

## Промежуточные результаты по лечению острых Рh-негативных лимфобластных лейкозов у взрослых больных (итоги Российской исследовательской группы по лечению острых лимфобластных лейкозов (RALL))

Е.Н. Паровичникова<sup>1</sup>, В.В. Троицкая<sup>1</sup>, А.Н. Соколов<sup>1</sup>, Э.Х. Ахмерзаева<sup>1</sup>, Л.А. Кузьмина<sup>1</sup>, Л.П. Менделеева<sup>1</sup>, Г.А. Клясова<sup>1</sup>, С.К. Кравченко<sup>1</sup>, Е.О. Грибанова<sup>1</sup>, С.Н. Бондаренко<sup>2</sup>, О.Ю. Баранова<sup>3</sup>, Т.С. Капорская<sup>4</sup>, Т.В. Рыльцова<sup>5</sup>, А.С. Низамутдинова<sup>6</sup>, Т.П. Загоскина<sup>7</sup>, Е.Е. Зинина<sup>8</sup>, О.С. Самойлова<sup>9</sup>, А.В. Климович<sup>10</sup>, Е.А. Карякина<sup>11</sup>, А.С. Елуферьева<sup>12</sup>, Л.В. Гаврилова<sup>13</sup>, Т.С. Константинова<sup>14</sup>, И.Ю. Торопова<sup>15</sup>, А.С. Приступа<sup>16</sup>, Н.А. Вopilina<sup>17</sup>, Т.С. Тикунова<sup>18</sup>, О.П. Скаморина<sup>19</sup>, К.Д. Капланов<sup>20</sup>, Т.Н. Обухова<sup>1</sup>, И.В. Гальцева<sup>1</sup>, М.А. Русинов<sup>1</sup>, С.М. Куликов<sup>1</sup>, В.Г. Савченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почета» областная клиническая больница»;

<sup>5</sup>ГУЗ ТО «Тюльская областная клиническая больница»;

<sup>6</sup>СПб ГУЗ «Городская Александровская больница», Санкт-Петербург;

<sup>7</sup>ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России;

<sup>8</sup>БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница»;

<sup>9</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород;

<sup>10</sup>СПб ГУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург;

<sup>11</sup>СПб ГУЗ «Городская больница № 15», Санкт-Петербург;

<sup>12</sup>ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина»;

<sup>13</sup>ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская клиническая больница», Саранск;

<sup>14</sup>Областной гематологический центр ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург;

<sup>15</sup>ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», Ярославль;

<sup>16</sup>ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань;

<sup>17</sup>ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко»;

<sup>18</sup>ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»;

<sup>19</sup>ФГУП «Центральный клинический военный госпиталь Федеральной службы безопасности РФ», Москва;

<sup>20</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1»

**Контакты:** Елена Николаевна Паровичникова [elenap@blood.ru](mailto:elenap@blood.ru)

В статье приведен промежуточный анализ долгосрочных результатов по лечению 202 больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в возрасте от 15 до 60 лет по протоколу ОЛЛ-2009, основным принципом которого стало неагрессивное, но постоянное цитостатическое воздействие, а также воспроизводимость в региональных гематологических центрах. Долгосрочные результаты лечения по этому протоколу в 2 раза превышают результаты, полученные ранее у взрослых больных ОЛЛ в рамках российских клинических многоцентровых исследований ОЛЛ взрослых. Так, 5-летняя общая выживаемость больных моложе 30 лет составила 73,6 %, безрецидивная (БРВ) — 71,5 %, в сравнении с 52,7 % и 61,8 % у больных в возрасте 30 лет и старше соответственно. Для В-клеточных ОЛЛ с нормальным кариотипом бластных клеток при данном варианте лечения получены достоверно более высокие показатели 5-летней БРВ (82,1 %) в сравнении с таковыми при В-ОЛЛ с аномальным кариотипом (58,8 %). При этом для Т-ОЛЛ цитогенетическая характеристика бластных клеток не имела прогностической значимости. Для больных Т-ОЛЛ при лечении по протоколу ОЛЛ-2009 важным представляется выполнение аутологичной трансплантации костного мозга как этапа поздней консолидации, поскольку при этом значимо (с 33 до 0 %) снижается вероятность развития рецидива.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз у взрослых, хромосомные аномалии, трансплантация аутологичных стволовых клеток

### Interim results of the Ph-negative acute lymphoblastic leukemia treatment in adult patients (results of Russian research group of ALL treatment (RALL))

Ye. N. Parovichnikova<sup>1</sup>, V. V. Troitskaya<sup>1</sup>, A. N. Sokolov<sup>1</sup>, Z. Kh. Akhmerzaeva<sup>1</sup>, L. A. Kuzmina<sup>1</sup>, L. P. Mendeleeva<sup>1</sup>, G. A. Klyasova<sup>1</sup>, S. K. Kravchenko<sup>1</sup>, Ye. O. Gribanova<sup>1</sup>, S. N. Bondarenko<sup>2</sup>, O. Yu. Baranova<sup>3</sup>, T. S. Kaporskaya<sup>4</sup>, T. V. Ryltsova<sup>5</sup>, A. S. Nizamutdinova<sup>6</sup>, T. P. Zagoskina<sup>7</sup>, Ye. Ye. Zinina<sup>8</sup>, O. S. Samoylova<sup>9</sup>, A. V. Klimovich<sup>10</sup>, Ye. A. Karyakina<sup>11</sup>, A. S. Yeluf'er'eva<sup>12</sup>, L. V. Gavrilova<sup>13</sup>, T. S. Konstantinova<sup>14</sup>, I. Yu. Toropova<sup>15</sup>, A. S. Pristupa<sup>16</sup>, N. A. Vopilina<sup>17</sup>, T. S. Tikunova<sup>18</sup>, O. P. Skamorina<sup>19</sup>, K. D. Kaplanov<sup>20</sup>, T. N. Obukhova<sup>1</sup>, I. V. Galtseva<sup>1</sup>, M. A. Rusinov<sup>1</sup>, S. M. Kulikov<sup>1</sup>, V. G. Savchenko<sup>1</sup>

