крови. Данный показатель был представлен у 361 (88,5 %) больного (табл. 4).

**Таблица 4.** Характеристика ответа на 8-й день терапии ОЛЛ

**Table 4.** Characteristics of the response on the 8<sup>th</sup> day of therapy ALL

Абсолютное число бластов Absolute number of blasts	Т-ОЛЛ ALL of T-linear precursors		В-ОЛЛ ALL of B-linear precursors	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%
$< 1 \times 10^9/\text{л}$	116	85,9	209	92,5
$> 1 \times 10^9/\text{л}$	19	14,1	17	7,5
Всего Total	135	100	226	100

Следовательно, плохой ответ на преднизолон на 8-й день терапии отмечался почти в 2 раза чаще при Т-ОЛЛ, чем при В-ОЛЛ (14,1 % против 7,5 %;  $p = 0,04$ ).

Следующей прогностически значимой контрольной точкой является оценка ответа на 15-й день терапии. По результатам костномозговой пункции на 15-й день программной полихимиотерапии у 326 (79,9 %) пациентов отмечен ответ М-1, у 34 (8,3 %) – М-2 и ответ М-3 констатирован у 21 (5,1 %) ребенка. У 27 (6,6 %) больных не удалось получить данные о цитологическом ответе на 15-й день лечения (табл. 5).

**Таблица 5.** Распределение больных ОЛЛ по цитологическому ответу на 15-й день терапии

**Table 5.** Distribution of ALL patients by cytological response on the 15<sup>th</sup> day of therapy

Ответ Response	Число больных Number of patients	
	абс. abs.	%
М-1	326	79,9
М-2	34	8,3
М-3	21	5,1
Нет данных No data	27	6,6
Всего Total	408	100

В зависимости от линейной принадлежности бластных клеток ОЛЛ при В-ОЛЛ ответ М-1 на 15-й день терапии был достигнут у 223 (91,4 %) пациентов, тогда как при Т-ОЛЛ – у 103 (75,2 %). Ответ М-2 отмечался у 12 (4,9 %) больных В-ОЛЛ и у 22 (16,0 %) детей с Т-ОЛЛ. М-3 несколько чаще регистрировался при Т-ОЛЛ – в 12 (8,8 %) случаях, тогда как при В-ОЛЛ – в 9 (3,7 %) (табл. 6).

Таблица 6. Корреляция ответа на 15-й день терапии и иммунологического варианта ОЛЛ

Table 6. Correlation of the response on the 15<sup>th</sup> day of therapy and the immunological variant of ALL

Лейкоцитоз Leukocytosis	Т-ОЛЛ ALL of T-linear precursors	В-ОЛЛ ALL of B-linear precursors
М-1	103 (75,2 %)	223 (91,4 %)
М-2	22 (16,0 %)	12 (4,9 %)
М-3	12 (8,8 %)	9 (3,7 %)
Всего Total	137	244

Частота достижения полной клинико-гематологической ремиссии к 33-му дню терапии была высокой и отмечена у 401 (98,3 %) больного. Лишь в 7 (1,7 %) случаях полная клинико-гематологическая ремиссия достигнута не была (рис. 1).

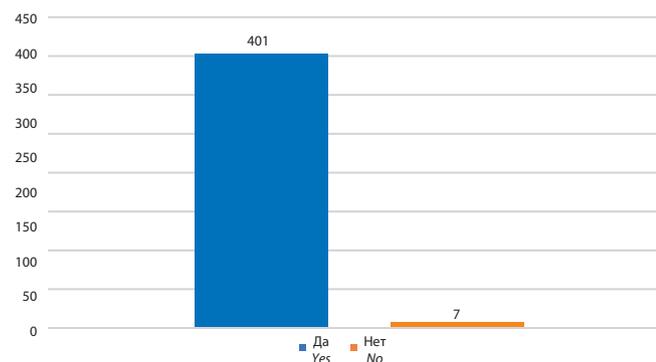


Рис. 1. Распределение больных ОЛЛ в зависимости от достижения полной клинико-гематологической ремиссии на 33-й день терапии

Fig. 1. Distribution of patients with ALL by complete clinical and hematological remission on the 33<sup>rd</sup> day of therapy

При анализе выживаемости всей группы больных, получивших лечение по программе ALL IC-BFM 2002, 15-летняя БСВ составила  $83,7 \pm 2,1\%$  (средний срок наблюдения –  $181,41 \pm 3,6$  мес), БРВ –  $88 \pm 1,8\%$  (средний срок наблюдения –  $188,78 \pm 3,25$  мес), ОВ –  $93,4 \pm 1,4\%$  (средний срок наблюдения –  $199,36 \pm 2,43$  мес). Показатель индукционной летальности составил 0,5 % ( $n = 2$ ), а смерть в ремиссии – 4,2 % ( $n = 17$ ) (рис. 2–4).

