

## Острый лимфобластный лейкоз у детей: мультицентровое исследование протокола ALL IC-BFM 2002

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>, В.Ю. Смирнов<sup>8</sup>, О.А. Побережная<sup>8</sup>, С.Н. Юлдашева<sup>9</sup>, И.А. Бабич<sup>10</sup>,  
В.Т. Гусейнов<sup>11</sup>, С.Н. Джалилова<sup>11</sup>, Ю.С. Коркина<sup>1</sup>, Н.А. Батманова<sup>1</sup>, К.И. Киргизов<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Россия, 420138, Республика Татарстан, Казань, ул. 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 центр онкологии Министерства здравоохранения Республики Азербайджан; Республика Азербайджан, AZ1012, Баку, ул. Г. Зардаби, 79б;

<sup>7</sup>ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница имени Л.И. Соколовой»; Россия, 424004, Республика Марий-Эл, Йошкар-Ола, ул. Волкова, 104;

<sup>8</sup>ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая детская больница»; Россия, 248007, Калуга, ул. Вишневого, 1; <sup>9</sup>«Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака» Минздрава ДНР; Россия, 283045, Донецкая Народная Республика, Донецк, Ленинский просп., 47;

<sup>10</sup>ГБУЗ «Областная детская больница»; Россия, 693006, Сахалинская область, Южно-Сахалинск, ул. Ленина, 311;

<sup>11</sup>Национальный центр гематологии и трансфузиологии; Республика Азербайджан, AZ1007, Баку, Насиминский район, ул. Гашгая Мирали, 145

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

**Актуальность.** Одним из наиболее значимых достижений клинической онкогематологии XX века стало излечение детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Успех в лечении ОЛЛ оказался возможным благодаря комплексной (клинической, морфо-иммунологической, цитогенетической) диагностике и разработке дифференцированных, риск-адаптированных протоколов лечения. Пионером в создании эффективных программ лечения ОЛЛ у детей стала немецкая группа BFM (Berlin–Frankfurt–Munster). Разработанные ею принципы и подходы в лечении позволяют в настоящее время излечивать подавляющее большинство пациентов.

**Цель исследования** — представить результаты лечения ОЛЛ у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002 в рамках многолетнего мультицентрового исследования.

**Материалы и методы.** В исследование включены 592 пациента с впервые установленным диагнозом ОЛЛ. Средний возраст больных составил 10,5 года (от 4 месяцев до 21 года). С 01.11.2003 по 16.05.2022 лечение проводилось по протоколу ALL IC-BFM 2002 в 11 клиниках. Показатели общей (ОВ), безрецидивной (БРВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости больных оценивались на 01.07.2022.

**Результаты.** Полная клинико-гематологическая ремиссия достигнута к 33-му дню терапии у 582 (98,3 %) пациентов. Десятилетняя ОВ оказалась  $90,4 \pm 1,5$  %, БРВ —  $83,9 \pm 1,9$  %, БСВ —  $82,4 \pm 1,9$  %. Анализ выживаемости больных ОЛЛ в прогностических группах риска показал, что 10-летняя ОВ в группе стандартного риска составила  $92,8 \pm 1,7$  %, БРВ —  $86 \pm 2,2$  % и БСВ —  $84,3 \pm 2,2$  %. Среди пациентов группы среднего риска показатели ОВ, БРВ и БСВ были  $94,6 \pm 2,6$  %,  $82,2 \pm 5$  % и  $81,7 \pm 5$  % соответственно. Наименее благоприятным оказался прогноз больных ОЛЛ из группы высокого риска, где ОВ составила  $69,5 \pm 8,7$  %, БРВ —  $62 \pm 9,4$  % и БСВ —  $60,3 \pm 9,3$  %.

**Заключение.** Протокол ALL IC-BFM 2002 по результатам мультицентрового исследования показал высокую эффективность с возможностью достижения 10-летней ОВ в  $90,4 \pm 1,5$  %. Данный протокол оказался воспроизводимым не только в федеральных, но и в региональных клиниках, что наряду с высокими показателями многолетней выживаемости больных позволило включить его в клинические рекомендации Минздрава России.

**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., Смирнов В.Ю., Побережная О.А., Юлдашева С.Н., Бабич И.А., Гусейнов В.Т., Джалилова С.Н., Коркина Ю.С., Батманова Н.А., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Острый лимфобластный лейкоз у детей: мультицентровое исследование протокола ALL IC-BFM 2002. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):32–41.

#### Информация об авторах

Т.Т. Валиев: 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>  
 М.А. Шервашидзе: 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>  
 И.В. Осипова: заведующая детским онкологическим отделением ДРКБ Минздрава Республики Татарстан, e-mail: ivos29@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>  
 Т.И. Бурлуцкая: заведующая детским онкологическим отделением ДОКБ, e-mail: gematology@mail.ru  
 Н.А. Попова: заведующая детским онкологическим отделением ВОКОД, e-mail: napopova753@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5049-3638>  
 Н.С. Осмульская: заведующая детским онкологическим отделением ОДКБ, e-mail: natuly65@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5224-0677>  
 Г.А. Алескерова: к.м.н., заведующая детским отделением химиотерапии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Республики Азербайджан, e-mail: aleskerova@rambler.ru  
 С.Л. Сабанцев: врач-гематолог, врач-детский онколог, заведующий детским онкогематологическим отделением Йошкар-Олинской ДГБ им. Л.И. Соколовой, e-mail: sabantsevdbg@yandex.ru  
 З.С. Гордеева: врач-детский онколог, заместитель главного врача по медицинской части Йошкар-Олинской ДГБ им. Л.И. Соколовой, e-mail: dgb@mari-el.ru  
 В.Ю. Смирнов: врач-детский онколог онкологического отделения Калужской ОКДБ, e-mail: gbuz\_obldetklinik@adm.kaluga.ru  
 О.А. Побережная: заведующая онкологическим отделением Калужской ОКДБ, e-mail: ol2home@yandex.ru  
 С.Н. Юлдашева: заведующая отделением детской онкологии ИНВХ им. В.К. Гусака, e-mail: oogdinvh@mail.ru  
 И.А. Бабич: заведующая педиатрическим отделением № 2 ОДБ, e-mail: irisha\_babich92@mail.ru  
 В.Т. Гусейнов: исполнительный директор Национального центра гематологии и трансфузиологии, e-mail: dr.valeh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5418-3445>  
 С.Н. Джалилова: заведующая отделением детской гематологии Национального центра гематологии и трансфузиологии, e-mail: sevilcelilova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2047-1411>  
 Ю.С. Коркина: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: juliaskomorokhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8482-1863>  
 Н.А. Батманова: 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\_nataly@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>  
 К.И. Киргизов: 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  
 С.Р. Варфоломеева: 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>

