

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
онкологии имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**АЛЕСКЕРОВА  
ГЮНЕЛЬ АЛИК кызы**

**ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ  
ПО ПРОГРАММЕ ALL IC-BFM 2002**

14.01.12 онкология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Менткевич Георгий Людомирович**

**Москва, 2018**

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

Введение.....	3
Глава 1 Современные программы терапии острого лимфобластного лейкоза у детей (обзор литературы) .....	9
Глава 2 Материалы и методы обследования и лечения больных острым лимфобластным лейкозом .....	22
Глава 3 Клинико-иммунологические особенности и результаты терапии острого лимфобластного лейкоза .....	46
Глава 4 Токсичность терапии ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2002 .....	61
Заключение .....	95
Выводы .....	102
Практические рекомендации .....	104
Список сокращений .....	105
Список литературы .....	106

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей позволило перевести данное заболевание из фатального в потенциально курабельное. Результаты лечения ОЛЛ у детей являются одним из наиболее впечатляющих достижений детской онкологии за последние десятилетия. Большинство современных программ полихимиотерапии ОЛЛ строится на принципах интенсивной индукции, консолидации, реиндукции и поддерживающих курсах лечения (Pui C., 1994). В основе идеологии создания всех этих программ лежит использование цитостатических препаратов разного механизма действия в виде сменяющих друг друга комбинаций, применение цитостатиков в высоких дозах, а также химиолучевые терапевтические подходы при лечении и профилактике поражения ЦНС. К наиболее эффективным программам лечения ОЛЛ, применяемым в настоящее время, относятся протоколы, созданные группами ВФМ (Берлин-Франкфурт-Мюнстер) и COALL (Германия), а также целый ряд протоколов американских исследовательских групп CCSG, POG, StJCRN. Необходимо отметить, что все протоколы создавались на основе предшествующего клинического опыта и достижений иммунологии, молекулярной биологии и цитогенетики опухолевой клетки, что позволило выделить клинико-биологические факторы прогноза и модифицировать лечение, разработав риск-адаптированные программы терапии.

Протоколы лечения, рекомендованные группой ВФМ являются ярким примером интеграции достижений фундаментальной онкологии в клиническую практику. Именно в программах группы ВФМ показано важное значение комплексного и дифференцированного подхода в терапии ОЛЛ (Henze G., 1981; Reiter A., 1994; Stary J., 2016). Стало очевидно, что применение метотрексата в дозах 2-5 г/м<sup>2</sup> зависит от прогностической группы риска и иммунофенотипа ОЛЛ; интратекальное введение метотрексата показано всем больным ОЛЛ; применение протокола III в программе ALL IC-BFM 2002 не улучшило результатов лечения;

достаточная доза лучевой терапии для эффективной профилактики поражения ЦНС составила 12 Гр. Полученные выводы и практические рекомендации стали результатом многоцентровых международных исследований, инициированных группой BFM, которые позволили улучшить результаты лечения ОЛЛ во всех странах, где они применялись.

В России протоколы группы BFM с последующими модификациями стали использоваться в нескольких детских гематологических клиниках (Махонова Л.А. и соавт. 1991; Алейникова О.В. и соавт. 1991), что позволило получить показатели длительной безрецидивной выживаемости, достигающие 85-90% и полное излечение у 75-80% детей.

Интенсификация программ терапии ОЛЛ привела к поразительным результатам эффективности терапии, но с другой — к высокой токсичности. К настоящему времени дальнейшее повышение результатов лечения ОЛЛ уже невозможно за счет повышения доз препаратов и интенсификации режимов химиотерапии. Перспективным является выделение факторов прогноза и дополнение новыми данными критериев групп риска при ОЛЛ, определение показаний для возможного снижения интенсивности и вследствие этого токсичности терапии.

Одним из современных протоколов лечения ОЛЛ, разработанным группой BFM, является ALL IC-BFM 2002, который предполагает стратификацию больных на 3 прогностические группы риска, интенсивность терапии в которых различается. Помимо инициальных характеристик ОЛЛ (возраст, лейкоцитоз, иммунофенотип и кариотип лейкозных клеток) учитывается ответ на химиотерапию к 8, 15 и 33 дню лечения.

Проведение протокола ALL IC-BFM 2002 предполагает использование методов проточной цитометрии, кариотипирования/FISH (fluorescent in situ hybridization) и цитологии для диагностики ОЛЛ. Кроме того, программа предполагает введение метотрексата в высоких ( $2000 \text{ мг/м}^2$  и  $5000 \text{ мг/м}^2$ ) дозах, что требует проведение лекарственного мониторинга и адекватной

сопроводительной терапии. Именно подобный подход позволяет достичь высоких показателей многолетней выживаемости и выздоровления больных.

Терапия ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2002 проводится в России лишь в нескольких клиниках, в связи с чем отечественный опыт использования данной программы лечения недостаточный. Практически отсутствуют работы, изучающие токсичность терапии в различных прогностических группах ОЛЛ. Число работ, посвященных анализу эффективности и переносимости протокола ALL IC-BFM 2002 мало и основано на небольшом количестве наблюдений. Достоверные данные можно получить, анализируя репрезентативные группы больных за достаточно длительный период времени.

### **Цель исследования**

Повысить эффективность терапии острого лимфобластного лейкоза у детей за счет применения риск-адаптированной программы лечения ALL IC-BFM 2002.

### **Задачи исследования**

1. Оценить эффективность индуктивного лечения детей с ОЛЛ по программе ALL IC-BFM 2002 на основании данных морфологического исследования периферической крови на 8-й день и костного мозга на 15-й и 33-й день лечения.

2. Провести сравнительный анализ 10-летней общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости детей с ОЛЛ в различных группах риска, получавших лечение по программе ALL IC-BFM 2002.

3. Оценить и сравнить токсичность по шкале NCI протокола индукции ремиссии программы ALL IC-BFM 2002 в различных группах риска.

4. Изучить токсичность протоколов М и мМ (высокие дозы метотрексата 2-5 г/м<sup>2</sup>) программы ALL IC-BFM 2002 по шкале NCI в различных группах риска больных.

5. Дать оценку токсичности блоков, применяемых в группах высокого риска программы ALL IC-BFM 2002.

6. Определить степень токсичности протоколов поддерживающего лечения программы ALL IC-BFM 2002 по шкале NCI в различных группах риска больных.

### **Научная новизна**

Впервые в России на репрезентативной группе больных (126 человек) проанализированы результаты лечения детей по международной кооперированной программе ALL IC-BFM 2002. Оценены показатели непосредственной и отдаленной эффективности терапии на основании анализа частоты полных/частичных ремиссий и 10-летней общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости, с учетом прогностической группы риска, иммунологического варианта ОЛЛ, «ответа» на лечение к 8, 15 и 33 дню терапии.

В работе представлен детальный анализ всех видов токсичности каждого этапа проводимого протокола лечения в зависимости от факторов прогноза.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Проведенный анализ многолетней выживаемости детей с ОЛЛ, получивших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002, позволяет констатировать его высокую эффективность. Токсичность, отмеченная при проведении данного лечения, оказалась приемлемой и не снижает высокие результаты терапии, что дает основание рекомендовать программу ALL IC-BFM 2002 в практическое здравоохранение для улучшения результатов лечения детей с ОЛЛ на основании дифференцированного подхода к терапии больных различных групп риска. Представленная частота токсических проявлений в различных группах риска на всех этапах лечения позволяет врачам-детским онкологам прогнозировать развитие осложнений и планировать мероприятия по их коррекции.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Протокол лечения ОЛЛ у детей ALL IC-BFM 2002 является риск-адаптированным и высокоэффективным, позволяющим достичь высоких показателей общей выживаемости подавляющего числа больных.

2. Дифференцированная терапия ОЛЛ, заложенная в основу протокола ALL IC-BFM 2002, позволяет персонафицировать лечение, с учетом прогностических групп риска и факторов прогноза.