- <sup>1</sup>Hematologic Scientific Center, Ministry of Health of Russia, Moscow;  
<sup>2</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation,  
 I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia;  
<sup>3</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow;  
<sup>4</sup>Irkutsk Regional Hospital;  
<sup>5</sup>Tula Regional Hospital;  
<sup>6</sup>Municipal Alexander Hospital, St.-Petersburg;  
<sup>7</sup>Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency;  
<sup>8</sup>Surgut Regional Hospital;  
<sup>9</sup>N.A. Semashko Regional Clinical Hospital, N. Novgorod;  
<sup>10</sup>City Clinical Hospital №31, St.-Petersburg;  
<sup>11</sup>City Hospital №15, St.-Petersburg;  
<sup>12</sup>M.I. Kalinin Regional Clinical Hospital, Samara;  
<sup>13</sup>Mordovian Republican Clinical Hospital, Saransk;  
<sup>14</sup>Regional Hematology Center, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Yekaterinburg;  
<sup>15</sup>Regional Clinical Hospital, Yaroslavl;  
<sup>16</sup>Regional Clinical Hospital, Ryazan;  
<sup>17</sup>V.D. Babenko Regional Clinical Hospital, Tambov;  
<sup>18</sup>St. Ioasafa Belgorod Regional Hospital;  
<sup>19</sup>Central Clinical Military Hospital, Federal Security Service of Russia, Moscow;  
<sup>20</sup>Regional Clinical Oncology Dispensary №1, Volgograd

*An interim analysis of long-term treatment results for 202 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), aged 15–60 years, received therapy according protocol ALL-2009 was shown. The basic principle of ALL-2009 was non-aggressive, but continued cytostatic exposure, as well as the reproducibility in a regional hematology centers. Long-term treatment results of ALL-2009 are 2 times higher than the previously obtained in adult ALL patients within the Russian clinical multicenter studies of adult ALL. The 5-year overall survival of patients younger than 30 years was 73.6 %, relapse-free survival (RFS) – 71.5 %, compared with 52.7 % and 61.8 % in patients aged 30 years and older, respectively. In patients with B-precursor ALL with normal karyotype of blast cells significantly higher 5-year RFS (82.1 %) compared to patients with abnormal karyotype (58.8 %) was registered. For T-ALL cytogenetic characteristics of blast cells had no prognostic significance. For patients with T-ALL important to perform autologous stem cell transplantation as a later consolidation, as this significantly reduce relapse rate (from 33 to 0 %).*

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia in adults, chromosomal abnormalities, autologous stem cell transplantation

## Введение

С момента включения первого больного острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в протокол ОЛЛ-2009 прошло пять с половиной лет. Все эти годы на страницах отечественных и зарубежных журналов продолжается дискуссия о необходимости интенсификации химиотерапевтического воздействия в ходе лечения ОЛЛ у взрослых больных. Многие программы терапии, особенно у подростков (15–21 год) и молодых взрослых (больные в возрасте до 30 лет), ориентированы на современные педиатрические протоколы. Введен даже специальный термин, определяющий их как протоколы, «основанные на педиатрическом подходе» (“pediatric based protocols”). Следует отметить, что этот термин не вполне корректен, поскольку все без исключения протоколы лечения ОЛЛ у взрослых больных еще в начале 60-х годов прошлого столетия были заимствованы из педиатрических исследований. По современным представлениям, протоколы, «основанные на педиатрическом подходе», подразумевают применение многих цитостатических препаратов, используемых в программной терапии ОЛЛ, в высоких «педиатрических» дозах (например, метотрексата в дозе 5 г/м<sup>2</sup>), проведение «блокового» многокомпонентного консолидирующего воздействия, сопровождающегося значительными по длительности

цитопениями (FLAG, CLAEG, HDARA-c + HDMtx) и, соответственно, временем без лечения. В ряде исследований по лечению взрослых больных ОЛЛ в программу терапии включена как обязательный компонент трансплантация аллогенного костного мозга (алло-ТКМ). Причем ее выполнение предусмотрено либо всем больным, у кого найден HLA-совместимый донор (родственный или неродственный) [1], либо больным из группы так называемого «высокого риска» (ранние пре-B-ОЛЛ, ранний и поздний Т-ОЛЛ, инициальный лейкоцитоз для В-ОЛЛ более 30 × 10<sup>9</sup>/л, недостижение полной ремиссии (ПР) после I фазы индукции, Rh-положительный ОЛЛ, наличие t(4;11)) [2–4]. По итогам этих исследований, в целом долгосрочная общая выживаемость (ОВ) больных ОЛЛ в возрасте от 15 до 60 лет составила 45–50 %, подростков и молодых взрослых – 60–70 %.

Первые сообщения о том, что если подросток с диагнозом ОЛЛ лечат педиатры, то результаты лечения существенно лучше, появились в конце 90-х годов [5]. Объяснялось это в основном двумя причинами: большая «агрессивность» программ лечения детских ОЛЛ и более жесткое выполнение педиатрами самого протокола [6]. К настоящему времени завершены проспективные клинические исследования по лечению молодых взрослых, больных ОЛЛ, по «педиатриче-

ским» протоколам, был осуществлен метаанализ этих исследований, объединивший более 2489 пациентов [7]. И фактически все они, за исключением финского исследования, свидетельствуют о том, что долгосрочная эффективность этих программ в 2 раза выше, чем при применении так называемых «взрослых» протоколов (табл. 1) [8–14]. В финском исследовании указывалось, что суммарные дозы цитостатических препаратов были фактически сопоставимы в «педиатрических» и «взрослых» протоколах, больным диагнозом устанавливался в едином референс-центре, и все больные – и дети, и взрослые – лечились в академических центрах [14].

Столь значимые отличия между долгосрочными результатами лечения подростков по «детским» и «взрослым» программам объясняются несколькими фактами. Во-первых, жесткость выполнения педиатрами программ лечения намного выше, чем «взрослыми» гематологами («материнский фактор», переносимость химиотерапии (ХТ), интервалы, перерывы в лечении). Во-вторых, они отличаются в сторону уменьшения у взрослых больных суммарных доз некоторых используемых цитостатических препаратов (особенно L-аспарагиназы, винкристина, глюкокортикоидных гормонов, 6-меркаптопурина). В-третьих, большинство детей с ОЛЛ, в отличие от взрослых, включаются в клинические исследования [15]. Но что еще ни разу не обсуждалось в работах по лечению ОЛЛ у взрослых больных, так это то, что во многих педиатрических протоколах используется принцип непрерывности ле-

чения, который подразумевает не столько агрессивность воздействия, сколько его постоянство. А это – принципиальное отличие в способе воздействия на опухолевый клон.