#### Вклад авторов

Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе: разработка концепции и дизайна статьи, сбор данных, разработка автоматизированной базы данных, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, обзор литературы по теме статьи, анализ результатов исследования, написание текста рукописи, составление резюме  
 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, В.Ю. Смирнов, О.А. Побережная, С.Н. Юлдашева, И.А. Бабич, В.Т. Гусейнов, С.Н. Джалилова, Ю.С. Коркина, Н.А. Батманова: предоставление материалов исследования  
 К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции и дизайна статьи, интерпретация данных  
 Все авторы: научное редактирование статьи и окончательное одобрение рукописи

### Pediatric acute lymphoblastic leukemia: multicenter study of the treatment by the protocol ALL IC-BFM 2002

**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>, V.Yu. Smirnov<sup>8</sup>, O.A. Poberezhnaya<sup>8</sup>, S.N. Yuldasheva<sup>9</sup>, I.A. Babich<sup>10</sup>, V.T. Guseynov<sup>11</sup>, S.N. Jalilova<sup>11</sup>, Yu.S. Korkina<sup>1</sup>, N.A. Batmanova<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, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburgskii trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 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 Kuybysheva St., Omsk, 644001, Russia; <sup>6</sup>National Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan; 796 G. Zardabi St., Baku, AZ1012, Republic of Azerbaijan; <sup>7</sup>Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova; 104 Volkova St., Ioshkar-Ola, Mari El Republic, 424004, Russia; <sup>8</sup>Kaluga Regional Clinical Children's Hospital, 1 Vishnevskogo St., Kaluga, 248007, Russia; <sup>9</sup>Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Ministry of Health of the Donetsk People's Republic; 47 Leninskiy Prospekt, Donetsk, Donetsk People's Republic, 83003, Russia; <sup>10</sup>Regional Children's Hospital; 311 Lenina St., Yuzhno-Sakhalinsk, Sakhalin region, 693006, Russia;

<sup>11</sup>National Center for Hematology and Transfusiology; 145 Gashgaya Mirali St., Nasimi district, Baku, AZ1007, Republic of Azerbaijan

**Background.** Recovery of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) was one of the most significant achievements of clinical oncohematology of XX century. Success in the treatment of ALL became possible due to comprehensive (clinical, morphoimmunological, cytogenetic) diagnostics and the development of differentiated, risk-adapted treatment protocols. The German group BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) became a pioneer in creating effective treatment programs for children with ALL. Its new principles and approaches in treatment allow the vast majority of patients to be cured.

**The aim of the study** – presentation of the treatment results of children with ALL based on the ALL IC-BFM 2002 protocol as part of a multicenter long standing study.

**Materials and methods.** There were 592 patients with a newly diagnosed ALL in the study. The average age of patients was 10.5 years (from 4 months to 21 years). Treatment was carried out according to the ALL IC-BFM 2002 protocol in 11 clinics from 01.11.2003 to 16.05.2022. The overall (OS), relapse-free (RFS) and event-free (EFS) survivals of patients were estimated on 01.07.2022.

**Results.** Complete clinical and hematological remission was achieved by the 33 day of therapy in 582 (98.3 %) cases. 10-year OS was  $90.4 \pm 1.5$  %, RFS —  $83.9 \pm 1.9$  % EFS —  $82.4 \pm 1.9$  %. The analysis of survival of ALL patients in prognostic risk groups showed that 10-year OS in the standard risk group was  $92.8 \pm 1.7$  %, RFS —  $86 \pm 2.2$  % and EFS —  $84.3 \pm 2.2$  %. Among the patients of the intermediate risk group the OS, RFS and EFS were  $94.6 \pm 2.6$  %,  $82.2 \pm 5$  % and  $81.7 \pm 5$  %, respectively. The prognosis of ALL patients from the high-risk group turned out to be the least favorable: OS was  $69.5 \pm 8.7$  %, RFS —  $62 \pm 9.4$  % and EFS —  $60.3 \pm 9.3$  %.

**Conclusion.** Based on the results of a multicenter study the ALL IC-BFM 2002 protocol showed high efficiency with the possibility of achieving a 10-year OS of  $90.4 \pm 1.5$  %. This protocol turned out to be reproducible both in federal and regional clinics with high rates of long-term patients survival. This fact allows including it in the clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia.

**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., Smirnov V.Yu., Poberezhnaya O.A., Yuldasheva S.N., Babich I.A., Guseynov V.T., Jalilova S.N., Korkina Yu.S., Batmanova N.A., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: multicenter study of the treatment by the protocol ALL IC-BFM 2002. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):32–41.

#### 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 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, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, e-mail: ivos29@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>

T.I. Burlutskaya: Head of the Pediatric Oncology Department of the Children's Regional Clinical Hospital, e-mail: gematology@mail.ru

N.A. Popova: Head of the Pediatric 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 Pediatric Oncology Department of the Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: natuly65@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5224-0677>

G.A. Aleskerova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Chemotherapy Department of the National Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan, e-mail: aleskerova@rambler.ru

S.L. Sabantsev: Hematologist, Pediatric Oncologist, Head of the Pediatric Oncohematology Department of the Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova, e-mail: sabantsevdgb@yandex.ru

Z.S. Gordeeva: Pediatric Oncologist, Deputy Chief Medical Officer of the Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova, e-mail: dgb@mari-el.ru

V.Yu. Smirnov: Pediatric Oncologist of the Department of Oncology of Kaluga Regional Clinical Children's Hospital, e-mail: gbuz\_obldetklinik@adm.kaluga.ru

O.A. Poberezhnaya: Head of the Department of Oncology of Kaluga Regional Clinical Children's Hospital, e-mail: ol2home@yandex.ru

S.N. Yuldasheva: Head of the Pediatric Oncology Department at Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Ministry of Health of the Donetsk People's Republic, e-mail: oogdinh@mail.ru

I.A. Babich: Head of the Pediatric Department № 2 at Regional Children's Hospital, e-mail: irisha\_babich92@mail.ru

V.T. Guseynov: Executive Director of the National Center for Hematology and Transfusiology, e-mail: dr.valeh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5418-3445>

S.N. Dzhililova: Head of Pediatric Hematology Department at National Center for Hematology and Transfusiology, e-mail: sevilcelilova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2047-1411>

Yu.S. Korkina: 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: juliaskomorokhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8482-1863>

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\_nataly@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

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>, SPIN-code: 3803-6370

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-17833>

#### Authors' contributions

T.T. Valiev, M.A. Shervashidze: concept development and article design, data collection, development of automated database, analysis and data interpretation, 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, I.V. Osipova, T.I. Burlutskaya, N.A. Popova, N.S. Osmulskaya, G.A. Aleskerova, S.L. Sabantsev, Z.S. Gordeeva, V.Yu. Smirnov, O.A. Poberezhnaya, S.N. Yuldasheva, I.A. Babich, V.T. Guseynov, S.N. Dzhililova, Yu.S. Korkina, N.A. Batmanova: provision of research materials

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

Лечение острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей прошло длительный путь от применения преднизолона и метотрексата с возможностью получения частичных временных ремиссий до интенсивных схем полихимиотерапии с потенциальным излечением подавляющего числа больных. В основе успешного лечения ОЛЛ лежит расширение наших представлений о лейкозогенезе, понимание важности иммуно-морфологической диагностики, цитогенетических aberrаций и сроков достижения ответа на терапию.