3. Токсичность проводимого лечения по протоколу ALL IC-BFM 2002 является приемлемой при проведении современных программ сопроводительной терапии.

### **Методология и методы исследования**

Работа основана на анализе данных 126 пациентов с ОЛЛ, находившихся на обследовании, лечении и последующем наблюдении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России с 01.11.2003 по 01.11.2015 гг. Среди больных несколько больше было мальчиков (54,8%) в возрасте 5-10 лет (30,1%). Все пациенты получили лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002. Непосредственные и отдаленные результаты лечения анализировались путем определения частоты полных ремиссий, показателей общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости. Оценка токсичности проводимой терапии анализировалась в соответствии с критериями NCI, второй пересмотр.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением компьютерной программы SPSS-19.00 на основе анализа созданной базы данных. Достоверность между группами оценивалась с помощью лог-рангового теста, параметрические данные сравнивались с помощью критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Построение кривых выживаемости осуществлялось по методике Каплана-Мейера.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Представленные в работе научно-практические результаты и выводы основаны на всесторонней глубокой и тщательной проработке ретроспективного и проспективного клинического материала с привлечением комплекса

современных статистических программ, адекватных поставленным задачам. Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач. По теме диссертации опубликовано 4 научные работы. Основные положения диссертации доложены на заседании научного общества онкологов Научного центра онкологии Республики Азербайджан (2015 г.) и XVIII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (2017 г.). Полученные в результате выполнения диссертационной работы данные стали основой тематических лекционных курсов для ординаторов, аспирантов, а также циклов повышения квалификации на кафедре детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

## Глава 1

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРОГРАММЫ ТЕРАПИИ  
ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ  
(обзор литературы)**

Острый лимфобластный лейкоз является не только наиболее частым онкологическим заболеванием у детей [17; 18], на долю которого приходится 25% от всех злокачественных опухолей и 64,2% от всех гемобластозов, но и вариантом гемобластоза, при котором были получены первые успехи в терапии и излечение больных [1; 6; 7]. Заболеваемость ОЛЛ у детей составляет 34 случая на 1 млн детского населения [93]. Наиболее часто ОЛЛ болеют лица мужского пола в возрасте 2-5 лет. Показано, что ОЛЛ достоверно чаще встречается при синдроме Дауна, нейрофиброматозе I типа, синдроме Блума, Швахмана-Даймонда, Ниймеген, атаксии-телеангиэктазии [2; 70; 106]. Причиной более частого развития ОЛЛ у больных синдромом Дауна является активация JAK-STAT сигнального пути и гиперэкспрессия *CRLF2*, что является мощным лейкемогенным молекулярно-биологическим стимулом [51; 62].

Основной целью терапии ОЛЛ является эрадикация опухолевого клона и восстановление нормального кроветворения. Выявление противолейкозной активности лекарственных препаратов происходило в результате исследований *in vitro* и *in vivo*. Так, Eliot и Hitchings показали, что лекарственные препараты из группы тиопуринов проявляли противолейкозную активность на мышинных моделях опухоли, а в 1952 г. Burchenal с соавторами продемонстрировали, что 6-меркаптопурин (6-МП) оказался эффективным при лечении острого лейкоза человека [27]. В начале 50-х гг. Pearson и Eliel исследовали свойства кортизона и адренкортикотропного гормона при ОЛЛ у детей и установили их способность вызывать кратковременные ремиссии [72]. Последующие работы, проводимые в 60-80-е гг. существенно обогатили фармакологию целыми классами лекарственных соединений, обладающих противоопухолевым эффектом, появились циклофосфамид, L-аспарагиназа, эпиподофиллотоксины, винкристин,

антрациклины. Но проводимые исследования убедительно показали, что монотерапия любым из этих препаратов не способна привести к длительным ремиссиям ОЛЛ [11].

Разработка первых программ лечения ОЛЛ у детей в России проводилась в 1970-е гг. под руководством Л.А. Махоновой и С.А. Маяковой, когда было показано, что наибольший эффект в лечении можно достичь применяя не один, а несколько препаратов, обладающих разнонаправленным действием в отношении опухолевой клетки. Были предложены первые схемы полихимиотерапии ОЛЛ, включавшие 6-МП, винкристин, преднизолон, циклофосфамид, рубомицин и L-аспарагиназу. Предлагаемые комбинации химиопрепаратов позволили получить 2-летнюю выживаемость у 10% больных [7; 11; 12].

Крайне неудовлетворительные результаты лечения ОЛЛ диктовали необходимость поиска новых терапевтических подходов и в 70-е гг. XX в. D. Pinkel предложил концепцию «тотальной терапии», в основу которой был положен принцип применения нескольких химиопрепаратов для достижения ремиссии и включения в программу лечения мер, направленных на профилактику нейролейкоза (эндолюмбальное введение химиопрепаратов и лучевая терапия). Подобный подход существенно повысил результаты лечения ОЛЛ и позволил достичь 5-летней общей выживаемости у 50% больных, что стало первым шагом на пути выздоровления детей от ОЛЛ [73].

Изучение режимов, кратности и способов введения цитостатических средств стало основой дальнейшего совершенствования схем полихимиотерапии и проработкой для концепции протокольного лечения ОЛЛ, включающего индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающую терапию.

В программах, разработанных Riehm et al. препараты даунорубицин, винкристин, преднизолон и L-аспарагиназа использовались на этапе индукции ремиссии, а циклофосфамид, цитарабин, 6-МП и метотрексат при проведении консолидирующего этапа терапии (протокол I). 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) оказалась 55% [78]. В 1976 г. авторы пролонгировали программу лечения, добавив протокол II. Было показано, что сроки проведения

протокола II не влияли на показатели эффективности терапии и оказались одинаковыми при его проведении через 2 мес или сразу после протокола I [79]. Идеология проведения протокола II заключалась в дальнейшей редукции опухолевого клона, достигнутой при проведении протокола I.

Параллельно с изучением эффективности различных протоколов полихимиотерапии шло исследование клинических особенностей, морфологических, иммунологических и цитогенетических характеристик ОЛЛ. В России большой вклад в изучение биологии и иммунологии опухолевой клетки при ОЛЛ внесли работы Ю.В. Барышникова, Р.В. Ленской, Т.И. Булычевой, Н.Н. Тупицына и др. [3-5; 8] Полученные данные позволили определить факторы неблагоприятного прогноза ОЛЛ, которые снижают показатели выживаемости больных: возраст младше 1 и старше 10 лет, мужской пол, гиперлейкоцитоз более 50 тыс., поражение ЦНС, тип бластов по FAB-классификации L2-3, Т-клеточный иммунофенотип ОЛЛ, транслокация t(9;22), плохой ответ на преднизолон [3]. Произошло разделение больных на стандартную, среднюю и высокую группы риска. Подобный подход определил программу лечения больных из стандартной и средней групп риска, как менее токсичную, сопровождаемую в меньшем проценте случаев тяжелыми осложнениями, в то время как при высокой группе риска проводится интенсивная полихимиотерапия, повышающая выживаемость больных при наличии факторов неблагоприятного прогноза.

Изучение кинетики и суточных ритмов биологической активности опухолевой клетки при ОЛЛ позволило с учетом периодов деления и покоя определить режимы введения химиопрепаратов, продемонстрировать, что обязательным условием успешного лечения ОЛЛ является строгое соблюдение временных интервалов терапии [82; 105]. На основании исследований на животных и математических моделей, преимущественно эмпирически, было предложено использовать чередующиеся лекарственные комбинации, обладающие малой перекрестной резистентностью и потенцирующими эффектами, что препятствует восстановлению лейкозных клеток и развитию резистентных клонов [48].

Совершенствование программ терапии с учетом иммуно-биологических особенностей ОЛЛ позволило нивелировать неблагоприятное прогностическое влияние таких факторов, как тип бластов по FAB-классификации, Т-клеточный иммунофенотип ОЛЛ, сопутствующий синдром Дауна [35; 100; 104; 106].