На протяжении длительного времени Т-линейный иммунофенотип ОЛЛ считался фактором неблагоприятного прогноза. В настоящем исследовании также оказалось, что 15-летняя ОВ при Т-ОЛЛ достоверно хуже, чем в случаях В-ОЛЛ –  $88,2 \pm 2,8\%$  (средний срок наблюдения –  $190,41 \pm 4,8$  мес) против  $97,8 \pm 1\%$

(средний срок наблюдения –  $203,1 \pm 1,8$  мес),  $p = 0,001$ . Тем не менее, анализируя БСВ и БРВ в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток, достоверные раз-

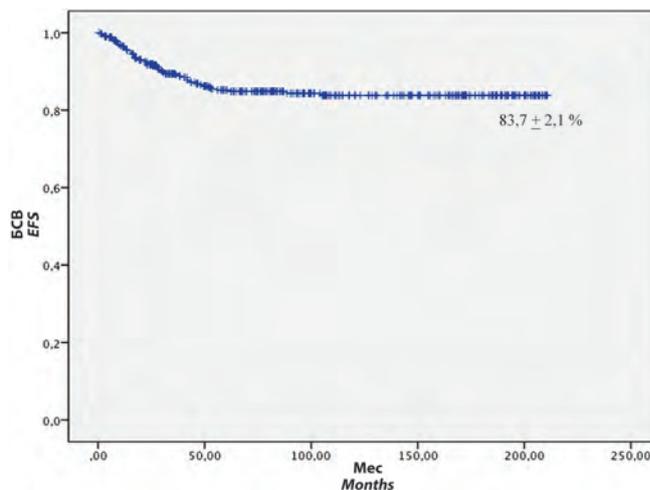


Рис. 2. БСВ при ОЛЛ на протоколе ALL IC-BFM 2002

Fig. 2. EFS rate in ALL on ALL IC-BFM 2002 protocol

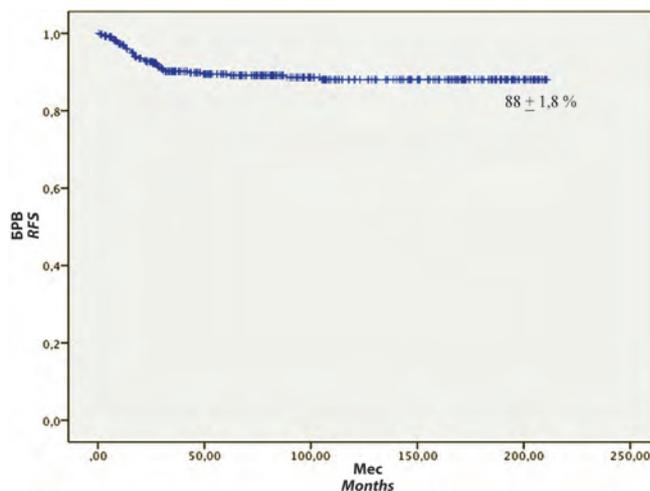


Рис. 3. БРВ при ОЛЛ на протоколе ALL IC-BFM 2002

Fig. 3. RFS rate in ALL on ALL IC-BFM 2002 protocol

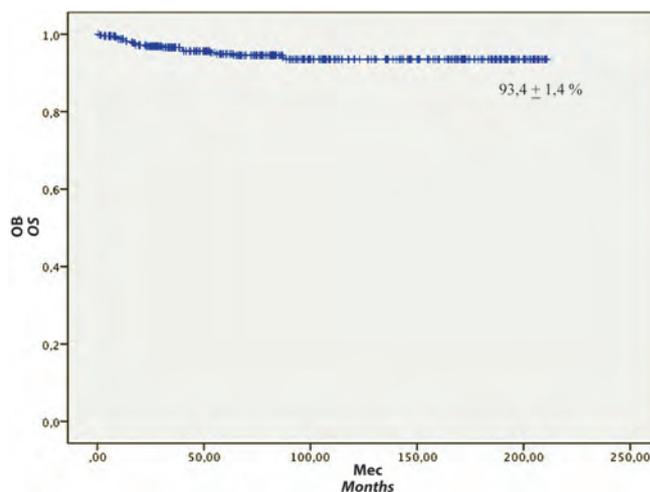


Рис. 4. ОВ при ОЛЛ на протоколе ALL IC-BFM 2002

Fig. 4. OS rate in ALL on ALL IC-BFM 2002 protocol

личия не получены. Так, 15-летняя БСВ при В-ОЛЛ составила  $83,8 \pm 3,4$  % (средний срок наблюдения –  $180,3 \pm 4,7$  мес), тогда как при Т-ОЛЛ –  $81,5 \pm 3,3$  % (средний срок наблюдения –  $176 \pm 6,1$  мес),  $p = 0,6$ . Пятнадцатилетняя БРВ оказалась  $86,5 \pm 3,0$  % (средний срок наблюдения –  $184,8 \pm 4,4$  мес) у больных В-ОЛЛ и  $87,9 \pm 2,8$  % (средний срок наблюдения –  $186,9 \pm 5,4$  мес) у пациентов с Т-ОЛЛ,  $p = 0,7$  (табл. 7).