Не только возраст ребенка, инициальный лейкоцитоз, иммунофенотип бластной популяции клеток, ответ на лечение (на 8, 15 и 33-й дни), но и цитогенетические аномалии являются прогностическими риск-стратифицирующими факторами. Так, транслокации t(9;22), t(4;11), гиподиплоидный набор хромосом ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и являются факторами, стратифицирующими больного в группу высокого риска развития рецидива. Цитогенетические aberrации, имеющие прогностическое значение при ОЛЛ у детей представлены в табл. 1.

Несмотря на понимание лейкозогенеза на молекулярно-генетическом и иммунологическом уровнях, существующие протоколы лечения уже в течение нескольких десятилетий включают принципиально один и тот же набор химиопрепаратов: глюкокортикоиды (преднизолон/дексаметазон), антрациклины

(даунорубин/доксорубин), препараты аспарагиназы (нативная L-аспарагиназа/пегелированная (ПЕГ)-аспарагиназа), препараты растительного происхождения (винкристин), антиметаболиты (метотрексат), циклофосфамид, 6-меркаптопурин, цитарабин. Различные их дозы и комбинации отличают один современный протокол терапии ОЛЛ от другого. Результаты лечения ОЛЛ у детей по используемым в настоящее время протоколам терапии представлены в табл. 2.

Одним из основоположников лечения ОЛЛ у детей в мире стала группа BFM (Berlin—Frankfurt—Munster), которая первой разработала протоколы терапии ОЛЛ и организовала мультицентровые исследования. Благодаря работе группы BFM к середине 1970-х годов 5-летняя БСВ при ОЛЛ у детей в ведущих клиниках Германии составляла  $55 \pm 6\%$  [19]. По мере включения новых препаратов (в том числе, высокодозного метотрексата 2000–5000 мг/м<sup>2</sup>, ПЕГ-аспарагиназы в 1-ю линию терапии) в программы лечения ОЛЛ у детей, определения прогностических факторов, разработки дифференцированного подхода в лечении показатели многолетней ОВ в настоящее время составляют 91,8 % [20]. ПЕГ-аспарагиназа обладает существенными преимуществами перед нативной L-аспарагиназой: 1 введение ПЕГ-аспарагиназы (Онкаспар) заменяет 4 введения нативной L-аспарагиназы, сопровождается меньшей частотой аллер-

**Таблица 1.** Аномалии кариотипа, ассоциированные с прогнозом при ОЛЛ у детей

**Table 1.** Karyotype anomalies associated with prognosis in pediatric ALL

Аномалии кариотипа Karyotype anomalies	Генетические абберации Genetic aberrations	Частота встречаемости, % Frequency of occurrence, %	Прогноз Prediction
> 47 хромосом («высокая» — 51–67 хромосом, «низкая» — 47–50) > 47 chromosomes (“high” — 51–67 chromosomes, “low” — 47–50)	Гипердиплоидия Hyperdiploidy	28–30	Благоприятный: 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) — 72–86 %, безрецидивная выживаемость (БРВ) > 80 %, общая выживаемость (ОВ) — 50–96 % [1] Favorable: 5-year event-free survival (EFS) — 72–86 %, relapse-free survival (RFS) > 80 %, overall survival (OS) — 50–96 % [1]
t(12;21)(p13;q22)	ETV6-RUNX1/TEL-AML1	20,5–25	Благоприятный: 5-летняя БСВ — 89 %, ОВ — 93–98,4 % [1–6] Favorable: 5-year EFS — 89 %, OS — 93–98.4 % [1–6]
Рearанжировки 11q23 11q23 rearrangements	MLL-реаранжировки (KMT2A) MLL rearrangements (KMT2A)	9–15	Неблагоприятный: 5-летняя БСВ — 20 %, 5-летняя ОВ — 62–78 % [1, 7] Unfavorable: 5-year EFS — 20 %, 5-year OS — 62–78 % [1, 7]
inv(9), del(X)(p22p22), del(Y)(p11p11), dic(9;20)(p11-13;q11) и др.	BCR-ABL1-подобный (Ph-подобный) BCR-ABL1-like (Ph-like)	9–30	Преимущественно неблагоприятный: 5-летняя БСВ от 26,1 ± 8,5 % до 85,7 ± 11,5 %, ОВ — 50–86,7 % [1, 8–11] Mostly unfavorable: 5-year EFS from 26.1 ± 8.5 % to 85.7 ± 11.5 %, OS — 50–86.7 % [1, 8–11]
t(1;19)(q23;p13)	TCF3-PBX1	2–6	Благоприятный: 5-летняя БСВ — 85 %, ОВ — 88,2 % [1, 11, 12] Favorable: 5-year EFS — 85 %, OS — 88.2 % [1, 11, 12]
t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL1	3–18	Неблагоприятный: 5-летняя ОВ — 39–61,5 %, БРВ — 38–44,3 % [1, 8, 13] Unfavorable: 5-year OS — 39–61.5 %, RFS — 38–44.3 % [1, 8, 13]
Внутригенные делеции 21q22.2 Intragenic deletions of 21q22.2	ERG	3–7	Благоприятный: 5-летняя БСВ — 93 %, ОВ — 97 % [1, 14, 15] Favorable: 5-year EFS — 93 %, OS — 97 % [1, 14, 15]
Внутрихромосомная амплификация 21q Intrachromosomal 21q amplification	iAMP21	2	Благоприятный: 5-летняя БСВ — 78 %, ОВ — 89 % [16] Favorable: 5-year EFS — 78 %, OS — 89 % [16]
< 44 хромосом < 44 chromosomes	Гиподиплоидия Hypodiploidy	1	Неблагоприятный: 2-летняя БСВ — 30 %, ОВ — 30 % [1] Unfavorable: 2-year EFS — 30 %, OS — 30 % [1]
t(17;19)(q21-q22;p13)	TCF3-HLF	0,5	Неблагоприятный: 2-летняя ОВ — 25 % [1, 17] Unfavorable: 2-year OS — 25 % [1, 17]

**Таблица 2.** Показатели БСВ при ОЛЛ у детей на современных программах терапии

**Table 2.** EFS indicators in ALL in children on modern therapy programs

Протокол Protocol	БСВ, % EFS, %
CCSG L95-14	78,5
DFCI ALL 95-01	79,0
AIEOP-BFM 2000	75,9
POG 2001	73,0
ALL-MB 2002	78,3
CCG 2002	76,0
ALL IC-BFM 2002	82,5
UKALL 2003	87,3
COALL 07	83,5
DCLSG	82,6
NOPHO ALL2008	89
TCCSG L04-16	78,1
CMCP ALL2008	78,5

**Примечание.** Медиана наблюдения составила 5–10 лет [18].

**Note.** The median follow-up was 5–10 years [18].

гических реакций, тромбозов, панкреатита. В связи с неоспоримыми преимуществами ПЕГ-аспарагиназы препарат стали использовать в 1-й линии терапии ОЛЛ у детей, не дожидаясь аллергических и побочных реакций [21].