Риск-адаптированная терапия преследовала цель достижения не только максимально высоких непосредственных показателей эффективности терапии в виде повышения частоты полных ремиссий и безрецидивной выживаемости, но и отдаленных показателей — общей выживаемости, частоты отсроченных побочных реакций проведенного лечения.

Одним из основных неблагоприятных факторов при ОЛЛ является поражение ЦНС, в связи с ограниченным проникновением химиопрепаратов через гемато-энцефалический барьер [2]. Первые попытки профилактики нейрорлейкоза с использованием лучевой терапии были предприняты в 1973 г. D. Pinkel St.Jude Children's Research Hospital. Была показана эффективность кранио-спинального облучения в суммарной очаговой дозе (СОД) 24 Гр для профилактики лейкозного поражения ЦНС [21; 74]. Модификация методов профилактики нейрорлейкоза шла по пути снижения дозы лучевой терапии и применения метотрексата, цитарабина и преднизолона для интратекального введения. Химиотерапия в комбинации с лучевой терапией (СОД 18Гр) оказалась не менее эффективной лучевой терапии в СОД 24 Гр, но сопровождалась меньшим числом отдаленных побочных эффектов [77; 95].

Индивидуализация терапии ОЛЛ учитывала не только распределение пациентов на прогностические группы риска, но и изменение доз химиопрепаратов для эндоллюмбального введения с учетом морфо-функциональной зрелости ЦНС. Так, в 1978 г. была определена оптимальная доза метотрексата — 12 мг, цитарабина 30 мг и преднизолона 10 мг для детей старше 3 лет. Подобная тактика не только достоверно уменьшила частоту ЦНС-рецидивов, но и снизила нейротоксичные побочные эффекты терапии [7; 31; 95]. Одним из результатов исследовательского протокола CCG-161 стали данные о том, что профилактическое облучение головного мозга для профилактики

нейролейкоза так же эффективно, как и эндолюмбальное введение метотрексата у пациентов из группы стандартного риска ОЛЛ [99].

Еще одним принципом успешного лечения ОЛЛ стало положение о необходимости проведения длительной (до 2 лет) поддерживающей терапии, направленной на максимальную редукцию резидуального лейкозного клона. Для этого использовались 6-МП и метотрексат [30]. Попытки интенсифицировать поддерживающую терапию этопозидом и цитарабином не привели к увеличению эффективности терапии [103].

Концепция риск-адаптированной терапии, состоящей из индукции ремиссии, консолидации, ранней интенсификации с обязательным проведением профилактики нейролейкоза и поддерживающей терапией стали основой всех существующих протоколов лечения ОЛЛ у детей.

В 80-е гг. XX в. в отдельных клиниках концентрируется научно-практический материал по эффективности различных схем лечения ОЛЛ у детей, но для максимально полной его оценки и критического анализа стала очевидной необходимость организации мультицентровых исследований и международных научных групп, которые бы позволили не только обобщить данные клиник, но и определить стратегические пути дальнейшего совершенствования программ терапии ОЛЛ у детей. Одной из первых подобных групп стало объединение специалистов клиник Берлина, Франкфурта и Мюнстера (Berlin-Frankfurt-Munster) в BFM-группу. Первые протоколы лечения ОЛЛ, предложенные группой BFM, — ALL-BFM 83, 86 включали протокол I (преднизолон, винкристин, даунорубицин, L-аспарагиназа, циклофосфамид, 4 блока цитарабина и 6-МП), протокол M (метотрексат в высоких дозах), протокол II (дексаметазон, винкристин, адриамицин, L-аспарагиназа, циклофосфамид, 2 блока цитарабина и 6-МП). Всем больным проводилась профилактика нейролейкоза эндолюмбальным введением метотрексата. Критерии групп риска включали инициальный лейкоцитоз (более 100 тыс.) и ответ на 7-дневную префазу преднизолоном [80]. Одним из выводов по протоколу ALL-BFM 86 стало то, что включение протокола II в программу лечения достоверно повышает результаты терапии во всех прогностических

группах риска, а повышение дозы метотрексата при лечении Т-ОЛЛ до  $5 \text{ г/м}^2$  увеличивает вероятность 5-летней БСВ до 72%. Использование метотрексата в высоких дозах до настоящего времени подтверждает свое статистически значимое влияние на повышение показателей выживаемости при ОЛЛ [84]. Повышение показателей выживаемости больных ОЛЛ из группы высокого риска при включении в программу терапии протокола II было показано в исследовании AIEOP-95 (Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology), в котором 10-летняя БСВ составила 70,1% [19].

Не только успехи химиотерапии способствовали улучшению показателей выживаемости больных, но и разработка протоколов сопроводительной терапии, структуры детских онкологических отделений, обучение персонала [14].

Параллельно с группой ВФМ в Германии создается научный консорциум COALL, который в 80-е гг XX века ставит задачу снизить частоту летальных исходов на этапе индукции ремиссии без снижения общей эффективности терапии. Одним из способов достижения поставленной задачи стало исключение L-аспарагиназы из терапии индукции ОЛЛ за счет того, что данный препарат увеличивает частоту тромбозов при интенсивном индукционном клеточном распаде. Отсутствие L-аспарагиназы в протоколе терапии индукции привело к тому, что ни у одного из больных (1818 пациентов) не развились тромботические осложнения [37]. Изменения программы терапии коснулись и больных стандартным риском, где циклофосфамид был заменен на метотрексат в дозе  $1 \text{ г/м}^2$  на этапе ранней интенсификации, а при высоком риске метотрексат ( $1 \text{ г/м}^2$ ) был добавлен к циклофосфамиду. Подобный подход позволил получить 10-летнюю БСВ у 50% больных [56]. Дальнейшая модификация протокола группы COALL касалась больных группы высокого риска, в программу лечения которых были включены короткие высокоинтенсивные блоки ПХТ, включавшие высокодозный цитозар (10-летняя БСВ составила 66,4%) [47; 57].

Многопараметрический анализ результатов терапии больных высокой группы риска показал, что не имеют прогностической значимости такие факторы, как длительность интенсивной химиотерапии и суммарные курсовые дозы

препаратов. Лишь достижение ремиссии на 28 день лечения было статистически достоверным прогностическим фактором [58]. Прогностическая значимость была показана для такого фактора, как ответ на даунорубицин на 1 неделе терапии, при этом значение ответа на преднизолон не уменьшается [38; 39]. При сравнительном анализе эффективности 6-МП и 6-тиогуанина на этапе поддерживающего лечения не было показано преимущество того или иного препарата: 5-летняя БСВ в группе больных, получавших 6-МП составила 82,8%, 6-тиогуанин — 80,1% [55; 69; 88]. Также не было показано преимуществ в выживаемости больных в зависимости от длительности инфузии даунорубицина (введение в течение 24 ч или 1 ч) [38; 39].

В 1994 г. были представлены результаты протокола ALL-BFM 90, в котором показано, что облучение головного мозга в СОД 12 Гр значительно снижает частоту ЦНС-рецидивов и повышает БСВ до 82% [88]. Исследования группы COALL также продемонстрировали возможность снижения дозы лучевой терапии при профилактическом облучении ЦНС без снижения результатов лечения (10-летняя БСВ=76,3%) [50].

Не менее актуальной задачей протокола ALL-BFM 90 было снижение частоты отдаленных последствий терапии, за счет уменьшения суммарной дозы антрациклинов на этапе индукции ремиссии у больных стандартной и средней групп риска [87]. При средней группе риска больным проводилась лучевая терапия на головной мозг и увеличение числа введений L-аспарагиназы на этапе консолидации ремиссии, а в лечение больных высокой группы риска были включены 9 блоков высокоинтенсивной ПХТ, проводимые после протокола I. В это же время Children's Oncology Group представила результаты, убедительно доказавшие, что неудовлетворительный ответ на преднизолон, как неблагоприятный фактор прогноза, может быть нивелирован при проведении отсроченной интенсификации терапии, а двойная отсроченная интенсификация улучшает результаты лечения больных средней группы риска (5-летняя БСВ=75%) [58].