Российская научно-исследовательская группа по лечению острых лейкозов взрослых с 1995 по 2009 г. выполнила 3 пилотных исследования по терапии взрослых больных ОЛЛ (ОЛЛ-95, 3 × 3, ОЛЛ-2005). По результатам этих исследований стало очевидным, что ни протокол, основанный на программе немецких авторов GMALL, ни оригинальный протокол «3 × 3», подразумевающий импульсную высокодозную терапию ОЛЛ, не позволили ни в какой возрастной группе получить долгосрочную безрецидивную выживаемость (БРВ), превышающую 40 % [16]. Более того, оказалось, что использование так называемого «миелоидного» принципа лечения ОЛЛ привело к высокой частоте ранних рецидивов и ухудшению 3-летней БРВ.

Российские «педиатрические» протоколы по лечению ОЛЛ, разработанные исследовательской группой, возглавляемой проф. А.И. Карачунским, обладают у детей в возрасте до 18 лет высокой эффективностью при существенно меньшей токсичности ( $p < 0,01$ ) по сравнению с немецкими программами Берлин-Франкфурт-Мюнстер (BFM) [17]. Так, 7-летняя ОВ детей в возрасте от года до 18 лет составила  $71 \pm 3$  % на протоколе MB-91,  $74 \pm 2$  % – на BFM, притом что длительность агранулоцитоза более 10 дней, развитие тромбоцитопении, анемии регистрировались существенно реже [17].

Таблица 1. Сравнение результатов лечения ОЛЛ у подростков по «детским» и «взрослым» протоколам

Страна	Исследовательская группа	Возраст, годы	Число больных, n	ПР, %	5-летняя бессобытийная выживаемость, %
Северная Америка [8]	CCG	16–20	197	90	63*
	CALGB		124	90	34*
Франция [9]	FRALLE93	15–20	77	94	67
	LALA94		100	83	41
Голландия [10]	DCOG	15–18	47	98	69
	HOVON		44	91	34
Британия [11]	ALL 97	15–17	61	98	65
	UKALL XII		67	94	49
Италия [12]	AIEOP	14–18	150	94	80
	GIMEMA		95	89	71
Швеция [13]	NOPHO-92	10–40	144	99	65,4
	Adults		99	90	48
Финляндия [14]	NOPHO-92	10–25	199	96	67
	Adults		97	97	60

Примечание. \* – 7-летняя выживаемость.

Суммировав итоги собственных исследований, а также опираясь на опыт применения протокола МВ-2002 у взрослых больных, научно-исследовательская группа по лечению ОЛЛ у взрослых предложила протокол ОЛЛ-2009.

В отличие от прежних протоколов лечения взрослых больных ОЛЛ, в новый протокол ОЛЛ-2009 были внедрены следующие принципы: 1) деинтенсификация индукционного этапа лечения (уменьшение числа введений антрациклиновых антибиотиков в I фазе индукции с 4 до 3, во II фазе индукции введений циклофосфана — с 2 до 1, цитарабина — с 4 до 2 блоков); 2) отказ от применения ранней (сразу после 2 фаз индукции) интенсивной высокодозной консолидации (например, курсов RACOP, FLAG-Ida, или высоких доз цитарабина с митоксантроном или высокими дозами метотрексата, которые использовались в программе ОЛЛ-2005, в протоколе немецкой группы GMALL-07/03); 3) длительное использование L-аспарагиназы на всех этапах лечения; и 4) самое главное — непрерывность лечения после достижения ПР с модификацией доз цитостатических препаратов в зависимости от глубины цитопении. Сравнение суммарных доз используемых цитостатических препаратов в протоколе ОЛЛ-2009, протоколе ОЛЛ-2005 и протоколах других исследовательских групп отражено в табл. 2.

Из представленных в табл. 2 данных видно, что в протоколе ОЛЛ-2009 были уменьшены по сравнению с прежним «взрослым» протоколом дозы глюкокортикоидных гормонов, антрациклиновых антибиотиков, цитарабина, циклофосфана; увеличены дозы 6-меркаптопурина, метотрексата и L-аспарагиназы; доза винкристина осталась прежней. В сравнении с объемом цитостатических препаратов в «педиатрическом» протоколе в ОЛЛ-2009 больше суммарные дозы метотрексата, L-аспарагиназы, цитарабина, циклофосфана, меньше — глюкокортикоидов, в прежнем объеме остались дозы 6-меркаптопурина и винкристина.

Для больных с Т-ОЛЛ на протоколе ОЛЛ-2009 была запланирована аутологичная ТКМ (ауто-ТКМ) как поздняя консолидация (на 4–5-м месяце лечения, после IV и V консолидации). В качестве режима кондиционирования был выбран немиелоаблативный режим ВЕАМ, после выполнения которого и осуществления аутологичной трансплантации было бы возможным в полном объеме проведение дальнейшего

поддерживающего лечения по протоколу. То, что режим ВЕАМ не является миелоаблативным, было доказано работами французских авторов: восстановление собственного кроветворения после выполнения этого режима без использования стволовых кроветворных клеток было зарегистрировано у всех 33 больных агрессивными лимфомами, включенных в исследование [18].

Алло-ТКМ как обязательный этап рассматривалась лишь для больных с t(4;11), инициальным гиперлейкоцитозом, кожными лейкемидами. Детали протокола были опубликованы ранее [19, 20]. Схема протокола представлена на рис. 1. Протокол создавался для больных ОЛЛ всех возрастных групп — от 15 до 55 лет, а на практике стал использоваться и у старшей категории — до 60 лет. Также хотелось бы подчеркнуть, что одним из ключевых требований к новому протоколу была возможность его «воспроизводимости» во всех региональных гематологических отделениях.

**Целью настоящей публикации** стало подведение итогов 5 лет работы по протоколу ОЛЛ-2009 в рамках сотрудничества 30 гематологических отделений из 25 городов России с акцентом на анализ эффективности нового протокола у больных в разных возрастных группах (моложе и старше 30 лет). Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT01193933.