С учетом высокой эффективности протоколов группы BFM они стали использоваться во многих странах мира, включая Российскую Федерацию.

В июне 2020 г. в России была создана BFM Russian Group, которая объединила Центры, проводящие лечение ОЛЛ по протоколам группы BFM.

**Цель исследования** — представить результаты лечения ОЛЛ у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002 в рамках мультицентрового исследования.

### Материалы и методы

С 01.11.2003 по 16.05.2022 592 пациента с впервые установленным диагнозом ОЛЛ получили лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002. Терапия проводилась в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва), ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (г. Казань), ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница» (г. Белгород), ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» (г. Волгоград), БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница» (г. Омск), Национальный центр онкологии Министерства здравоохранения Республики Азербайджан (г. Баку), Национальный центр гематологии и трансфузиологии (г. Баку, Республика Азербайджан), ГБУ РМЭ

«Йошкар-Олинская детская городская больница им. Л.И. Соколовой» (г. Йошкар-Ола), ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая детская больница» (г. Калуга), Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (г. Донецк), ГБУЗ «Областная детская больница» (г. Южно-Сахалинск) (табл. 3).

**Таблица 3.** Распределение больных ОЛЛ по Центрам — участникам мультицентрового исследования

**Table 3.** Distribution of patients with ALL between centers participating in a multicenter study

Центр Center	Число пациентов Number of patients
ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», г. Белгород <i>Children's Regional Clinical Hospital, Belgorod</i>	41 (6,9 %)
БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница», г. Омск <i>Regional Children's Clinical Hospital, Omsk</i>	17 (2,9 %)
ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», г. Волгоград <i>Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary</i>	5 (0,9 %)
ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань <i>Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan</i>	277 (46,8 %)
Национальный центр гематологии и трансфузиологии, г. Баку, Республика Азербайджан <i>National Center for Hematology and Transfusiology, Baku, Republic of Azerbaijan</i>	70 (11,8 %)
НИИ ДОиГ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва <i>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow</i>	131 (22,1 %)
ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница им. Л.И. Соколовой», г. Йошкар-Ола <i>Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova</i>	4 (0,7 %)
ГБУЗ «Областная детская больница», г. Южно-Сахалинск <i>Regional Children's Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk</i>	13 (2,2 %)
Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк <i>Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Ministry of Health of the Donetsk People's Republic, Donetsk</i>	10 (1,7 %)
Национальный центр онкологии Министерства здравоохранения Республики Азербайджан, г. Баку <i>National Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan, Baku</i>	22 (3,7 %)
ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая детская больница», г. Калуга <i>Kaluga Regional Clinical Children's Hospital</i>	2 (0,3 %)

Настоящее исследование носило ретроспективно-проспективный характер. Получение данных проводилось как в реальном времени, так и путем анализа медицинской документации пациентов.

Диагноз ОЛЛ устанавливался на основании результатов цитологического, цитохимического,

иммунологического и цитогенетического исследования костного мозга (КМ) в локальных лабораториях клиник. В сложных случаях диагноз верифицировался в федеральных центрах Российской Федерации (НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России).

Больные, включенные в исследование, были стратифицированы на прогностические группы риска в соответствии с критериями протокола ALL IC-BFM 2002 с учетом клинических, морфо-иммунологических и цитогенетических особенностей ОЛЛ (рис. 1).

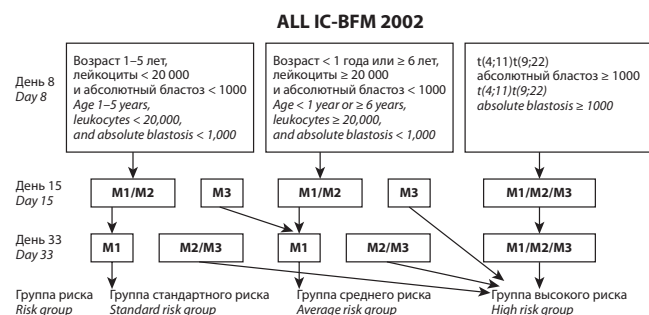


Рис. 1. Стратификация пациентов с ОЛЛ на прогностические группы риска [22]

Fig. 1. Stratification of patients with ALL into prognostic risk groups [22]

Цитологический анализ КМ на ключевых этапах протокола лечения (15-й и 33-й дни) проводился для оценки ответа на терапию. В зависимости от числа бластных клеток в КМ выделяли следующие варианты ответа:

- M1 — менее 5 % бластов в КМ;
- M2 — количество бластов в КМ  $\geq 5$ , но  $< 25$  %;
- M3 — количество бластов в КМ — 25 % и более.

Полная клинко-гематологическая ремиссия (ПКГР) на 33-й день терапии констатировалась при соблюдении следующих критериев:

- цитологический ответ M1 по КМ;
- отсутствие лейкоэмических инфильтратов и других экстрамедуллярных проявлений ОЛЛ при клиническом и инструментальном обследовании;
- отсутствие бластных клеток в ликворе;
- сокращение экстрамедуллярных проявлений заболевания на 70 % и более.

Статистическая оценка полученных данных проводилась при помощи 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 для больных, у которых достигнута ПКГР, от момента констатации ПКГР 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 ОВ — от начала лечения до смерти больно-

го (или до последнего контакта с ним). Оценка статуса больных проводилась на 01.07.2022.

Сравнение кривых выживаемости выполнялось по методу long-rank. Разница между кривыми считалась достоверной при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Среди 592 больных, включенных в исследование, соотношение по полу составило 1:1. Возрастное распределение пациентов соответствовало мировым литературным данным, наиболее многочисленную группу (43 %) составили больные ОЛЛ в возрасте от 3 до 7 лет (рис. 2).