Одной из целей протокола Dutch ALL VI стало изучение эффективности дексаметазона и преднизолона при лечении ОЛЛ. Оказалось, что дексаметазон обладает более выраженным противоопухолевым эффектом в отношении лейкозных клеток, но достоверного преимущества одного кортикостероидного препарата перед другим не было показано: 4-летняя БСВ составила 88% (при использовании дексаметазона) и 81% (при терапии преднизолоном) [53]. В исследовании CCG-1922 также было показано, что применение дексаметазона достоверно уменьшает частоту ЦНС-рецидивов, а внутривенное введение 6-МП не имеет преимуществ по сравнению с пероральным приемом препарата (5-летняя БСВ=81%) [26].

Параллельно с исследованиями, изучающими эффективность дексаметазона и преднизолона в протоколах терапии ОЛЛ проводились работы, касающиеся 6-МП и еще одного препарата из группы антагонистов пуринов — 6-тиогуанина. Так, в исследовании COALL-92 было убедительно показано, что применение 6-тиогуанина сопровождалось повышением побочных миелотоксических эффектов без повышения результатов терапии (5-летняя БСВ=76,9%)[49].

В 1990-е гг., в работах MeLeod и Relling было показано, что длительность приема 6-МП является фактором прогноза при ОЛЛ у детей. Так, нейтропения, возникающая в результате приема 6-МП, заставляет уменьшать дозу препарата, вплоть до его отмены, что сопровождается снижением БСВ. Если удавалось продолжить прием 6-МП непрерывно, даже в минимальной дозе, то снижения БСВ не происходит, в связи с чем было сделано заключение о необходимости длительного, постоянного приема 6-МП в максимально переносимой дозе [68; 76].

В исследованиях *in vitro* был показан синергизм действия 6-МП и метотрексата [36; 46; 81], что объяснило их дальнейшее совместное применений в протоколе М и на этапе поддерживающей терапии [42; 66].

Наиболее важные данные, определившие роль и место ЛТ в лечении ОЛЛ у детей были получены в ходе анализа результатов протокола DCLSG ALL-6: отказ от проведения лучевой терапии возможен в группе стандартного и среднего риска ОЛЛ из предшественниц В-клеток при включении в программу системной

терапии дексаметазона, проведении профилактики нейролейкоза тремя препаратами (метотрексатом, цитарабином и преднизолоном) и использовании метотрексата в дозе  $2 \text{ г/м}^2$  в протоколе М, 5-летняя БСВ составила 72%. В ходе последующих исследований (протокол DCLSG ALL-8) показано, что внутривенные введения 6-МП не повышают результатов терапии, 10-летняя БСВ составила 63,4% [59].

Важные выводы, определившие дальнейшую модификацию программ ОЛЛ у детей, были получены в исследовании POG (Pediatric Oncology Group) (1986-1994): внутривенное введение метотрексата более эффективно по сравнению с его пероральным приемом во время интенсификации; блоковая терапия существенно не повышает результаты лечения больных из группы высокого риска; интенсивная консолидация ремиссии с включением L-аспарагиназы улучшает результаты лечения Т-ОЛЛ. На протоколе POG (1986-1994) 5-летняя БСВ составила 70,9% [67].

Особенностью протокола ALL-mBFM 95 для детей стандартной и средней прогностических групп риска стало снижение дозы L-аспарагиназы в протоколе I ( $5000 \text{ МЕ/м}^2$ ); проведение ЛТ на головной мозг проводилось в группе больных высокой группы риска, Т-ОЛЛ (СОД=12Гр) и при инициальном поражении ЦНС (СОД=18Гр). При средней группе риска ОЛЛ в протокол М был добавлен цитарабин  $200 \text{ мг/м}^2$ , вводимый в течение 24 ч (9,23,37 и 51-й дни) и поддерживающая терапия проводилась чередующимися курсами дексаметазона и винкристина. В ходе анализа данных результатов терапии по протоколу ALL-mBFM 95 было получено важное заключение о том, что травматичная спинномозговая пункция является важным фактором неблагоприятного прогноза. 5-летняя БСВ при использовании данного протокола составила 79%. Высокие показатели многолетней БСВ, достигнутые благодаря риск-адаптированной химиотерапии и сопроводительной терапии позволили свидетельствовать о потенциальной излечимости ОЛЛ у детей [83; 89].

Следует отметить, что за последние несколько десятилетий в протоколы терапии ОЛЛ у детей не было добавлено ни одного нового препарата.

Исключение составляют больные Ph+ ОЛЛ высокой группы риска, в программу терапии которых входят ингибиторы тирозинкиназ — иматиниб и дазатиниб [44; 92]. Включение таргетных препаратов в программы полихимиотерапии позволило повысить показатели ОВ до 70-75,2% [23; 24; 90].

Полученные достижения основаны на модификации различных комбинаций уже существующих химиопрепаратов, снижении частоты отдаленных побочных эффектов и совершенствовании принципов антибактериальной, противогрибковой и трансфузионной терапии [29; 52; 65]. Современные протоколы сопроводительной терапии позволили снизить показатели индукционной летальности до 5,4% [16]. Среди основных причин смертности на этапе индукции — септический шок и кровотечения [16; 54].

Результаты терапии детей с ОЛЛ в историческом аспекте представлены в таблице 1.

**Таблица 1** — Сравнительный анализ эффективности протоколов терапии ОЛЛ у детей

Название протокола	БСВ, %	Источник
AIEOP-ALL88	66,4	[32]
AIEOP-ALL 91	70,8	[33]
AIEOP-ALL 95	72,5	[20]
ALL-BFM 86	72	[75]
ALL-BFM 90	78	[87]
ALL-mBFM 95	79	[89]
CCG-105	62	[45]
CCG-8882	72	[45]
COALL-89	76,3	[50]
COALL-92	79	[40]
COALL-97	74,9	[40]
Dana-Faber 85-01	78	[86]

*Окончание таблицы 1*

Название протокола	БСВ, %	Источник
Dutch VI	63,4	[59]
POG	70,9	[67]
NOPHO ALL-92	75	[85]
NOPHO ALL-2000	75	[85]
NOPHO ALL-2008	89	[97]
TCCSG L04-16	78,1	[96]
CMCP ALL2008	78,5	[64]
<b>Примечание:</b> медиана наблюдения от 5 до 10 лет.		

Данные таблицы убедительно демонстрируют успехи в терапии ОЛЛ у детей, достигнутые благодаря интенсификации и соблюдения принципа риск-адаптированной терапии.

Одной из современных программ лечения ОЛЛ стал протокол ALL IC-BFM 2002 (Acute Lymphoblastic Leukemia International Cooperation Berlin Frankfurt Munster 2002), который являет собой тесное взаимодействие клинической и фундаментальной онкологии [101; 107]. В данном протоколе стратификация больных на прогностические группы риска учитывает возраст больного на момент диагностики ОЛЛ, инициальный лейкоцитоз, ответ на преднизолон к 8 дню терапии, данные миелограммы на 15 день лечения, иммунологические и цитогенетические особенности ОЛЛ. При стандартном риске уменьшено число введений даунорубицина, а в протоколе М доза метотрексата составляет 2 г/м<sup>2</sup> и только при Т-ОЛЛ больные получают метотрексат в дозе 5 г/м<sup>2</sup>. В группе больных высокого риска с целью консолидации ремиссии после протокола I проводится 6 блоков ПХТ (HR1, HR2, HR3) с увеличенной дозой L-аспарагиназы до 25 000 МЕ/м<sup>2</sup>, после которых следует протокол II.