### Материалы и методы

Со времени официального старта протокола ОЛЛ-2009 — с 1 апреля 2009 по сентябрь 2014 г. — в исследование был включен 261 больной Ph-негативным ОЛЛ. В анализ, приводимый в данной работе, включены пациенты, зарегистрированные в исследовании до апреля 2014 г. ( $n = 235$ ). Вся информация о больных вводилась в интернет-базу данных. Медиана возраста включенных в анализ больных составила 28 (15–58) лет. Исходные клинико-лабораторные показатели пациентов в зависимости от возраста (моложе и старше 30 лет) представлены в табл. 3. В общей сложности из них было 107 женщин и 128 мужчин. Необходимо отметить, что в исследование были включены и 4 беременные женщины, лечение которым выполняли на сроках II–III триместра. Иммунофенотипическое исследование бластных клеток с использованием стандартной диагностической панели антител было выпол-

**Таблица 2.** Сравнение суммарных доз цитостатических препаратов на старом и новом протоколах лечения ОЛЛ у взрослых больных и на «педиатрическом» протоколе МВ-2002

	Pred, mg/m <sup>2</sup>	Dexa, mg/m <sup>2</sup>	Dauno, mg/m <sup>2</sup>	Vcn, mg	6-mp, mg/m <sup>2</sup>	Mtx, mg/m <sup>2</sup>	Ara-C, mg/m <sup>2</sup>	L-asp, U/m <sup>2</sup>	Cph, mg/m <sup>2</sup>
ALL-2005	7220	608	585	60	2640	175	13800	84000	22450
ALL-2009	480	1130	360	60	34000	2880	1200	560000	2000
ALL-MB-2002	1860	1048	240	54	24350	990	0	180000	0

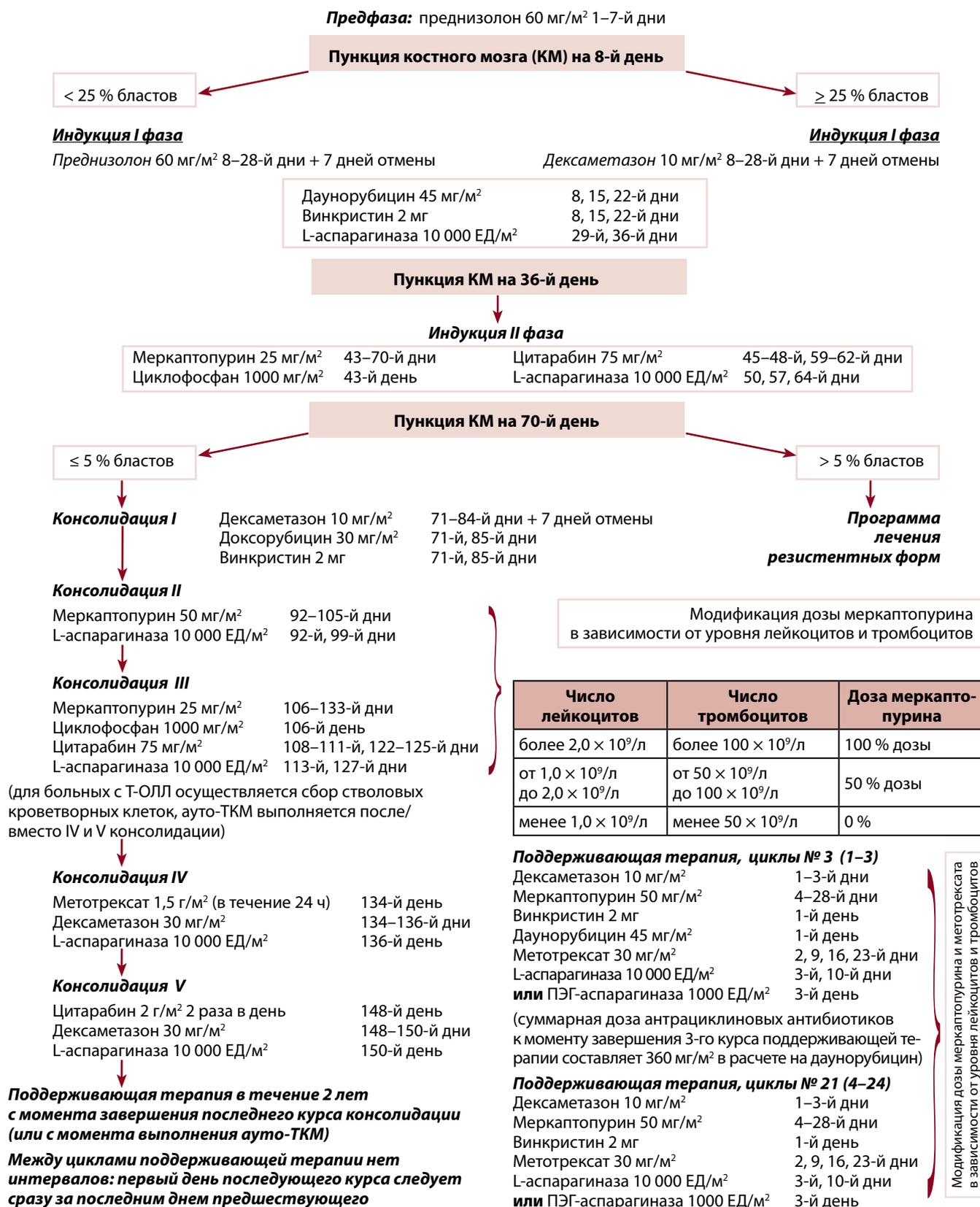


Рис. 1. Схема протокола ОЛЛ-2009

Таблица 3. Исходные клинико-лабораторные показатели больных ОЛЛ в зависимости от возраста

Показатели	Возраст < 30 лет, n = 125	Возраст ≥ 30 лет, n = 110	Все больные, n = 235
Медиана возраста (разброс), годы	22 (15–29)	38 (30–58)	28 (15–58)
Пол, женщины/мужчины, n	53/72	54/56	107/128
В-ОЛЛ Т-ОЛЛ	65,3 % (81) 34,7 % (43)	65,4 % (68) 34,6 % (36)	65,4 % (149) 34,6 % (79)
Группа высокого риска	75,7 % (81/107)	68,1 % (64/94)	72,1 % (145/201)
Медиана уровня лейкоцитов, × 10 <sup>9</sup> /л (разброс)	14,5 (0,4–556)	11,8 (0,6–460)	13,9 (0,4–556)
Медиана уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), МЕ (разброс)	911 (155–13 059)	815 (72–11 326)	892 (72–13 059)
Вовлечение центральной нервной системы	10,3 % (11/107)	8,2 % (8/97)	9,3 % (19/204)
Наличие хромосомных aberrаций	46 % (33/72)	55 % (28/51)	49,6 % (61/123)
Беременность (II–III триместр) на момент диагностики ОЛЛ	3	1	4

нено подавляющему большинству больных ( $n = 229$ ), только у 6 (2,6 %) пациентов фенотип неизвестен. У 149 (63,4 %) больных был установлен В-клеточный вариант ОЛЛ (иммунофенотип по классификации EGIL определен как VI в 38 случаях, VII – в 73, VIII – в 38), у 79 (33,6 %) пациентов был Т-клеточный ОЛЛ (иммунофенотип TI/TII – у 39, TIII – у 30, TIV – у 10), у 1 (0,4 %) больного верифицирован бифенотипический вариант.