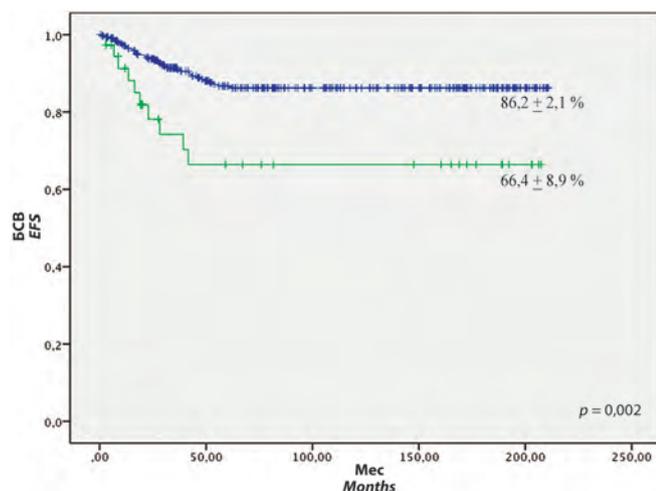
**Таблица 7.** Показатели выживаемости больных ОЛЛ в зависимости от иммунофенотипа, средний срок наблюдения – 15 лет ( $p = 0,6$ )

**Table 7.** Survival rates of patients with ALL by immunophenotype, average follow-up period – 15 years ( $p = 0.6$ )

Показатель Indicator	Т-ОЛЛ ALL of T-linear precursors	В-ОЛЛ ALL of B-linear precursors
БСВ EFS	$81,5 \pm 3,3$ %	$83,8 \pm 3,4$ %
БРВ RFS	$87,9 \pm 2,8$ %	$86,5 \pm 3,0$ %
ОВ OS	$88,2 \pm 2,8$ %	$97,8 \pm 1$ %

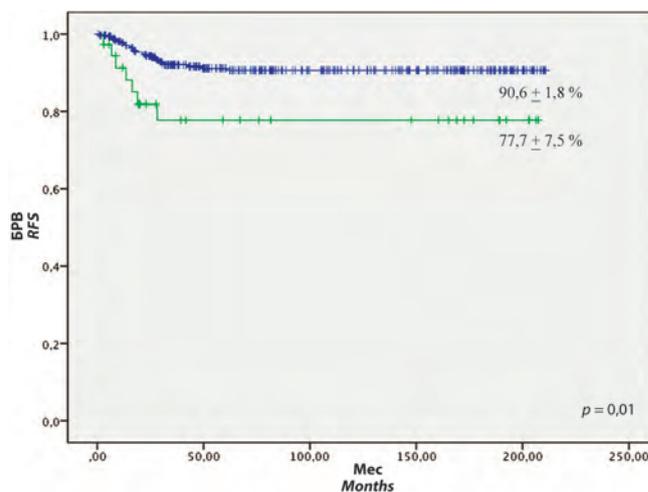
Ответ на 8-й день терапии в течение многих десятилетий был важным прогностическим фактором. При анализе результатов терапии по протоколу ALL IC-BFM 2002 в зависимости от ответа на 8-й день лечения было показано, что у больных с «хорошим ответом» на преднизолон 15-летняя БСВ составила  $86,2 \pm 2,1$  %, БРВ –  $90,6 \pm 1,8$  % и ОВ –  $94 \pm 1,5$  %. У детей с «плохим ответом» показатели выживаемости статистически не различались: БСВ –  $66,4 \pm 8,9$  %, БРВ –  $77,7 \pm 7,5$  %, ОВ –  $80,9 \pm 3,1$  % (рис. 5–7).

При оценке 15-летней БСВ в зависимости от ответа на 15-й день терапии оказалось, что наилучшие результаты получены в группе больных с ответом М-1 –  $84,1 \pm 2,3$  %. При М-2-ответе БСВ составила  $79,6 \pm 7,5$  %, тогда как при М-3 –  $70,8 \pm 10,1$  % (рис. 8).



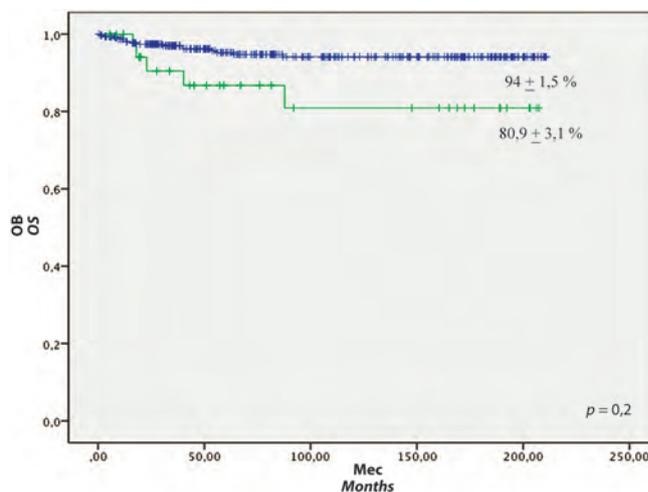
**Рис. 5.** БСВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на преднизолон на 8-й день терапии