- для пациентов группы стандартного риска (SR): оценка эффективности двух коротких курсов реинтенсификации (протокол III x 2) вместо

одного протокола II при сохранении кумулятивной дозы большинства химиопрепаратов,

- для группы среднего риска (IR): оценка эффективности 3 протоколов III вместо протокола II с целью реинтенсификации,
- для группы высокого риска (HR): сравнительная оценка 3-х последовательных протоколов III, 2-х протоколов II и 3 блоков высокодозной химиотерапии с последующим протоколом II.

В протоколе ALL IC-BFM 2002 предложено проведение оценки минимальной остаточной болезни (МОБ) методами полимеразной цепной реакции и прогностическая роль МОБ при ОЛЛ у детей [61; 102]. Кроме оценки прогностического влияния МОБ, в 2009г. проведена модификация групп риска ОЛЛ с учетом МОБ-статуса [41; 43; 94].

Проводимая полихимиотерапия, предусмотренная протоколом ALL IC-BFM 2002, является высокотехнологичной и требует современной сопроводительной терапии, которая в России проводится не во всех клиниках. В нашей стране широко используется менее интенсивный протокол лечения ОЛЛ у детей — ALL MB 2002, ОВ при проведении которого составляет  $78\pm 2\%$ , а БСВ —  $73\pm 3\%$  (Румянцева Ю., 2011).

Новые направления в лечении ОЛЛ у детей связаны с использованием таргетных препаратов [60]. Так, рибоциклиб позволяет повысить чувствительность лейкозных клеток к кортикостероидам [25]. Блинатумомаб (анти-CD22-моноклональное антитело) и инотузумаб озагомицин (гуманизированное моноклональное антитело к CD22, конъюгированное с калихемицином) проходят I/II фазы клинических исследований [34; 94; 98]. Эпигенетические подходы в лечении (использование лекарственных препаратов, модифицирующих процессы метилирования ДНК) активно обсуждаются в терапии ОЛЛ [71].

С целью уменьшения непосредственных и отдаленных неблагоприятных последствия ЛТ на головной мозг, современные протоколы лечения преследуют цель снижения дозы ЛТ в группах больных с низким риском ЦНС-рецидива [63].

Таким образом, ОЛЛ у детей в настоящее время перешел из разряда инкурабельных в потенциально излечимые заболевания. Наблюдаемый нами прогресс в лечении ОЛЛ стал возможен благодаря глубокому изучению молекулярно-биологических и иммунологических особенностей заболевания, определению клинико-биологических факторов прогноза и разработке риск-адаптированной терапии. Одним из современных и эффективных протоколов лечения ОЛЛ у детей является ALL IC-BFM 2002, в основу которого положен принцип дифференцированной терапии с учетом факторов прогноза. Программа ALL IC-BFM 2002 широко используется в ведущих клиниках Европы с высокими показателями выживаемости больных. Проведение данного протокола требует сопроводительной терапии и является высокотехнологичным методом лечения, в связи с чем отечественный опыт его использования небольшой. Тем не менее, с годами был накоплен российский опыт применения протокола ALL IC-BFM 2002 с последующим длительным наблюдением за состоянием здоровья пациентов. Обобщение, анализ и систематизация результатов по эффективности и токсичности протокола ALL IC-BFM 2002 являются крайне важными для клинической оценки и разработки практических рекомендаций по использованию данного протокола.

## Глава 2

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

В настоящую работу вошли клинические данные 126 больных с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, проходивших обследование и программное лечение в отделении химиотерапии гемобластозов (зав.отд. — д.м.н., проф. А.В. Попа) НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (директор — д.м.н. А.Б. Рябов) за период времени с 01.11.2003 по 01.11.2012 гг.

В период ремиссии больные наблюдались в научно-консультативном отделении НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (зав. отд. — к.м.н. С.Н. Михайлова). Наблюдение за больными продолжалось до 01.11.2015 г.

Среди включенных в исследование детей, несколько преобладали мальчики, которых было 69 (54,8%), девочек — 57 (45,2%). Медиана возраста составила 6,4 года (от 6 мес до 16 лет). В возрастной группе детей до 3 лет ОЛЛ встречался в 5 раза реже, чем у детей старше 3 лет (16,7% и 83,3%, соответственно) (таблица 2).

**Таблица 2** — Распределение больных ОЛЛ по возрасту

Возраст, лет	Число больных	
	абс.	%
До 1 года	1	0,8
1-3	20	15,9
3-5	33	26,2
5-10	38	30,1
10-16	34	27,0
Всего	126	100

Всем больным ОЛЛ проводилось комплексное обследование, которое состояло из сбора анамнеза, объективного клинического и лабораторного обследования: гематологического, цитологического, цитохимического, иммунологического, цитогенетического и биохимического. Также выполнялось электрокардиографическое, рентгенологическое обследование органов грудной клетки, рентгеновская компьютерная томография (РКТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов грудной клетки и брюшной полости. При подозрении на поражение ЦНС помимо спинномозговой пункции, проводился офтальмологический осмотр и МРТ головного мозга.

Гематологическое обследование включало анализ периферической крови (с подсчетом лейкоцитарной формулы) и пунктатов костного мозга с изучением бластных клеток на светооптическом уровне с помощью цитоморфологических и цитохимических методик.

Цитологическое исследование костного мозга выполнено 126 (100%) больным в лаборатории клинко-диагностической (группа детской гемоцитологии) централизованного клинко-лабораторного отдела НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (вед.науч.сотр., к.м.н. И.Н. Серебрякова). Окраска цитологических препаратов проводилась по Романовскому-Гимзе [15].

Выявленные при цитологическом исследовании лимфобласты были отнесены к тому или иному варианту, согласно FAB-классификации [22] (таблица 3).

**Таблица 3** — Цитологическая характеристика лимфобластов по FAB-классификации (1976 г.)

Признак	L1	L2
Размер лимфобласта	Мелкие	Гетерогенные
Ядерно-цитоплазматическое соотношение	Высокое	Среднее
Форма ядра	Округлая	Неправильная, округлая, с расщеплением

## Окончание таблицы 3

Признак	L1	L2
Структура хроматина	Гомогенная, нежно-сетчатая	От нежно-сетчатого до грубого
Нуклеолы	Отсутствуют или единичные	Одна или несколько
Количество цитоплазмы	Небольшое	От небольшого до умеренного
Вакуолизация цитоплазмы	Отсутствует	Вариабельная
Базофилия цитоплазмы	Не выражена	Выражена редко

Цитохимическое исследование бластных клеток при ОЛЛ включало окраску на миелопероксидазу, хлорацетатэстеразу, PAS-реакцию и липиды.

Лимфобласты были отрицательными в реакции с миелопероксидазой, хлорацетатэстеразой, липидами и положительными в PAS-реакции (более 3% клеток в виде гранул) [9].

Определение иммунологического варианта ОЛЛ была проведено у всех 126 (100%) больных методом проточной цитофлуориметрии в лаборатории иммунологии гемопоеза централизованного клинико-лабораторного отдела НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (зав.лабораторией — д.м.н., проф. Н.Н. Тупицын) на приборе FACScan (Becton Dickinson, США). Собиралось не менее 10 000 событий. Маркер расценивался как положительный при обнаружении его на более чем 10% лейкемических клеток для CD34 и на более чем 20% бластов для остальных антигенов (ст. науч. сотр., к.м.н. Л.Ю. Гривцова, к.м.н. Н.А. Купрышина).

В нашей работе использовались следующие моноклональные антитела для диагностики ОЛЛ у детей: общелейкоцитарные (CD45), маркеры клеток-предшественников (CD34, TdT), Т-клеточные антигены (CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8), В-клеточные маркеры (CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD37), маркеры NK-клеток (CD56, CD57), антигены гранулоцитарной и моноцитарной линии (CD13, CD33, CD14, CD15), активационные маркеры (CD30, CD38) и линейно не рестриктированные антигены (HLA-DR, CD38, CD71). По

показаниям изучали антигены к эритроидным клеткам (МКА-НАЕ-3) и антигены мегекариоцитарного ряда (CD41, CD61).