Цитогенетическое исследование было проведено 123 (52,4 %) больным, и у 61 (50,4 %) из них был определен нормальный кариотип опухолевых клеток. Среди пациентов с нормальным кариотипом было 38 больных В-ОЛЛ и 23 – Т-ОЛЛ. Транслокация  $t(4;11)$  выявлялась у 4 (3,2 %) пациентов с В-ОЛЛ. Иные аномалии кариотипа были обнаружены у 58 (46,7 %) больных: у 40 – с В-ОЛЛ и у 18 – с Т-ОЛЛ. Распределение в соответствии с группами риска было осуществлено лишь у 201 пациента, поскольку, к сожалению, у 34 (14,5 %) больных группа риска в базе данных не была отмечена. К группе стандартного риска на основании исходных клинико-лабораторных параметров (лейкоцитоз для В-ОЛЛ менее  $30 \times 10^9$ /л, для Т-ОЛЛ – менее  $100 \times 10^9$ /л, VII–III фенотип для В-ОЛЛ, TIII фенотип для Т-ОЛЛ, ЛДГ менее 2 норм, отсутствие транслокации  $t(4;11)$ ) была отнесена лишь треть больных ( $n = 56$ ; 28,2 %). Как относящиеся к группе высокого риска были квалифицированы 145 (72,1 %) пациентов (лейкоцитоз для В-ОЛЛ –  $30 \times 10^9$ /л и более, для Т-ОЛЛ –  $100 \times 10^9$ /л и более, VI фенотип для В-ОЛЛ, TI–II–IV фенотип для Т-ОЛЛ, ЛДГ более 2 норм, наличие транслокации  $t(4;11)$ ).

Эффективность лечения и долгосрочные результаты были проанализированы у 202 больных, у кого в интернет-базе были отмечены все необходимые события (достижение ПР, смерть, рецидив), а также зафиксированы ключевые этапы протокола (переход на программы лечения резистентных форм ОЛЛ, выполнение алло- или ауто-ТКМ). Эффективность лечения

оценивали по проценту достижения ПР, проценту ранней летальности (смерть в период 2 индукционных этапов; больные, у которых ПР достигнута после I фазы индукции, смерть, зарегистрированная после II фазы, считалась смертью в консолидации), проценту рефрактерных форм (недостижение ПР после 2 фаз индукции) и смертей в ремиссии. Для статистической обработки полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики, частотный и событийный анализ. Пороговый уровень статистической значимости был выбран равным 0,05.

При анализе долгосрочных результатов оценивали ОВ и БРВ для всех больных, которые были включены в исследование и которым была начата ХТ. Больных, погибших до начала лечения ( $n = 1$ ), в анализ эффективности не включали. При расчете ОВ время жизни отсчитывали от первого дня терапии до дня смерти от любых причин; использовали данные всех пациентов, включенных в исследование. БРВ оценивали только для больных, у которых получена ПР; время жизни рассчитывали от дня достижения ремиссии до рецидива или смерти от любых причин. Точкой цензурирования считалась дата последнего контакта с больным или дата проведения любого лабораторного анализа для пациентов, находящихся под наблюдением в стационаре на этот момент. Медиана наблюдения за больными, включенными в исследование, составила 26 (0,5–60) мес.

Статистический анализ проводили с помощью пакета SAS 9.3.

### Результаты и обсуждение

Поскольку одной из самых интенсивно обсуждаемых тем в лечении ОЛЛ является воспроизведение «педиатрических» протоколов, особенно у больных молодого возраста, мы сочли целесообразным выполнить анализ именно в 2 возрастных группах – у взрослых (30 лет и старше, но до 60 лет) и у подростков/младых взрослых (15–29 лет).

Следует обратить внимание на то, что отличий в инициальных характеристиках лейкомиического процесса у больных разного возраста найдено не было (см. табл. 3). Ни соотношение мужчин и женщин, ни доля больных с В- и Т-ОЛЛ, ни процент пациентов из группы высокого риска, ни частота диагностики нейрорлейкемии, обнаружения хромосомных аномалий не отличались. По-видимому, это связано прежде всего с тем, что в протокол были включены только больные Ph-негативным ОЛЛ.

При анализе эффективности индукционного лечения становится очевидным, что возраст, несомненно, влияет на исходы терапии. Как видно из табл. 4, процент достижения ПР у больных моложе 30 лет значимо выше (94,3 % в сравнении с 83,5 %), и это напрямую связано с существенно более высоким процентом ранней летальности у больных в возрасте старше 30 лет (14,4 % в сравнении с 2,9 %). Основной причиной смерти больных в период индукции ремиссии стали инфекционные осложнения. При этом химиочувствительность опухоли, о которой можно косвенно судить как по клиренсу бластных клеток после 7-дневной предфазы преднизолоном, так и по времени достижения ПР (после предфазы, после I или II фазы индукции), у больных в разных возрастных группах была практически одинаковой (см. табл. 4). Так, процент бластных клеток 25 % и более после предфазы был выявлен у 66 % подростков/молодых взрослых и у 55 % взрослых пациентов. Доля больных, у кого ремиссия была достигнута после предфазы, составила 5 % и 8,6 %, после I фазы индукции – 84,9 % и 81,5 %, после II фазы индукции – 9,9 % и 10,1 % соответственно. Резистентные формы ОЛЛ (недостижение ПР после 2 фаз индукции) были диагностированы также в одинаковом проценте случаев у больных в возрасте старше и моложе 30 лет: 2,1 % и 2,9 % соответственно.