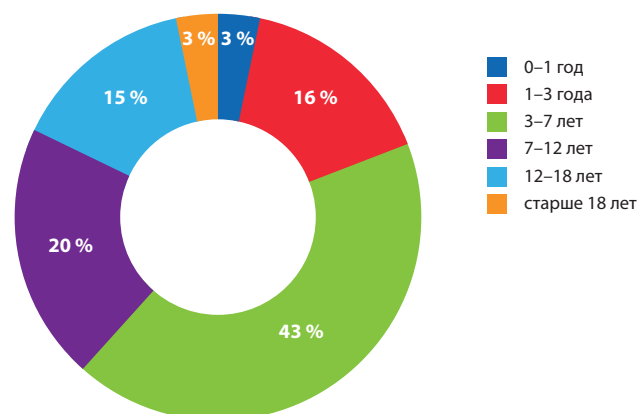


Рис. 2. Распределение пациентов с ОЛЛ по возрастным группам

Fig. 2. Distribution of patients with ALL by age groups

Распределение больных в зависимости от линейной принадлежности ОЛЛ подтвердило более частую встречаемость В-линейного ОЛЛ (В-ОЛЛ) по сравнению с Т-линейным (Т-ОЛЛ) (рис. 3).

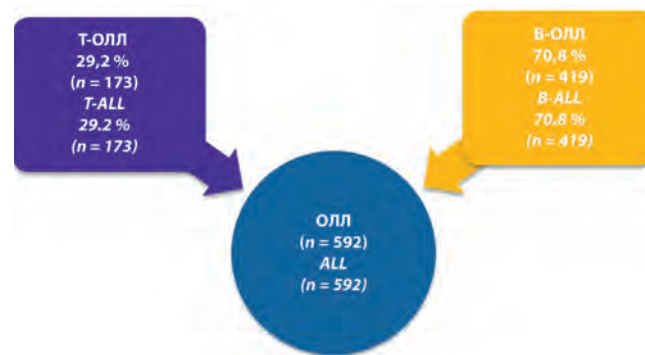


Рис. 3. Распределение больных ОЛЛ в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток

Fig. 3. Distribution of patients with ALL depending on the immunophenotype of blast cells

В соответствии с критериями протокола ALL IC-BFM 2002 больные были стратифицированы по группам риска. В группу стандартного риска вошло наибольшее число пациентов — 74,8 %, в группу среднего риска — 19,1 %, а в группу высокого риска — 6,1 %. Распределение больных по группам риска представлено на рис. 4.



Рис. 4. Распределение больных ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска

Fig. 4. Distribution of patients with ALL depending on the prognostic risk group

Первой контрольной точкой, характеризующей ответ на лечение при ОЛЛ, является оценка количества бластных клеток в периферической крови на 8-й день терапии. Отмечено, что у большинства ( $n = 547$ ; 92,4 %) пациентов достигнут ответ на глюкокортикостероиды в виде уменьшения абсолютного количества бластных клеток в крови  $< 1000/\text{мкл}$ . При проведении корреляционного анализа показано, что отсутствие ответа на 8-й день терапии достоверно чаще наблюдалось у больных с инициальным лейкоцитозом  $> 20 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).

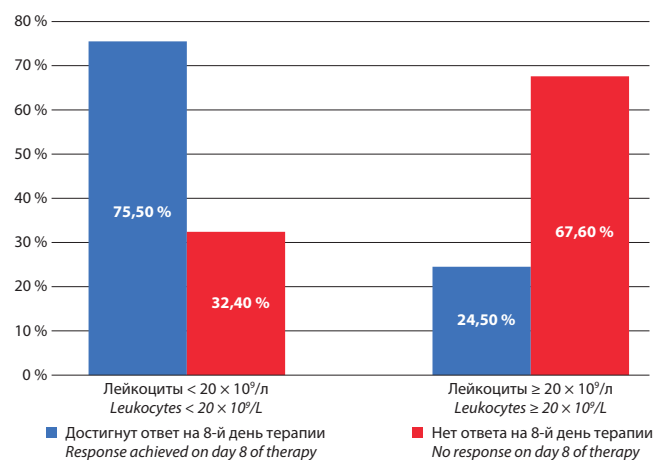


Рис. 5. Корреляция между уровнем первичного лейкоцитоза и достижением ответа на 8-й день терапии ( $p < 0,05$ )

Fig. 5. Correlation between the level of primary leukocytosis and the achievement of response on the 8th day of therapy ( $p < 0.05$ )

ПКГР к 33-му дню терапии у больных ОЛЛ при проведении протокола ALL IC-BFM 2002 достигнута у 582 (98,3 %) пациентов, не получена у 10 (1,7 %). Летальность на этапе индукции ремиссии составила 1,7 %.

При анализе выживаемости во всей группе пациентов 10-летняя ОВ составила  $90,4 \pm 1,5 \%$ , БРВ –  $83,9 \pm 1,9 \%$ , БСВ –  $82,4 \pm 1,9 \%$  (рис. 6–8).