При иммунофенотипировании лимфобласты были разделены на клетки В- и Т-линейной дифференцировки. ОЛЛ из В-клеток-предшественников был представлен следующими иммунологическими вариантами: пре-пре-В, пре-В и про-В; тогда как для Т-ОЛЛ в зависимости от клеточной дифференцировки были выделены пре-Т, про-Т и кортикотимоцитарный варианты.

Пре-пре-В-вариант ОЛЛ диагностировался при обнаружении антигена CD10+, CD19+, HLA-DR+, CD34+/-.

Для пре-В-варианта ОЛЛ было характерно присутствие цитоплазматической  $\mu$ -цепи при отсутствии поверхностных иммуноглобулинов на бластных клетках, несущих CD19+, CD22+, CD79a+, HLA-DR+, CD10+/- и TdT.

Про-В-вариант ОЛЛ характеризовался иммунофенотипом CD19+, HLA-DR+, CD22(cyt)+, CD79a+, TdT+ (в 90%), CD34+ (в 75%), CD20+ (в 50%).

ОЛЛ из предшественников Т-клеток также характеризовался иммунологической гетерогенностью, на основании которой выделены про-Т, пре-Т, кортикотимоцитарный вариант и зрелый Т-ОЛЛ.

При про-Т-варианте ОЛЛ бластные клетки несли маркер CD7, тогда как для пре-Т была характерна экспрессия CD2+ и/или CD5+ и/или CD8+.

Кортикотимоцитарный вариант ОЛЛ диагностировали при обнаружении CD1a на бластных клетках CD5+, CD7+, коэкспрессирующих CD4+/CD8+, CD2+, CD79a-, CD34+.

Для всех иммунологических вариантов Т-ОЛЛ была характерна экспрессия TdT+, HLA-DR-, cyt CD3+.

Т-ОЛЛ со зрелоклеточным иммунофенотипом в нашей работе не был диагностирован ни в одном случае.

Цитогенетическое исследование методом дифференциального окрашивания хромосом проведено 53 (42%) больным (гл.науч.сотр., лаб.цитогенетики НИИ

канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России д.м.н., проф. Е.В. Флейшман) по стандартной методике [10; 28].

Поражение ЦНС диагностировали при наличии лимфобластов в препарате на цитоспине и цитозе спинно-мозговой жидкости более 5 клеток/мкл и/или клинических и РКТ/МРТ-данных.

### **Критерии поражения ЦНС при ОЛЛ**

#### *ЦНС статус I:*

- нет клинических проявлений поражения ЦНС;
- нет данных за поражение ЦНС по результатам РКТ/МРТ;
- при офтальмологическом осмотре глазное дно без патологических изменений;
- при цитологическом исследовании спинно-мозговой жидкости бластные клетки отсутствуют.

#### *ЦНС статус II:*

- бласты в спинно-мозговой жидкости не определяются; соотношение эритроцитов и лейкоцитов 100:1 в препарате, сделанном на цитоспине; количество клеток в 1 мл спинно-мозговой жидкости не превышает 5; пункция визуально не была травматичной;
- в спинно-мозговой жидкости определяются лимфобласты, но соотношение эритроцитов и лейкоцитов более чем 100:1 в препарате, сделанном на цитоспине. Данное соотношение эритроцитов и лейкоцитов рассматривается как результат травматичной пункции и попадания крови в спинно-мозговую жидкость;
- травматичная пункция (на глаз в ликрове определяется кровь); количество лейкоцитов в 1 мл спинно-мозговой жидкости более 50.

#### *ЦНС статус III:*

- массивное поражение вещества и/или оболочек мозга по данным РКТ/МРТ;

- лейкозное поражение сетчатки даже при отсутствии бластов в ликворе;
- при нетравматичной пункции количество клеток в 1 мл спинно-мозговой жидкости более 5, при этом большинство клеток по данным препарата, сделанном на цитоспине, — бласты;
- при сомнительной примеси крови в ликворе поражение ЦНС подтверждается, если:
  - количество клеток в 1 мл ликвора более 5 и большинство из них — бласты и соотношение эритроцитов:лейкоцитов 100:1;
  - количество клеток в 1 мл ликвора более 5 и процент бластов в спинно-мозговой жидкости выше, чем в периферической крови.

Вовлечение в опухолевый процесс яичек диагностировали при увеличении в размерах одного или обоих яичек без признаков воспаления. При пункции яичка определялись лимфобласты типа L1 или L2.

Состояние органов и систем на момент диагностики ОЛЛ оценивали с помощью методов инструментальной визуализации (РКТ и УЗИ). Рентгенологические и ультразвуковые исследования выполнены в отделении лучевых методов диагностики НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (зав.отд. — к.м.н. Е.В. Михайлова).

Рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях осуществлялась всем 126 (100%) больным.

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) органов грудной клетки была выполнена 112 (88,9%) пациентам (ст.науч.сотр., к.м.н. Е.В. Захарова) на аппаратах «Соматом ДР-3», «Соматом СФ», «Siemens». При РКТ использовалась толщина среза 4 мм, величина шага зависела от степени информативности томограмм и составляла 4-8 мм, количество «срезов» 10-25. При РКТ детям до 3 лет проводилась медикаментозная премедикация.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) было проведено всем 126 (100%) детям (ст.науч.сотр., к.м.н. Т.Р. Панферовой, вед.науч.сотр., д.м.н., проф. Н.А. Кошечкиной) на аппаратах «ELSCINT-3000», «PANTERA 2002»,

«ECCOSEE» Philips HD11XE, Philips iU22, Siemens Acuson Antares S2000 с обязательным применением высокочастотных датчиков (8-10 МГц, прицельно — до 14 МГц), цветового доплеровского и энергетического картирования. УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза проводились по общепринятой методике [13]. В течение 2 дней рекомендовалась диета с исключением газообразующих продуктов, назначение активированного угля, по показаниям — пищеварительные ферменты, при запорах — очистительная клизма вечером накануне исследования. УЗИ выполнялось натощак и включала тщательное исследование органов и тканей брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза из всех доступов: через переднюю брюшную стенку, с боковых и задней поверхностей туловища, а также с промежностной поверхности. По показаниям полость малого таза исследовалась дополнительно при наполненном мочевом пузыре.

Общее обезболивание применялось во всех случаях при выполнении костномозговых/спинномозговых пункций, постановке центрального венозного катетера и проводилось врачом-анестезиологом под масочным наркозом с севофлураном в потоке с кислородом, но с обязательным назначением премедикации, включающей анальгетик с транквилизатором, что позволяло блокировать болевые ощущения после самой процедуры. В качестве анальгетика назначался промедол в дозе 0,1 мг/кг, в качестве седативного препарата — реланиум 0,2 мг/кг, или мидазолам (дормикум) в дозе 0,2-0,3 мг/кг внутримышечно за 30-40 мин до процедуры.

Все больные, включенные в исследование, прошли лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002 и были стратифицированы на прогностические группы риска, в соответствии с протоколом. В **стандартную группу риска** были отнесены больные в возрасте от 1 года до 6 лет; с первичным лейкоцитозом менее 20 тыс/мкл; бластозом в периферической крови менее 1000 / мкл на 8 день лечения; ответом по костному мозгу M1 (количество бластных клеток в костном мозге < 5%) или M2 (количество бластных клеток в костном мозге  $\geq$  5%, но

< 25%) на 15 день лечения и ответом по костному мозгу M1 на 33 день (должны быть соблюдены все критерии).