**Таблица 4.** Эффективность индукционного этапа лечения у больных в разных возрастных группах

Показатели	Больные ОЛЛ		
	< 30 лет, n = 105	≥ 30 лет, n = 97	все, n = 202
Процент бластных клеток после предфазы 25 % и более (смена на дексаметазон)	66,7 %	55,2 %	61 %
ПР:			
после предфазы	94,3 % (99)	83,5 % (81)*	89,1 % (180)
после I фазы индукции	5,0 % (5)	8,6 % (7)	6,7 % (12)
после II фазы индукции	84,9 % (84)	81,5 % (66)	83,3 % (150)
	10,1 % (10)	9,9 % (8)	10 % (18)
Резистентность	2,9 % (3)	2,1 % (2)	2,5 % (5)
Смерть в индукции	2,9 % (3)	14,4 % (14)*	8,4 % (17)

**Примечание.** \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями в разных возрастных группах.

Постремиссионные события были охарактеризованы с помощью оценки частоты развития рецидива, частоты летального исхода в период первой ПР, частоты выполненных аллогенных и аутологичных трансплантаций стволовых кроветворных клеток в период первой ПР (табл. 5).

**Таблица 5.** Постремиссионные события у больных в разных возрастных группах

Показатели	Больные ОЛЛ в первой ПР		
	< 30 лет, n = 99	≥ 30 лет, n = 81	Все, n = 180
Смерть в ПР	2 % (5)	5 % (9)	3,5 % (14)
Рецидивы	18 % (15)	25 % (14)	21,5 % (29)
ТКМ в первой ПР			
аллогенная	18 % (18)	12,3 % (10)	15,6 % (28)
аутологичная	4	4	8
	14	6	20

Как видно из данных табл. 5, после достижения ПР в 2 возрастных группах не было получено существенных отличий ни по частоте развития рецидива: 18 % и 25 % ( $p = 0,6$ ), ни по проценту смертей в период ПР: 2 % и 5 % ( $p = 0,1$ ). Эти результаты свидетельствуют о том, что после достижения ПР у больных старшей возрастной группы эффективность протокола ОЛЛ-2009 в целом сопоставима с таковой у больных моложе 30 лет. Возможно, требуется более длительное наблюдение и большее число больных в анализируемых группах. Что представляется очень важным, это невысокий (3,5 %) в сравнении с предшествующими исследованиями (22 %) процент гибели больных на этапах высокодозной консолидации, особенно в регионах [21].

К апрелю 2014 г. алло-ТКМ от родственного донора в первой ПР была выполнена 8 больным с В-клеточным ОЛЛ и 6 больным – с Т-ОЛЛ. Оценить ее эффективность трудно вследствие малого числа пациентов, но летальность, связанная с процедурой, не зарегистрирована.

Доля аутологичных трансплантаций стволовых клеток крови была выше за счет больных Т-клеточным ОЛЛ, которым ауто-ТКМ была запланирована как этап поздней консолидации. Так, 20 пациентам из 65 больных Т-ОЛЛ в период первой ПР в среднем через 6 мес от достижения ПР была выполнена ауто-ТКМ после режима немиелоаблативного кондиционирования по схеме ВЕАМ. Летальности от процедуры не было, 17 из 20 ТКМ были выполнены в координационном центре (ГНЦ МЗ РФ). Всем больным после ауто-ТКМ в среднем через 2 мес была возобновлена поддерживающая терапия. Для сравнения эффективности ауто-ТКМ с ХТ был выполнен Landmark-анализ, т.е. в группе ХТ анализировали только тех больных с Т-ОЛЛ, которые прожили в первой ПР 6 мес и более ( $n = 25$ ), и, соответственно, вероятность БРВ рассчитывалась

от временной точки 6 мес. А у тех, кому ТКМ была выполнена, вероятность БРВ начинали отсчитывать от дня проведения ТКМ. Результаты сравнения представлены на рис. 2. Как видно, ауто-ТКМ значительно увеличивала длительность безрецидивного течения Т-ОЛЛ: у трансплантированных больных не было рецидивов и смертей во время наблюдения в сравнении с 57 % вероятностью 5-летней БРВ у тех, кому ТКМ не выполнили ( $p = 0,01$ ). Несомненно, при получении таких результатов возникают вопросы по поводу так называемой позитивной селекции пациентов в группу трансплантации. Конечно, из 20 ауто-ТКМ только 3 были выполнены вне академического центра. Тем не менее из 17 больных, трансплантированных в ГНЦ МЗ РФ, 7 пациентам инициальная терапия осуществлялась в региональных гематологических центрах. Мы выполнили сравнение исходных клинико-лабораторных параметров больных 2 групп (табл. 6). Как видно из ее данных, был найден лишь 1 отличающийся параметр – возраст. Медиана возраста в группе ауто-ТКМ составила 28 лет в сравнении с 33 годами у больных, кому выполняли только ХТ. Тем не менее при исключении из группы ХТ больных в возрасте старше 41 года (максимальный возраст в группе ауто-ТКМ) различия в БРВ сохранялись. Также было выполнено сравнение БРВ больных в зависимости от центра, где осуществлялась терапия (академический или региональный): достоверных отличий в БРВ получено не было. Таким образом, мы полагаем, что ауто-ТКМ в рамках выполняемого протокола действительно снижает вероятность развития рецидива. Этот факт требует дальнейшего изучения, набора большего числа пациентов, а возможно, и осуществления рандомизации больных на 2 варианта терапии.

В проведенный мультивариантный анализ были включены следующие параметры: возраст, инициальная группа риска, ЛДГ, время достижения ПР, чувствительность к преднизолону, кариотип. Для Т-ОЛЛ еще включали и факт выполнения ауто-ТКМ. В результате выполненного анализа универсальным значимым фактором риска и для Т- и для В-ОЛЛ стал

Таблица 6. Сравнение исходных клинико-лабораторных параметров больных Т-ОЛЛ в зависимости от выполнения ауто-ТКМ

Параметры	Ауто-ТКМ (n = 20)	ХТ (n = 25)
Возраст, годы (медиана, разброс)	28 (16–42)	33 (18–53)
Ранний Т-ОЛЛ, %	40	36
Тимический Т-ОЛЛ, %	45	56
Зрелый Т-ОЛЛ, %	15	8
Уровень лейкоцитов, $\times 10^9/л$ , (медиана, разброс)	19,6 (0,9–203)	17,0 (0,5–313,4)
Вовлечение КМ, %	90,5	88
Вовлечение центральной нервной системы, %	10	12,1
ЛДГ, МЕ (медиана, разброс)	1076 (131–11 000)	866 (155–6492)
Хромосомные аномалии, %	60	56
Группа высокого риска, %	75	80
Рефрактерность к преднизолону, % (n)	60 (12)	37,5 (9)
ПР, % (n): после предфазы + I фазы индукции	85 (17)	80 (20)
после II фазы	15 (3)	20 (5)