**Fig. 5.** EFS rate in patients with ALL depending on the response to prednisone on the 8<sup>th</sup> day of therapy



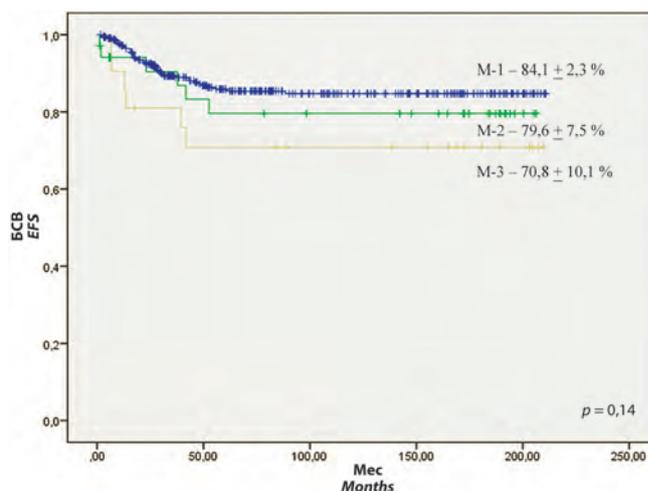
**Рис. 6.** БРВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на преднизолон на 8-й день терапии

**Fig. 6.** RFS rate in patients with ALL depending on the response to prednisone on the 8<sup>th</sup> day of therapy



**Рис. 7.** ОВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на преднизолон на 8-й день терапии

**Fig. 7.** OS rate in patients with ALL depending on the response to prednisone on the 8<sup>th</sup> day of therapy



**Рис. 8.** БСВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 15-й день терапии

**Fig. 8.** EFS rate in patients with ALL depending on the response on the 15<sup>th</sup> day of therapy

БРВ больных ОЛЛ оказалась наиболее высокой при достижении на 15-й день терапии ответов М-2 и М-1 –  $97,1 \pm 2,9\%$  (средний срок наблюдения –  $187,7 \pm 3,7$  мес) и  $87,5 \pm 2,1\%$  (средний срок наблюдения –  $200,2 \pm 5,9$  мес) соответственно, тогда как при М-3-ответе –  $81 \pm 8,6\%$  (средний срок наблюдения –  $171 \pm 17,1$  мес) ( $p = 0,2$ ) (рис. 9).

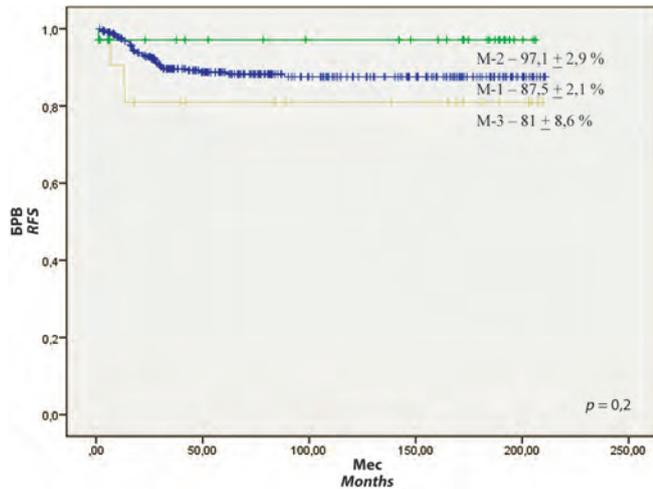


Рис. 9. БРВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 15-й день терапии

Fig. 9. RFS rate in patients with ALL depending on the response on the 15<sup>th</sup> day of therapy

ОВ у детей с ОЛЛ в зависимости от ответа на 15-й день терапии составила  $95,5 \pm 1,3\%$  для ответа М-1 (средний срок наблюдения –  $202,6 \pm 2,3$  мес), для ответа М-2 –  $79,6 \pm 7,5\%$  (средний срок наблюдения –  $171,5 \pm 12,9$  мес), для ответа М-3 –  $83,8 \pm 8,7\%$  (средний срок наблюдения –  $183,8 \pm 13,7$  мес),  $p = 0,8$  (рис. 10).

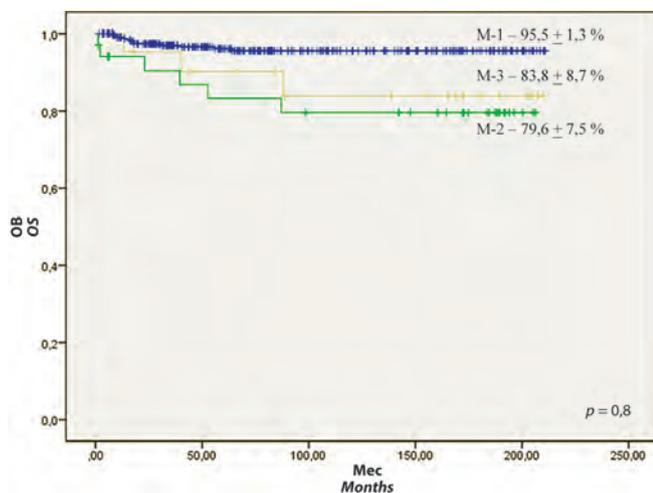


Рис. 10. ОВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 15-й день терапии

Fig. 10. OS rate in patients with ALL depending on the response on the 15<sup>th</sup> day of therapy

БСВ зависела от линейной принадлежности бластных клеток и ответа на 15-й день индукции.