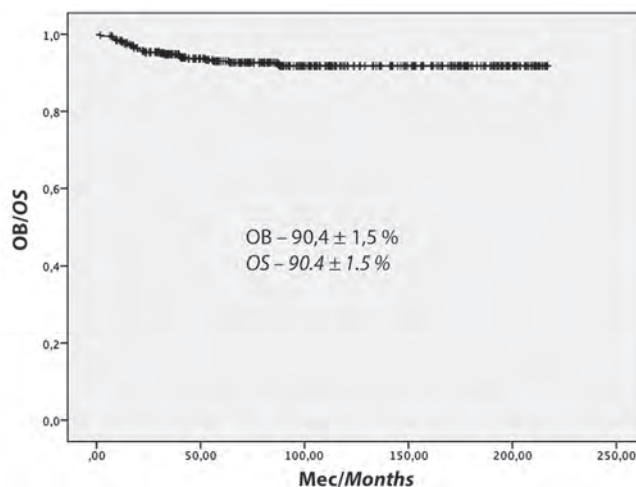


Рис. 6. ОВ больных ОЛЛ

Fig. 6. OS of patients with ALL

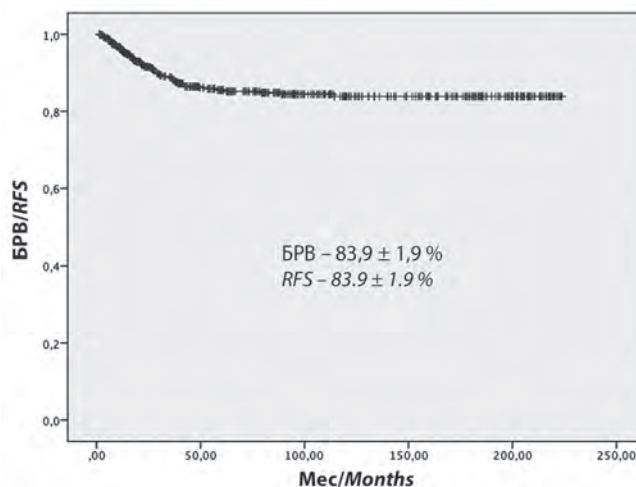


Рис. 7. БРВ больных ОЛЛ

Fig. 7. RFS of patients with ALL

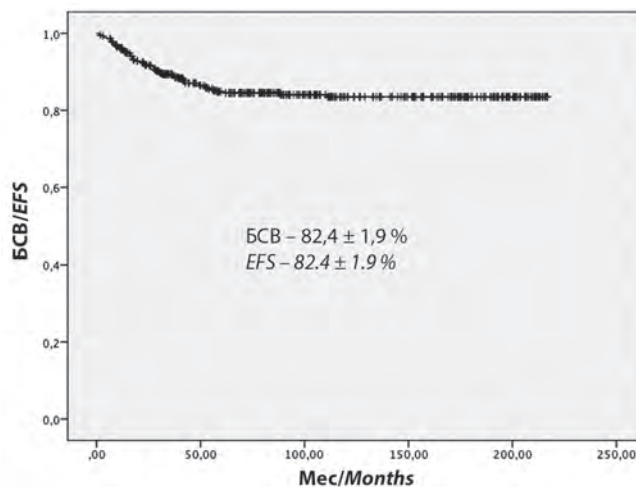


Рис. 8. БСВ больных ОЛЛ

Fig. 8. EFS of patients with ALL

Т-линейный иммунофенотип бластных клеток при ОЛЛ традиционно считается фактором неблагоприятного прогноза, в связи с чем протокол ALL IC-BFM



2002 предполагает дифференцированный подход в лечении ОЛЛ с учетом иммунофенотипа blasts. Так, больные Т-ОЛЛ получают метотрексат в дозе 5000 мг/м<sup>2</sup>, а В-ОЛЛ – 2000 мг/м<sup>2</sup>. Тем не менее показатели ОВ при Т-ОЛЛ оказались на 12 % ниже, чем при В-ОЛЛ –  $94,8 \pm 1,3$  % и  $82,8 \pm 3$  % соответственно ( $p < 0,05$ ). Достоверного влияния линейной принадлежности blastной популяции клеток на показатели БСВ и БРВ не получено. Десятилетняя БРВ при В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ составила  $83,5 \pm 2,8$  % и  $81,7 \pm 3,1$  % соответственно ( $p = 0,1$ ), БСВ –  $82,6 \pm 2,8$  % и  $78,9 \pm 3,2$  % соответственно ( $p = 0,07$ ) (рис. 9–11).

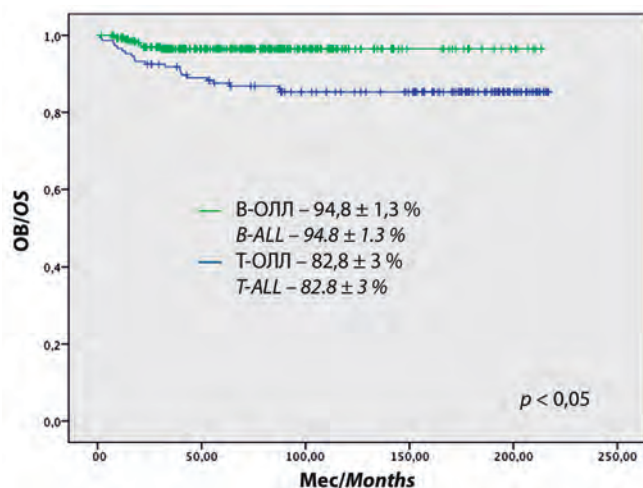


Рис. 9. ОВ больных ОЛЛ в зависимости от иммунофенотипа  
Fig. 9. OS of patients with ALL depending on the immunophenotype

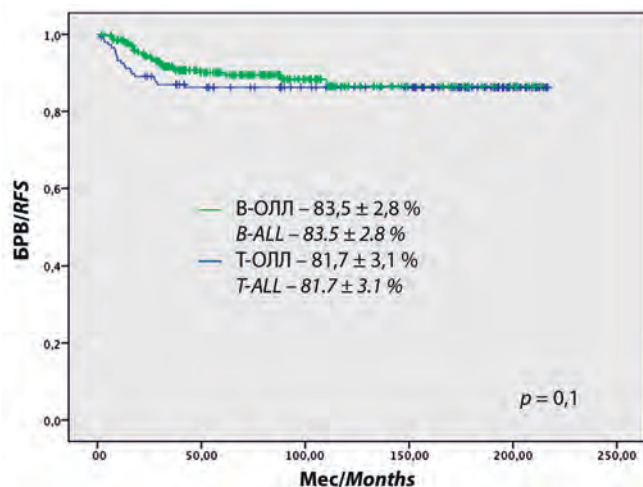


Рис. 10. БРВ больных ОЛЛ в зависимости от иммунофенотипа  
Fig. 10. RFS of patients with ALL depending on the immunophenotype

При анализе выживаемости больных ОЛЛ с учетом прогностической группы риска было показано, что наиболее высокие показатели получены у пациентов групп стандартного и среднего риска. Так, 10-летняя ОВ в группе стандартного риска составила  $92,8 \pm 1,7$  %, БРВ –  $86 \pm 2,2$  % и БСВ –  $84,3 \pm 2,2$  %. Среди пациентов группы среднего риска показатели ОВ, БРВ и БСВ оказались  $94,6 \pm 2,6$  %,  $82,2 \pm 5$  % и  $81,7 \pm 5$  % соответственно. Наименее благоприят-

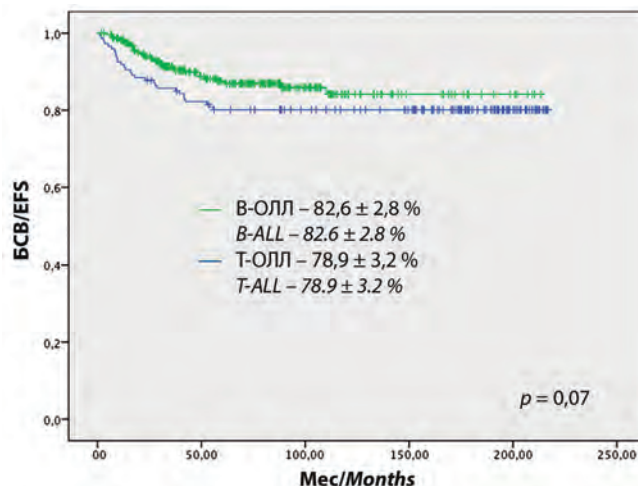


Рис. 11. БСВ больных ОЛЛ в зависимости от иммунофенотипа  
Fig. 11. EFS of patients with ALL depending on the immunophenotype  
ным оказался прогноз больных ОЛЛ из группы высокого риска, где ОВ была  $69,5 \pm 8,7$  %, БРВ –  $62 \pm 9,4$  % и БСВ –  $60,3 \pm 9,3$  % (рис. 12–14).