Лечение по программе для **средней группы риска** проводилось больным в возрасте до 1 года или старше 6 лет и/или первичным лейкоцитозом  $\geq 20$  тыс/мкл и/или бластозом периферической крови менее 1000 / мкл на 8 день лечения и/или ответом по костному мозгу M1 или M2 на 15 день лечения и/или ответом по костному мозгу M1 на 33 день лечения. Кроме того, в среднюю группу вошли больные, удовлетворяющие критериям стандартной группы риска, но с ответом по костному мозгу M3 (количество бластных клеток в костном мозге  $\geq 25\%$ ) на 15 день и M1 на 33 день протокола терапии.

**Высокую группу риска** составили больные с одним из следующих критериев ответ по костному мозгу M3 на 15 день при остальных критериях средней группы риска; бластозом периферической крови  $\geq 1000$ /мкл на 8 день лечения; ответом по костному мозгу M2 или M3 на 33 день лечения; обнаружение транслокации t(9;22)(q34;q11.2) [BCR/ABL] или t(4;11)[MLL/AF4].

В соответствии с приведенными критериями наибольшую группу больных составили пациенты средней группы риска (таблица 4).

**Таблица 4** — Распределение больных по группам риска

Группа риска	Число больных	
	абс.	%
Стандартная	44	34,9
Средняя	61	48,4
Высокая	21	16,7
Всего	126	100

Следовательно, среди больных, включенных в исследование, преобладали пациенты из средней прогностической группы риска (48,4%).

Терапия всем больным проводилась по единому протоколу ALL IC-BFM 2002:

### Протокол I фаза 1

- Метотрексат эндолюмбально в возрастной дозе (таблица 5) в дни 1, 12, 33.
- Преднизолон  $60 \text{ мг/м}^2$  в сутки, внутрь, в 3 приема с дни 1-28. Начинают с 25% дозы и быстро увеличивают (50—75—100%) до расчетной. С29 дня доза преднизолона снижается в течение 9 дней.
- Винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  в сутки (не более 2 мг) внутривенно струйно в дни 8, 15, 22, 29.
- Даунорубицин  $30 \text{ мг/м}^2$  в сутки, внутривенно капельно в течение 1 ч в дни 8, 15, 22, 29.
- L-Аспарагиназа  $5000 \text{ Ед/м}^2$  в сутки, внутривенно капельно в течение 1 ч в дни 12, 15 (через 12ч после винкристина), 18, 21, 24, 27, 30, 33. При развитии аллергических реакций вводят ПЕГ-аспарагиназу в дозе  $1000 \text{ Ед/м}^2$  в сутки, внутривенно капельно в течение 1 ч. Одно введение ПЕГ-аспарагиназы заменяет 4 введения нативной L-Аспарагиназы.

**Таблица 5** — Дозы препаратов для эндолюмбального введения при лечении острого лимфобластного лейкоза

Возраст, годы	Доза, мг		
	Метотрексат	Цитарабин	Преднизолон
<1	6	16	4
$\geq 1 < 2$	8	20	6
$\geq 2 < 3$	10	26	8
$\geq 3$	12	30	10

## Протокол I фаза 2

### *Требования для начала терапии:*

- хорошее общее состояние;
- отсутствие тяжелых инфекционных осложнений;
- уровень креатинина в биохимическом анализе крови соответствует возрастной норме.

### *Показатели периферической крови:*

- лейкоциты  $\geq 2000$ /мкл;
  - гранулоциты  $\geq 500$ /мкл;
  - тромбоциты  $\geq 50000$ /мкл.
- Циклофосфамид  $1000 \text{ мг/м}^2$  в сутки, внутривенно капельно в течение 1 ч в дни 36 и 64. Инфузионная терапия  $3000 \text{ мл/м}^2$ , утомитексан (месна)  $400 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно струйно в 0, 4, 8ч от начала введения циклофосфамида.
  - 6-Меркаптопурин  $60 \text{ мг/м}^2$  в сутки внутрь, в дни 36-63 вечером (не запивать молоком).
  - Цитарабин  $75 \text{ мг/м}^2$  в сутки внутривенно струйно в дни 38-41, 45-48, 52-55, 59-62.
  - Метотрексат эндолюмбально в возрастной дозе (таблица 5) в день начала блоков 2 и 4 цитарабина (дни 45 и 59).

**Протокол mM** (доза метотрексата  $2000 \text{ мг/м}^2$ ; проводят детям с В-ОЛЛ);

**протокол MM** ( $5000 \text{ мг/м}^2$  — детям с Т-ОЛЛ)

### *Требования для начала терапии:*

- полная ремиссия;
- хорошее общее состояние;
- отсутствие тяжелых инфекционных осложнений;

- уровень креатинина в биохимическом анализе крови соответствует возрастной норме; АЛТ/АСТ  $\leq 5$  возрастных норм; общий билирубин  $\leq 3$  возрастных норм;

*Показатели периферической крови:*

- лейкоциты  $\geq 1500$ /мкл;
  - гранулоциты  $\geq 500$ /мкл;
  - тромбоциты  $\geq 50000$ /мкл.
- 6-Меркаптопурин  $25 \text{ мг/м}^2$  в сутки, внутрь, в дни 1-56, вечером (не запивать молоком).
  - Метотрексат  $2000 \text{ мг/м}^2$  в сутки (в протоколе mM) и  $5000 \text{ мг/м}^2$  в сутки (в протоколе MM), внутривенная инфузия в течение 24 ч, каждые 14 дней: дни 8, 22, 36, 50. Параллельно проводится щелочная инфузионная терапия из расчета  $3000 \text{ мл/м}^2$ . На 42-й, 48-й и 54-й час определяют концентрацию метотрексата в плазме крови и вводят кальция фолинат  $15 \text{ мг/м}^2$  (в протоколе mM) и  $30 \text{ мг/м}^2$  на 42-й час (в протоколе MM). Эндолюмбальное введение метотрексата в возрастной дозе (таблица 5) — через 1 ч от начала инфузии метотрексата.

### **Протокол II фаза 1**

*Требования для начала терапии:*

- полная ремиссия;
- хорошее общее состояние;
- отсутствие тяжелых инфекционных осложнений;
- уровень креатинина в биохимическом анализе крови соответствует возрастной норме.

*Показатели периферической крови:*

- лейкоциты  $\geq 2500$ /мкл;
  - гранулоциты  $\geq 1000$ /мкл;
  - тромбоциты  $\geq 100000$ /мкл.
- 
- Дексаметазон  $10 \text{ мг/м}^2$  в сутки, внутрь в 3 приема в дни 1-21.
  - Винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  в сутки (не более 2 мг), внутривенно струйно в дни 8, 15, 22, 29.
  - Доксорубин  $30 \text{ мг/м}^2$  в сутки внутривенно капельно в течение 1 ч в дни 8, 15, 22, 29.
  - L-Аспарагиназа  $10000 \text{ Ед/м}^2$  в сутки внутривенно капельно в течение 1 ч в дни 8, 11, 15, 18. При развитии аллергических реакций вводят ПЕГ-аспарагиназу в дозе  $1000 \text{ Ед/м}^2$  в сутки, внутривенно капельно в течение 1 ч. Одно введение ПЕГ-аспарагиназы заменяет 4 введения нативной L-Аспарагиназы.

**Протокол II фаза 2***Требования для начала терапии:*

- полная ремиссия;
- хорошее общее состояние.;
- отсутствие тяжелых инфекционных осложнений;
- уровень креатинина в биохимическом анализе крови соответствует возрастной норме.

*Показатели периферической крови:*

- лейкоциты  $\geq 2000$ /мкл;
  - гранулоциты  $\geq 500$ /мкл;
  - тромбоциты  $\geq 50000$ /мкл.
- 
- Циклофосфамид  $1000 \text{ мг/м}^2$  в сутки внутривенно капельно в течение 1 ч на день 36.

- 6-Меркаптопурин  $60 \text{ мг/м}^2$  в сутки внутрь, в дни 36-49 вечером (не запивать молоком).
- Цитарабин  $75 \text{ мг/м}^2$  в сутки внутривенно струйно в дни 38-41 и 45-48.
- Метотрексат эндолумбально в возрастной дозе (таблица 5) в день начала каждого блока цитарабина (дни 38 и 45).