Так, 15-летняя БСВ при Т-ОЛЛ в случае достижения М-1-ответа на 15-й день лечения составила  $85,3 \pm 3,5\%$ , М-2 –  $72,2 \pm 9,5\%$  и М-3 –  $66,7 \pm 13,6\%$  (табл. 8).

Таблица 8. Показатели выживаемости больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 15-й день терапии, средний срок наблюдения – 15 лет ( $p = 0,6$ )

Table 8. Survival rates of patients with ALL depending on the response on the 15<sup>th</sup> day of therapy, average follow-up period – 15 years ( $p = 0.6$ )

Показатель Indicator	Т-ОЛЛ ALL of T-linear precursors			В-ОЛЛ ALL of B-linear precursors		
	M-1	M-2	M-3	M-1	M-2	M-3
БСВ EFS	$85,3 \pm 3,5\%$	$72,2 \pm 9,5\%$	$66,7 \pm 13,6\%$	$83 \pm 3,4\%$	100 %	$77,8 \pm 13,9\%$
БРВ RFS	$87,3 \pm 3,3\%$	$95,2 \pm 4,4\%$	$83,8 \pm 10,8\%$	$86,4 \pm 3,1\%$	100 %	$77,8 \pm 13,9\%$
ОВ OS	$92,0 \pm 2,7\%$	$72,7 \pm 9,5\%$	$80,5 \pm 11,9\%$	$97,8 \pm 1,1\%$	100 %	$88,9 \pm 10,5\%$

Показатели 15-летней БРВ оказались максимально приближены к таковым при анализе БСВ. Так, в группе больных В-ОЛЛ с М-2-ответом все пациенты живы (100 %). При М-1-ответе БРВ составила  $86,4 \pm 3,1\%$ , а при М-3 –  $77,8 \pm 13,9\%$ . Пятнадцатилетняя ОВ больных В-ОЛЛ оказалась максимально высокой: при М-2-ответе все пациенты живы (100 %), а при М-1-ответе ОВ составила  $97,8 \pm 1,1\%$ . Достоверно ниже ОВ была у больных с М-3-ответом на 15-й день терапии –  $88,9 \pm 10,5\%$  (см. табл. 6).

БСВ у детей с ОЛЛ с учетом ответа на 33-й день терапии составила  $84,1 \pm 2,3\%$  при М-1 (средний срок наблюдения –  $182,2 \pm 4$  мес), при М-2 –  $82,4 \pm 6,5\%$  (средний срок наблюдения –  $176,4 \pm 11,3$  мес), а М-3 –  $50 \pm 17,7\%$  (средний срок наблюдения –  $74,36 \pm 22,7$  мес) ( $p = 0,001$ ) (рис. 11). БРВ у больных, достигших М-2-ответа, оказалась  $93,8 \pm 4,2\%$  (средний срок наблюдения –  $188,9 \pm 3,6$  мес), М-1 –  $88,2 \pm 2\%$  (средний срок наблюдения –  $197,1 \pm 7,8$  мес) и М-3 –  $50 \pm 17,7\%$  (средний срок наблюдения –  $73,9 \pm 27,7$  мес) ( $p = 0,001$ ) (рис. 12).

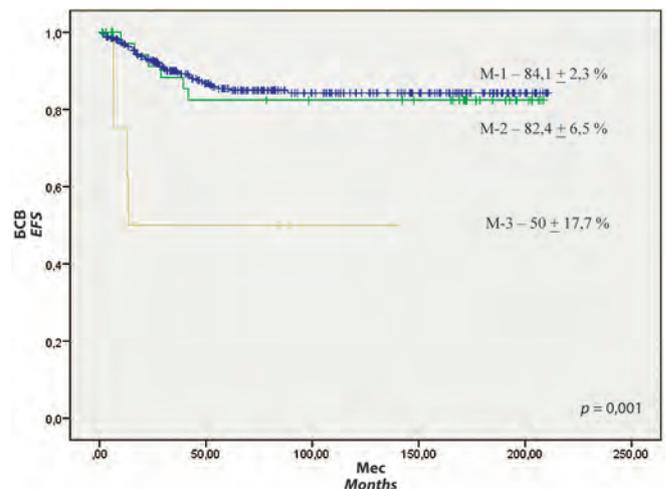


Рис. 11. БСВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 33-й день терапии

Fig. 11. EFS rate in patients with ALL depending on the response on the 33<sup>rd</sup> day of therapy

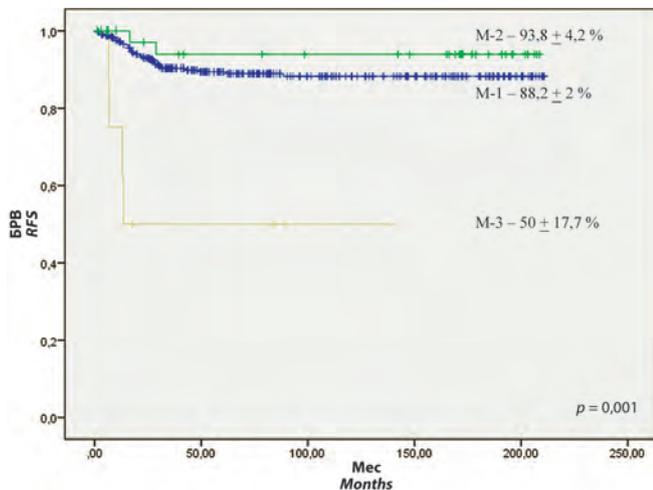


Рис. 12. БРВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 33-й день терапии