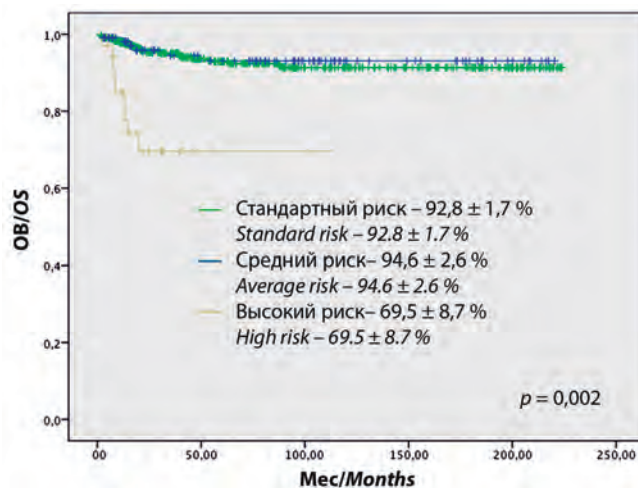


Рис. 12. ОВ больных ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска  
Fig. 12. OS of patients with ALL depending on the prognostic risk group

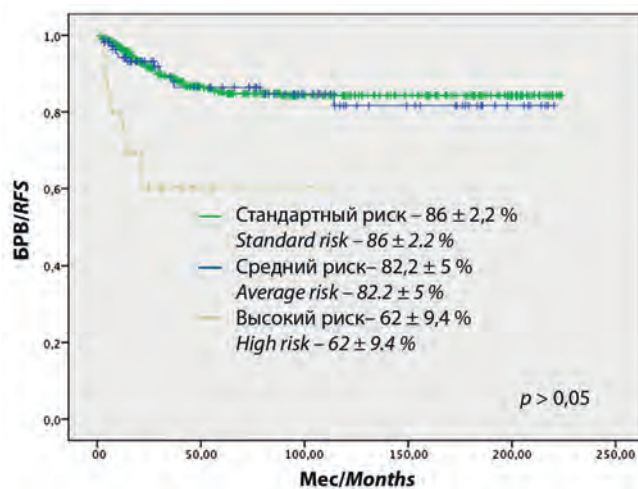


Рис. 13. БРВ больных ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска  
Fig. 13. RFS of patients with ALL depending on the prognostic risk group



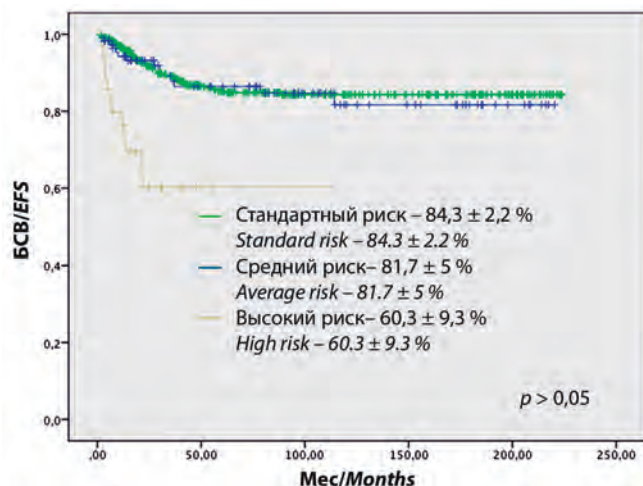


Рис. 14. BCB больных ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска

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

Полученные в настоящем мультицентровом исследовании данные подтверждают высокую эффективность терапии ОЛЛ у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. Дифференцированный, риск-адаптированный подход позволил нам получить 10-летнюю ОВ у  $90,4 \pm 1,5$  % пациентов.

### Заключение

В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении ОЛЛ у детей, в связи с чем целью совре-

менных протоколов является не только достижение высокой частоты ПКГР и высоких показателей выживаемости больных, но и снижение токсичности проводимой терапии. Возможность снижения частоты непосредственных и отдаленных побочных эффектов проводимого противоопухолевого лечения достигается за счет риск-адаптированного подхода в назначении химиопрепаратов [23]. Основу программы ALL IC-BFM 2002 составляет дифференцированный по интенсивности терапевтический подход, учитывающий прогностическую группу риска. Больные стандартной и средней групп риска имеют вероятность достижения 10-летней ОВ в  $92,8 \pm 1,7$  % и  $94,6 \pm 2,6$  % соответственно, тогда как среди пациентов группы высокого риска данный показатель составляет  $69,5 \pm 8,7$  %. Лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002, разработанному группой BFM, оказалось высокоэффективным, что стало основой для его включения в клинические рекомендации Минздрава России.

Возможные пути повышения выживаемости пациентов группы высокого риска включают оценку минимальной остаточной болезни как наиболее чувствительного метода ответа на терапию, а также применение таргетных препаратов. В настоящее время определены молекулярные мишени для направленной патогенетической терапии препаратами, обладающими способностью модифицировать течение ОЛЛ (блинатумомаб, руксолитиниб) [24].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bhojwani D., Yang J.J., Pui C.H. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(1):47–60. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.004.
- Цаур Г.А., Ригер Т.О., Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Вахонина Л.В., Власова А.А., Ольшанская Ю.В., Казакова А.Н., Стрелева О.В., Макарова О.В., Цвиренко С.В., Савельев Л.И., Аракаев О.Р., Фечина Л.Г. Значение определения химерного транскрипта *ETV6-RUNX1* методом полимеразной цепной реакции у детей с острым лимфобластным лейкозом из В-линейных предшественников с наличием транслокации t(12;21)(p13;q22). *Онкогематология.* 2017;12(4):57–70. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-4-57-70. [Tsaur G.A., Riger T.O., Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Vakhonina L.V., Vlasova A.A., Olshanskaya Yu.V., Kazakova A.N., Streneva O.V., Makarova O.V., Tsvirenko S.V., Saveliev L.I., Arakaev O.R., Fechina L.G. Significance of *ETV6-RUNX1* fusion gene transcript detection in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with translocation t(12;21)(p13;q22). *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2017;12(4):57–70. (In Russ.).]
- Sun C., Chang L., Zhu X. Pathogenesis of *ETV6/RUNX1*-positive childhood acute lymphoblastic leukemia and mechanisms underlying its relapse. *Oncotarget.* 2017;8(21):35445–59. doi: 10.18632/oncotarget.16367.
- Montaño A., Ordoñez J.L., Alonso-Pérez V., Hernández-Sánchez J., Santos S., González T., Benito R., García-Tuñón I., Hernández-Rivas J.M. *ETV6/RUNX1* Fusion Gene Abrogation Decreases the Oncogenicity of Tumour Cells in a Preclinical Model of Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Cells.* 2020;9(1):215. doi: 10.3390/cells9010215.
- Rodríguez-Hernández G., Casado-García A., Isidro-Hernández M., Picard D., Raboso-Gallego J., Alemán-Arteaga S., Orfao A., Blanco O., Riesco S., Prieto-Matos P., García Criado F.J., García Cenador M.B., Hock H., Enver T., Sanchez-Garcia I., Vicente-Dueñas C. The Second Oncogenic Hit Determines the Cell Fate of *ETV6-RUNX1* Positive Leukemia. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:704591. doi: 10.3389/fcell.2021.704591.
- Loh M.L., Goldwasser M.A., Silverman L.B., Poon W.M., Vattikuti S., Cardoso A., Neuberg D.S., Shannon K.M., Sallan S.E., Gilliland D.G. Prospective analysis of TEL/AML1-positive patients treated on Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 95-01. *Blood.* 2006;107(11):4508–13. doi: 10.1182/blood-2005-08-3451.
- Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Паина О.В., Боровкова А.С., Кожкар П.В., Слесарчук О.А., Гудожникова Я.В., Дарская Е.И., Алянский А.Л., Бондаренко С.Н., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1: результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(3):342–50. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-342-350. [Gindina T.L., Mamaev N.N., Paina O.V., Borovkova A.S., Kozhokar P.V., Slesarchuk O.A., Gudozhnikova Ya.V., Darskaya E.I., Alyanskii A.L., Bondarenko S.N., Zubarovskaya L.S., Afanas'ev B.V. Acute Lymphoblastic Leukemia with t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1 Translocation: The Results of Allogeneic Hematopoietic Stem Cells Transplantation in Children and Adults. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology.* 2017;10(3):342–50. (In Russ.).]
- Tasian S.K., Loh M.L., Hunger S.P. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2017;130(19):2064–72. doi: 10.1182/blood-2017-06-743252.
- Chiaretti S., Messina M., Foà R. BCR/ABL1-like acute lymphoblastic leukemia: How to diagnose and treat? *Cancer.* 2019;125(2):194–204. doi: 10.1002/cncr.31848.