возраст больных – моложе или старше 30 лет. Ни исходная группа риска, ни ЛДГ, ни время достижения ПР (после предфазы, после I фазы, после II фазы), ни чувствительность к преднизолону, ни уровень ЛДГ (более 2 норм) не дали дополнительного вклада в прогноз ОВ и БРВ. ОВ и БРВ в зависимости от возраста представлены на рис. 3. У больных в возрасте моложе 30 лет ОВ к 5 годам составила 73,6 %, БРВ – 71,5 %, в сравнении с 52,7 % и 61,8 % соответственно у больных старшей возрастной группы. Этот факт не является удивительным, поскольку многие исследовательские группы сообщают о высокой эффективности современного, приближенного по интенсивности к «педиатрическому» протоколам, лечения ОЛЛ у подростков/молодых взрослых [7, 15]. Так, например, 4-летняя ОВ 92 больных в возрасте от 18 до 50 лет, пролеченных по протоколу Педиатрического ОЛЛ консорциума DFCSI, составила 67 %, а БРВ 64 пациентов с Rh-негативным ОЛЛ – 71 % [15]. В нашем исследовании для всех больных 5-летняя ОВ составила 65,6 %, БРВ – 69,3 %. Единственное, на что хотелось бы обратить внимание, так это на тот факт, что в отличие от многих исследований протокол ОЛЛ-2009 не является интенсивным, агрессивным химиотерапевтическим воздействием. С нашей точки зрения, оптимистичные результаты, получаемые в ходе выполнения протокола ОЛЛ-2009, определяются исключительно **постоянным** низкодозным воздействием на лейкомиический клон.

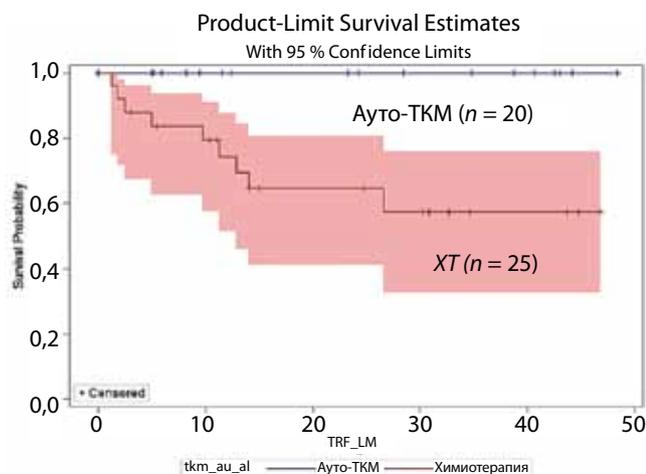


Рис. 2. БРВ больных Т-ОЛЛ в зависимости от выполнения ауто-ТКМ

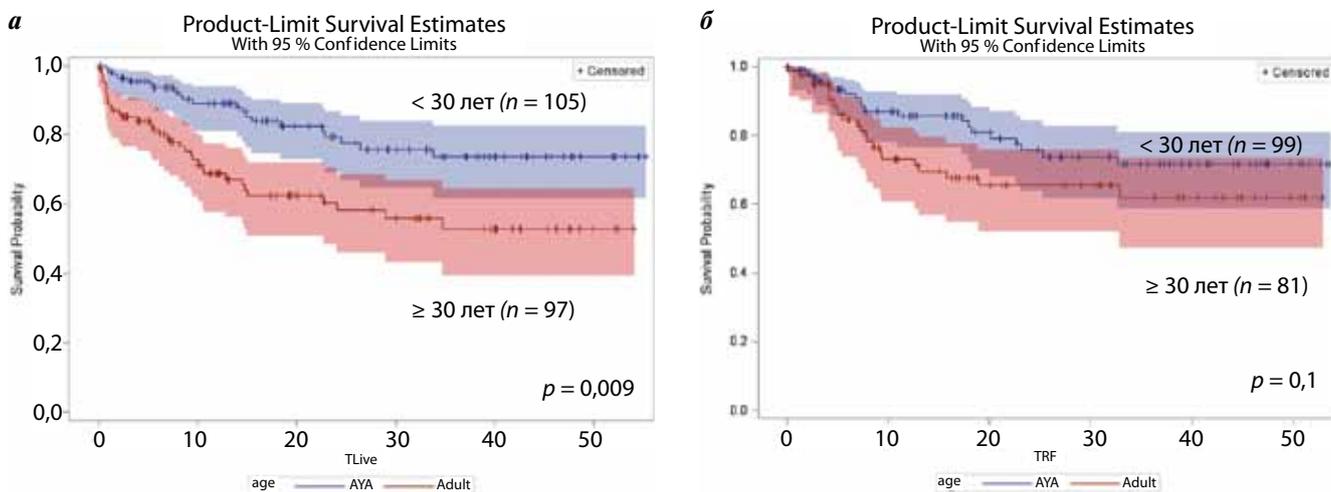


Рис. 3. ОВ (а) и БРВ (б) больных разных возрастных групп

Также следует отметить, что у больных с В-клеточным Ph-негативным ОЛЛ значимым прогностическим фактором, оказывающим существенное влияние на вероятность БРВ, стал кариотип: нормальный в сравнении с любой другой аномалией. Как представлено на рис. 4, 5-летняя БРВ больных с В-клеточным ОЛЛ без аномалий кариотипа составляет 82,1 % в сравнении с 58,8 % в группе, где были обнаружены какие-либо аберрации ( $p = 0,01$ ). Более детальный анализ нарушений кариотипа мы в настоящей работе не проводили. Наличие аномалий кариотипа при Т-ОЛЛ, по нашим данным, не влияло на прогноз заболевания. В какой-то мере схожие результаты были представлены в работе испанской группы по лечению ОЛЛ у взрослых больных: они сравнивали выживаемость больных ОЛЛ с t(4;11), гипопloidией, низкой гиперпloidией (менее 50 хромосом) и выживаемость пациентов с нормальным кариотипом и неспецифицируемыми аномалиями кариотипа. Трехлетняя ОВ больных с нормальным кариотипом составила 47 % в сравнении с 13 % в другой группе, а БРВ – 44 % и 27 % соответственно [22]. При этом следует обратить внимание на не очень вы-