Fig. 12. RFS rate in patients with ALL depending on the response on the 33<sup>rd</sup> day of therapy

ОВ в группе больных с М-1-ответом на 33-й день терапии оказалась  $94,8 \pm 1,5 \%$  (средний срок наблюдения –  $201,8 \pm 11,3$  мес), с М-3 –  $87,5 \pm 11,7 \%$  (средний срок наблюдения –  $173,74 \pm 11,9$  мес) и с М-2 –  $80 \pm 6,8 \%$  (средний срок наблюдения –  $123 \pm 14,6$  мес),  $p = 0,03$  (рис. 13).

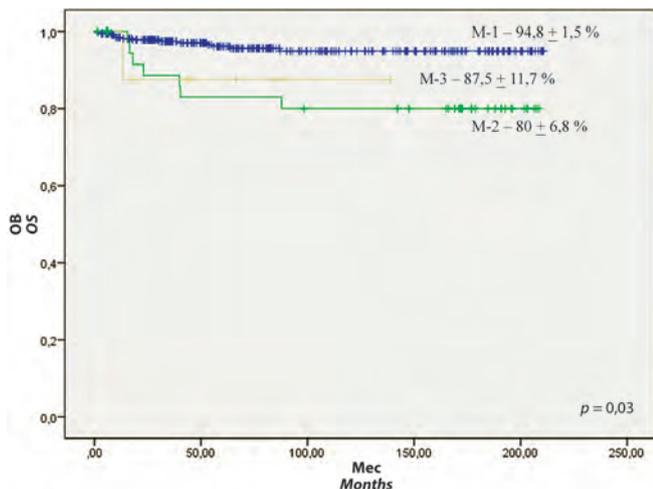


Рис. 13. ОВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 33-й день терапии

Fig. 13. OS rate in patients with ALL depending on the response on the 33<sup>rd</sup> day of therapy

Статистически незначимая разница в показателях ОВ между больными с М-2- и М-3-ответами на 33-й день терапии, вероятно, обусловлена оценкой костномозговой ремиссии в локальных лабораториях без пересмотра в референс-центре. Анализ 15-летней ОВ при ОЛЛ в зависимости от линейной принадлежности опухолевого клона показал, что при Т-ОЛЛ и М-1-ответе на 33-й день лечения она составила  $86,1 \pm 3,5 \%$ , тогда как при М-2-ответе –  $76,2 \pm 9,3 \%$  и М-3-ответе –  $79,3 \pm 8,9 \%$ . При В-ОЛЛ и ответе М-1 на 33-й день терапии ОВ была  $97,9 \pm 1,1 \%$ , при М-2 –  $84,2 \pm 6,8 \%$  и М-3 –  $89,1 \pm 10,2 \%$ .

Возраст больного, инициальный лейкоцитоз, наличие транслокаций t(9;22) или t(4;11), а также ответ на терапию лежат в основе выделения прогностических групп риска. При анализе ОВ, БСВ и БРВ больных с учетом группы риска были получены следующие результаты: 15-летняя БСВ в группе стандартного риска составила  $83,5 \pm 2,3 \%$  (средний срок наблюдения –  $180,8 \pm 4,0$  мес), БРВ –  $88,4 \pm 1,9 \%$  (средний срок наблюдения –  $189,3 \pm 3,5$  мес) и ОВ –  $92,8 \pm 1,7 \%$  (средний срок наблюдения –  $198,6 \pm 2,7$  мес). Среди пациентов группы среднего риска БСВ была  $88,8 \pm 5,0 \%$  (средний срок наблюдения –  $189,3 \pm 7,6$  мес), БРВ –  $90,6 \pm 4,7 \%$  (средний срок наблюдения –  $192,8 \pm 6,9$  мес) и ОВ –  $96,2 \pm 2,6 \%$  (средний срок наблюдения –  $200,1 \pm 4,9$  мес). У больных из группы высокого риска БСВ составила  $70,6 \pm 12,8 \%$  (средний срок наблюдения –  $72,9 \pm 11,3$  мес), БРВ –  $70,6 \pm 12,9 \%$  (средний срок наблюдения –  $72,9 \pm 11,3$  мес) и ОВ –  $91,7 \pm 8 \%$  (средний срок наблюдения –  $91,9 \pm 6,8$  мес) (рис. 14–16).