10. Siegle B.J., Nardi V. Laboratory testing in BCR-ABL1-like (Philadelphia-like) B-lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Am J Hematol.* 2018;93(7):971–7. doi: 10.1002/ajh.25126.
11. Jeha S., Choi J., Roberts K.G., Pei D., Coustan-Smith E., Inaba H., Rubnitz J.E., Ribeiro R.C., Gruber T.A., Raimondi S.C., Karol S.E., Qu C., Brady S.W., Gu Z., Yang J.J., Cheng C., Downing J.R., Evans W.E., Relling M.V., Campana D., Mullighan C.G., Pui C.H. Clinical significance of novel subtypes of acute lymphoblastic leukemia in the context of minimal residual disease-directed therapy. *Blood Cancer Discov.* 2021;2(4):326–37. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0229.
12. Felice M.S., Gallego M.S., Alonso C.N., Alfaro E.M., Gutter M.R., Bernasconi A.R., Rubio P.L., Zubizarreta P.A., Rossi J.G. Prognostic impact of t(1;19)/TCF3-PBX1 in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of Berlin–Frankfurt–Münster-based protocols. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(7):1215–21. doi: 10.3109/10428194.2011.565436.
13. Волкова М.А. Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз. Клиническая онкогематология. 2009;2(1):103–10. [Volkova M.A. Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology.* 2009;2(1):103–10. (In Russ.)].
14. Zaliava M., Potuckova E., Hovorkova L., Musilova A., Winkowska L., Fiser K., Stuchly J., Mejstrikova E., Starkova J., Zuna J., Sary J., Trka J. ERG deletions in childhood acute lymphoblastic leukemia with DUX4 rearrangements are mostly polyclonal, prognostically relevant and their detection rate strongly depends on screening method sensitivity. *Haematologica.* 2019;104(7):1407–16. doi: 10.3324/haematol.2018.204487.
15. Mullighan C.G., Miller C.B. ERG Deletions Define a Novel Subtype of B-Progenitor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood.* 2007;110(11):691. doi: 10.1182/blood.V110.11.691.691.
16. Moorman A.V., Robinson H., Schwab C., Richards S.M., Hancock J., Mitchell C.D., Goulden N., Vora A., Harrison C.J. Risk-directed treatment intensification significantly reduces the risk of relapse among children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and intrachromosomal amplification of chromosome 21: a comparison of the MRC ALL97/99 and UKALL2003 trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3389–96. doi: 10.1200/JCO.2013.48.9377.
17. Mouttet B., Vinti L., Ancliff P., Bodmer N., Brethon B., Cario G., Chen-Santel C., Elitzur S., Hazar V., Kunz J., Möricke A., Stein J., Vora A., Yaman Y., Schrappe M., Anak S., Baruche A., Locatelli F., von Stackelberg A., Stanulla M., Bourquin J.P. Durable remissions in TCF3-HLF positive acute lymphoblastic leukemia with blinatumomab and stem cell transplantation. *Haematologica.* 2019;104(6):e244–7. doi: 10.3324/haematol.2018.210104.
18. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. *Онкогематология.* 2020;15(3):12–26. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26. [Shervashidze M.A., Valiev T.T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2020;15(3):12–26. (In Russ.)].
19. 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.
20. 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., Смирнов В.Ю., Побережная О.А., Юлдашева С.Н., Бабич И.А., Батманова Н.А., Варфоломеева С.Р. Протокол ALL IC-BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования и клиническая практика. 2022;15(2):119–29. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129. [Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., Burlutskaia T.I., Popova N.A., Osmulskaya N.S., Aleskerova G.A., Sabantsev S.L., Gordeeva Z.S., Smirnov V.Yu., Poberezhnaya O.A., Yuldasheva S.N., Babich I.A., Batmanova N.A., Varfolomeeva S.R. Protocol ALL IC-BFM 2002: Outcomes of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment under Multi-Center Clinical Trial. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice.* 2022;15(2):119–29. (In Russ.)].
21. Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. L-аспарагиназа: новое об известном препарате. *Педиатрическая фармакология.* 2021;18(3):227–32. doi: 10.15690/pf.v18i3.2282. [Korkina Yu.S., Valiev T.T. L-аспарагиназа: новое об известном препарате. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology.* 2021;18(3):227–232. (In Russ.)].
22. Sary J., Zimmermann M., Campbell M., Castillo L., Dibar E., Donska S., Gonzalez A., Izraeli S., Janic D. 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.
23. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Бельшева Т.С. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкогематология.* 2022;17(3):137–59. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159. [Valiev T.T., Shervashidze M.A., Belysheva T.S. Toxicity assessment of acute lymphoblastic leukemia treatment protocol ALL IC-BFM 2002. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2022;17(3):137–59. (In Russ.)].
24. Kołodrubiec J., Kozłowska M., Irga-Jaworska N., Sędek Ł., Pastorczak A., Trelińska J., Młynarski W. Efficacy of ruxolitinib in acute lymphoblastic leukemia: A systematic review. *Leuk Res.* 2022;121:106925. doi: 10.1016/j.leukres.2022.106925.

Статья поступила в редакцию: 18.08.2022. Принята в печать: 21.09.2022.

Article was received by the editorial staff: 18.08.2022. Accepted for publication: 21.09.2022.