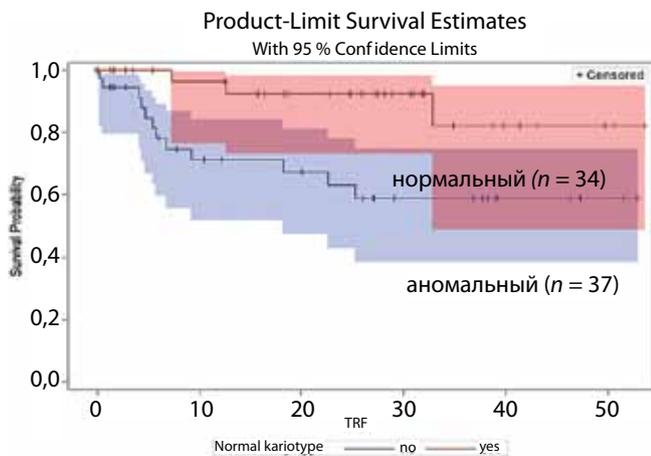


Рис. 4. БРВ больных В-клеточным ОЛЛ в зависимости от аномалий кариотипа (нормальный и аномальный)

сокие показатели ОВ и БРВ взрослых больных в испанском исследовании.

### Заключение

Таким образом, промежуточный анализ долгосрочных результатов по лечению больных ОЛЛ в возрасте от 15 до 60 лет по протоколу ОЛЛ-2009, разработанному ГНЦ МЗ РФ в сотрудничестве с гематологическими центрами России, продемонстрировал достаточно высокую эффективность, воспроизводимость и допустимую токсичность использованного подхода. Пятилетняя ОВ взрослых больных ОЛЛ на этом протоколе фактически в 2 раза превышает результаты, полученные ранее при использовании модифицированных протоколов GMALL (ОЛЛ-95, ОЛЛ-2005). В рамках включенных в исследование больных единственным независимым фактором прогноза является возраст (моложе или старше 30 лет). Так, 5-летняя ОВ больных моложе 30 лет составила 73,6 %, БРВ – 71,5 %, в сравнении с 52,7 % и 61,8 % у больных 30 лет и старше соответственно. Для В-клеточных ОЛЛ с нормальным кариотипом бластных клеток при данном варианте лечения получены достоверно более высокие показатели 5-летней БРВ (82,1 %) в сравнении с таковыми при В-ОЛЛ с аномальным кариотипом (58,8 %). При этом для Т-ОЛЛ цитогенетическая характеристика бластных клеток не имеет прогностической значимости. Для больных Т-ОЛЛ при выполнении лечения по протоколу ОЛЛ-2009 важным представляется выполнение ауто-ТКМ как этапа поздней консолидации, поскольку при этом значимо (с 33 до 0 %) снижается вероятность развития рецидива.

Безусловно, требуется более детальный анализ проводимого исследования, продолжение рекрутирования больных (до 500) в данный протокол и, возможно, рассмотрение вопроса рандомизации для больных Т-ОЛЛ.

Авторы благодарят профессора Д. Хельцера и к.м.н. Ю. Давидян за совместную работу над протоколом ОЛЛ-2009.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Goldstone A.H., Richards S.M., Lazarus H.M. et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008;111(4):1827–33.
2. Arnold R., Terwey T.H., Vuong G.L. et al. Allogeneic stem cell transplantation in adults with high risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first remission (CR1): promising, but strongly influenced by ALL subtypes. *Blood* 2013;122(21):abstr. 3409.
3. Recommendations of the European working group for adult ALL. Editor in chief N. Goekbuget. UNI-MED Verlag AG, Kurfürstenallee 130, D-28211 Bremen, Germany.
4. Huang J., Zou D.-H., Li Z.-J. et al. An auto-SCT-based total therapy resulted in encouraging outcomes in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: report from a single center of China. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:1087–94.
5. Nachmann S., Sather H.N., Buckley J.D. et al. Young adults 16–21 years of age at diagnosis entered on Childrens Cancer Group acute lymphoblastic leukemia and acute myeloblastic leukemia protocols. Results of treatment. *Cancer* 1993;71:3377–84.
6. Shiffer C.A. Differences in outcome in adolescence and young adults with ALL: a consequence of better regimens? Better doctors? Both? *JCO* 2003;21:760.
7. Ram R., Wolach O., Vidal L. et al. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2012;87(5):472–8.
8. Stock W., La M., Sanford B. et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Leukemia Group B studies. *Blood* 2008;112:1646–54.
9. Boissel N., Auclerc M.F., Lheritier V. et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *JCO* 2003;21:774–80.
10. de Bont J.M., Holt B., Dekker A.W. et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric versus adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 2004;18:2032–5.
11. Ramanujachar R., Richards S., Hann I. et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:254–6.
12. Testi A., Valsecchi M., Conter V. et al. Difference in outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL) enrolled in pediatric (AIEOP) and adult (GIMEMA) protocols. *Blood* 2004;104(11): abstr. 539a.
13. Hallbook H., Gustafsson G., Smedmyr B. et al. Treatment outcome in young adults and children > 10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer* 2006;107:1551–61.
14. Usvasalo A., Raty R., Knuutila S. et al. Acute lymphoblastic leukemias in adolescents and young adults in Finland. *Haematol* 2008;93(8):1161–8.
15. DeAngelo D.J., Stevenson K.E., Dahlberg S.E. et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults ages 18 to 50 with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2014 Jul 31. doi: 10.1038/leu.2014.229. [Epub ahead of print].
16. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г. и др. Лечение острых лимфобластных лейкозов взрослых как нерешенная проблема. *Тер архив* 2001;(7):6–15.
17. Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A. et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia* 2008;22(6):1144–53.
18. Laporte J.P., Yeshurun M., Fouillard L. et al. A long-term follow-up of 33 patients with non-Hodgkin's lymphoma who received the BEAM high-dose intensification regimen with cytokine support only and no transplant. *Leukemia* 2004;18(10):1717–21.
19. Программное лечение заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. С. 289–342.
20. Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А., Исаев В.Г. и др. Первые итоги терапии Rh-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу Научно-исследовательской группы гематологических центров России ОЛЛ-2009. *Тер архив* 2011;(7):11–7.
21. Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г., Давидян Ю.Р. и др. Итоги лечения острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу ОЛЛ-2005 как основа для новых исследований. *Тер архив* 2009;(7):8–15.
22. Gomez-Sequi I., Cervera J., Such E. et al. Prognostic value of cytogenetics in adult patients with Philadelphia negative acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2012;91:19–25.