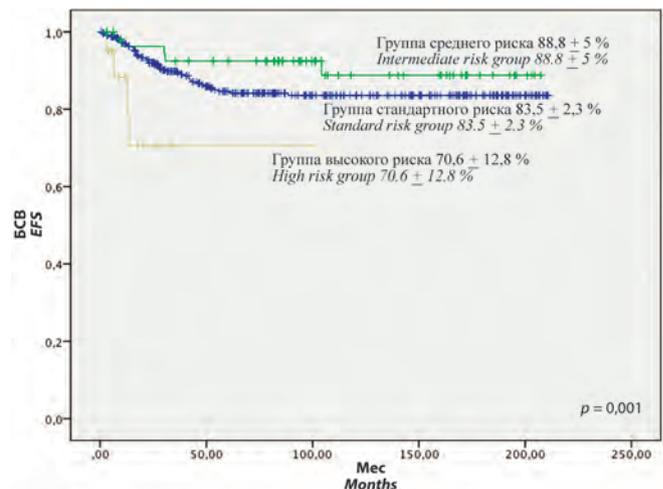


Рис. 14. БСВ больных ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска

Fig. 14. EFS rate in patients with ALL depending on the prognostic risk group

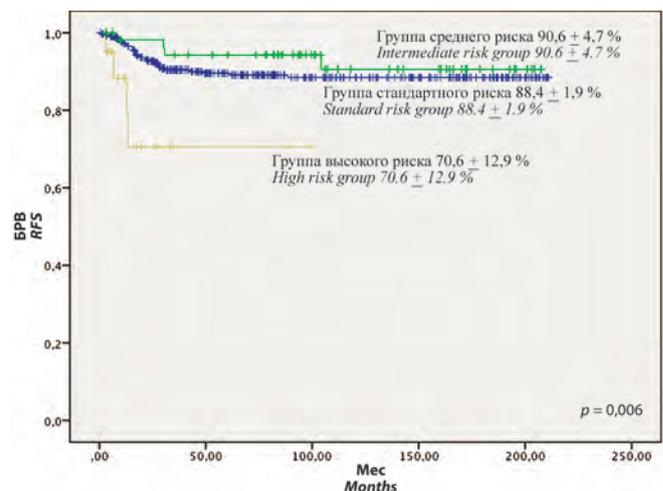


Рис. 15. БРВ больных ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска

Fig. 15. RFS rate in patients with ALL depending on the prognostic risk group

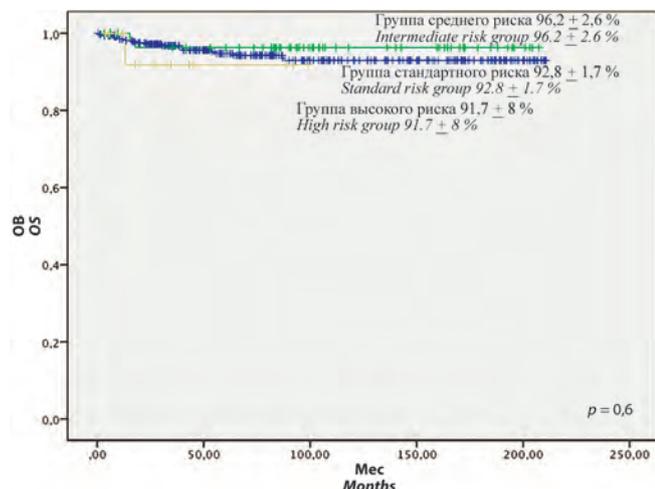


Рис. 16. ОВ больных ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска

Fig. 16. OS rate in patients with ALL depending on the prognostic risk group

Проведение риск-адаптированной терапии, рекомендованной протоколом ALL IC-BFM 2002, позволяет получить высокие показатели многолетней ОВ, даже в группе больных высокого риска — 91,7 ± 8 %.

#### Заключение

За 70 лет совершенствования протоколов терапии ОЛЛ у детей многолетняя ОВ больных повысилась с 1,2 до 90,7 % [13]. Одна из ведущих мировых научных групп, внесшая неоспоримый вклад в разработку и внедрение современных программ лечения ОЛЛ, — BFM. Протокол ALL IC-BFM 2002 используется во многих странах мира. Признавая высокую эффективность терапии ОЛЛ по протоколам, разработанным группой BFM, создаются региональные научные группы, обобщающие и анализирующие результаты терапии. Такие группы работают в Германии, Австрии, Греции, Польше, Латинской Америке и других странах. В России с начала 1990-х годов проводится лечение ОЛЛ у детей по протоколам группы BFM. Оценка эффективности протокола ALL IC-BFM 2002 в рамках ретроспективного мультицентрового исследования стала целью настоящей работы.

В течение 2020–2021 гг. проводился сбор медицинской информации по пациентам детского и подросткового возраста с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, лечение которых проводилось по протоколу ALL IC-BFM 2002. В статистический анализ были включены данные по 408 больным, которым был полностью проведен протокол ALL IC-BFM 2002 с соблюдением режима, доз и кратности введения химиопрепаратов. Результаты инициальной диагностики ОЛЛ обсуждались в Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а в ряде случаев — с центральной командой протокола BFM (Германия).

В процессе анализа данных у подавляющего большинства больных удалось оценить ключевые характеристики ОЛЛ, ответ на терапию и статус на 01.06.2021 (дата оценки выживаемости). Тем не менее у 10,1 % пациентов не удалось получить данные об инициальном лейкоцитозе, а у 11,5 % об ответе на 8-й день терапии. Кроме того, незначительное снижение выживаемости для больных ОЛЛ группы стандартного риска по сравнению с мировыми данными, скорее всего, является результатом неточности в процессе стратификации на группы риска. Но, несмотря на данные погрешности исследования, полученные результаты лечения впечатляют: 15-летняя ОВ детей с ОЛЛ на протоколе ALL IC-BFM 2002 составила 93,4 ± 1,4 %, а БСВ — 83,7 ± 2,1 %, что соответствует ведущим мировым клиникам.

Таким образом, протокол ALL IC-BFM 2002 является высокоэффективным и воспроизводимым не только в федеральных, но и в региональных клиниках России. Создание BFM Russian Group — обобщающей, анализирующей и курирующей проведение протоколов группы BFM в России — позволит получать более полную клинко-лабораторную информацию о больных, оказывать консультативную помощь практикующим врачам, проводящим терапию ОЛЛ по протоколам группы BFM, в стратификации больных на прогностические группы риска, оценке ответа на лечение, а также в вопросах сопроводительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(1):5–15. [Rumyantsev A.G. Evolution of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children: empirical, biological and organizational aspects. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2015;14(1):5–15. (In Russ.)].
2. Pinkel D. History and development of total therapy for acute lymphocytic leukemia. In: Leukemia research: advances in cell biology and treatment. Murphy S.B., Gilbert J.R., eds. New York: Elsevier Science Publishing, 1983. Pp. 189–201.
3. Aur R.J., Simone J., Hustu H.O., Walters T., Borella L., Pratt C., Pinkel D. Central nervous system therapy and combination chemotherapy in childhood lymphocytic leukemia. Blood 1971;37(3):272–81.
4. Riehm H., Gadner H., Henze G. Acute lymphoblastic leukemia: treatment in three BFM studies (1970–1981). In: Leukemia research: advances in cell biology and treatment. Murphy S.B., Gilbert J.R., eds. New York: Elsevier Science Publishing, 1983. Pp. 251–63.
5. Langermann H.J., Henze G., Wulf M., Riehm H. Estimation of tumor cell mass in childhood acute lymphoblastic leukemia: prognostic significance and practical application. Klin Padiatr 1982;194(4):209–13. doi: 10.1055/s-2008-1033807.
6. Riehm H., Feickert H.J., Schrappe M., Henze G., Schellong G. Therapy results in five ALL-BFM studies since 1970: implications of risk factors for prognosis. Haematol Blood Transfus 1987;30:139–46. doi: 10.1007/978-3-642-71213-5\_21.
7. Moricke A., Zimmermann M., Reiter A., Henze G., Schrauder A., Gadner H., Ludwig W.D., Ritter J., Harbott J., Mann G., Klingebiel T., Zintl F., Niemeyer C., Kremens B., Niggli F., Niethammer D., Welte K., Stanulla M., Odenwald E., Riehm H., Schrappe M. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. Leukemia 2010;24(2):265–84. doi: 10.1038/leu.2009.257.
8. Sullivan M.P., Chen T., Dyment P.G., Hvizdala E., Steuber C.P. Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. Blood 1982;60(4):948–58. PMID: 6956376.
9. Bleyer W.A., Coccia P.F., Sather H.N., Level C., Lukens J., Niebrugge D.J., Siegel S., Littman P.S., Leikin S.L., Miller D.R. Reduction of central nervous system leukemia with a pharmacokinetically derived intrathecal methotrexate dosage regimen. J Clin Oncol 1983;1(5):317–25. doi: 10.1200/JCO.1983.1.5.317.
10. Meadows A.T., Baum E., Fossati-Bellani F., Green D., Jenkin R.D., Marsden B., Nesbit M., Newton W., Oberlin O., Sallan S.G. Second malignant neoplasms in children: an update from the Late Effects Study Group. J Clin Oncol 1985;3(4):532–8. doi: 10.1200/JCO.1985.3.4.532.
11. Conter V., Aricò M., Basso G., Biondi A., Barisone E., Messina C., Parasole R., De Rossi G., Locatelli F., Pession A., Santoro N., Micalizzi C., Citterio M., Rizzari C., Silvestri D., Rondelli R., Lo Nigro L., Ziino O., Testi A.M., Masera G., Valsecchi M.G. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica. Leukemia 2010;24(2):255–64. doi: 10.1038/leu.2009.250.
12. Volejnikova J., Jarosova M., Pospisilova D., Novak Z., Vrbkova J., Hajduch M., Mihal V. Treatment and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia on protocols ALL-BFM 90, 95 and ALL IC-BFM 2002: a retrospective single-center study from Olomouc, Czech Republic. Neoplasma 2016;63(3):456–61. doi: 10.4149/316\_150910N482.
13. Demidowicz E., Pogorzała M., Łęcka M., Żołnowska H., Marjańska A., Kubicka M., Kuryło-Rafińska B., Czyżewski K., Dębski R., Kołtan A., Richert-Przygońska M., Styczyński J. Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Sixty Years of Progress. Anticancer Res 2019;39(9):5203–7. doi: 10.21873/anticancer.13717.

Статья поступила в редакцию: 06.09.2021. Принята в печать: 24.09.2021.

Article was received by the editorial staff: 06.09.2021. Accepted for publication: 24.09.2021.