Больные из группы высокого риска через 2 недели после окончания протокола I получают высокоинтенсивные блоки полихимиотерапии HR1, HR2, HR3, HR1, HR2, HR3 (интервалы между блоками составляют 2 недели); затем протокол II.

*Требования для начала терапии по блоковой программе:*

- хорошее общее состояние;
- отсутствие тяжелых инфекционных осложнений;
- отсутствие органных дисфункций.

*Показатели биохимического анализа крови:*

- АЛТ/АСТ  $\leq 5$  возрастных норм;
- общий билирубин  $\leq 3$  возрастных норм;
- креатинин в норме.

*Показатели коагулограммы:*

- активированное частичное тромбопластиновое время  $\leq 1,6$  возрастных норм;
- фибриноген  $\geq 0,75$  возрастных норм;
- антитромбин III  $\geq 0,75$  возрастных норм.

*Показатели периферической крови:*

- гранулоциты  $\geq 200$ /мкл;
- тромбоциты  $\geq 50000$ /мкл.

В первый день каждого блока эндолюмбально вводили метотрексат, цитарабин, преднизолон в возрастной дозе (таблица 5).

### ***Блок HR1***

- Дексаметазон  $20 \text{ мг/м}^2$  в сутки внутрь в дни 1-5.
- Винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  в сутки (не более 2 мг) внутривенно струйно, в дни 1 и 6.
- Метотрексат  $5000 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно в течение 24 ч в день 1. Параллельно проводится щелочная инфузия  $3000 \text{ мл/м}^2$ . На 42-й, 48-й и 54-й час определяют концентрацию метотрексата в плазме крови и вводят кальция фолинат  $30 \text{ мг/м}^2$  на 42-й час и  $15 \text{ мг/м}^2$  — на 48-й и 54-й час.
- Циклофосфамид  $200 \text{ мг/м}^2$  в сутки внутривенно капельно в течение 1 ч, в дни 2-4.
- Цитарабин  $2000 \text{ мг/м}^2$  в сутки внутривенно капельно в течение 3 ч, каждые 12 ч в день 5. Для профилактики нейротоксичных побочных эффектов вводится витамин B6 в дозе  $150 \text{ мг/м}^2$  внутривенно струйно. С целью предупреждения развития кератоконъюнктивита — дексаметазоновые капли.
- L-Аспарагиназа  $25000 \text{ Ед/м}^2$  в сутки внутривенно капельно в течение 2 ч в дни 6 и 11.

### ***Блок HR2***

- Дексаметазон  $20 \text{ мг/м}^2$  в сутки внутрь в дни 1-5.
- Винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  в сутки (не более 2 мг) внутривенно струйно, в дни 1 и 6.
- Метотрексат  $5000 \text{ мг/м}^2$  в сутки внутривенно капельно в течение 24 ч в день 1. На 42-й, 48-й и 54-й час определяют концентрацию метотрексата в плазме крови и вводят кальция фолинат  $30 \text{ мг/м}^2$  на 42-й час и  $15 \text{ мг/м}^2$  — на 48-й и 54-й час.

- Ифосфамид  $800 \text{ мг/м}^2$  в сутки внутривенно капельно в течение 1 ч, каждые 12 ч, в дни 2—4 (5 введений). Начало введения ифосфамида через 7ч от окончания введения метотрексата. Уромитексан (месна)  $400 \text{ мг/м}^2$  внутривенно струйно в 0, 4, 8 ч от начала введения ифосфамида.
- Даунорубин  $30 \text{ мг/м}^2$  в сутки внутривенно капельно в течение 24 ч в день 5.
- L-Аспарагиназа  $25000 \text{ Ед/м}^2$  в сутки внутривенно капельно в течение 2 ч в день 6 и 11.

### ***Блок HR3***

- Дексаметазон  $20 \text{ мг/м}^2$  в сутки внутрь в дни 1-5.
- Цитарабин  $2000 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно в 1 и 2 дни, 4 дозы, каждые 12 часов.
- Этопозид  $100 \text{ мг/м}^2$  в сутки внутривенно капельно в дни 3-5 (5 доз), каждые 12 ч.
- L-Аспарагиназа  $25000 \text{ Ед/м}^2$  в сутки внутривенно капельно в течение 2 ч в дни 6 и 11.

Через 2 недели после окончания протокола II фазы 2 у больных стандартного и среднего риска В-ОЛЛ начинали поддерживающую терапию, а у больных высокого риска В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ — ЛТ на головной мозг в дозе 12 Гр и только после этого — поддерживающую терапию до 2 лет от момента начала лечения:

- 6-Меркаптопурин  $50 \text{ мг/м}^2$  в сутки внутрь ежедневно, вечером (не запивать молоком);
- Метотрексат  $20 \text{ мг/м}^2$  в сутки внутрь 1 раз в неделю (в один и тот же день недели), вечером (не запивать молоком).

Поддерживающая терапия включает 4 спинномозговые пункции (каждые 4 недели) с интратекальным введением метотрексата в возрастных дозах (таблица 5).

Лучевая терапия в программе комплексного лечения проведена всем больным Т-ОЛЛ и пациентам из группы высокого риска независимо от иммунологической принадлежности бластных клеток. Лучевая терапия проводилась на головной мозг в соответствии с протоколом ALL IC-BFM 2002 в отделении лучевой терапии НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (зав.отд. — д.м.н., проф. И.В. Глеков). Суммарная очаговая доза (СОД) составляла 12 Гр, разовая очаговая доза (РОД) — 2 Гр. Облучение головного мозга осуществлялась с двух встречных полей. ЛТ проводилась на гамма-терапевтической установке РОКУС или на линейном ускорителе с использованием тормозного излучения 15 МэВ. Разовая очаговая доза зависела от возраста больного и переносимости лечения. Как правило, РОД равнялась 2 Гр и подводилась за одну фракцию. У детей младшего возраста и в случае плохой переносимости РОД составляла 1,8 Гр, а также использовался режим раздельного фракционирования (две фракции с интервалом 4-8 ч.). Такое дробление суточной дозы на две фракции с указанными интервалами времени приводит к гибели такого же количества клеток опухоли, что и при однократном воздействии этой же дозой, но клетки нормальных тканей повреждаются в меньшей степени.

Оценка побочных эффектов терапии проводилась согласно рекомендациям Национального института рака, США (National Cancer Institute (NCI) USA, 2-й пересмотр) [91].

## ШКАЛА ТОКСИЧНОСТИ по NCI, второй пересмотр

## 1. Побочные нефротоксические эффекты цитостатиков

Лабораторные показатели	0	1	2	3	4
Мочевина крови	1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	>10 N
Креатинин крови	N	< 1,5 N	1,5-3 N	3,1-6 N	> 6 N
Протеинурия	—	< 3 г/л	3-10 г/л	> 10 г/л	нефротический синдром
Клиренс креатинина	N	75%	50-74%	25-49%	< 25%
Гематурия	—	эр. в моче (микроск.)	кровь в моче (макроск.)	сгустки	требуется трансфузия эр. массы

## 2. Побочные гепатотоксические эффекты цитостатиков

Показатели	0	1	2	3	4
Билирубин крови	N	—	<1,5 N	1,5-3,0 N	>3,0 N
Трансаминазы крови	N	≤2,5 N	2,6-5,0 N	5,1-20 N	> 20 N
Щелочная фосфатаза крови	N	≤2,5 N	2,6-5,0 N	5,1-20 N	> 20 N
Общий белок крови, г/л	N	>5,0-6,0	> 4,5-5,0	>4,0-4,5	<4,0
Альбумин крови, г/л	N	>3,0-5,0	> 2,5-3,0	>2,0-2,5	<2,0
Клиническая картина	—	—	—	прекома	кома

## 3. Степень выраженности диспепсического синдрома

Показатели	0	1	2	3	4
Стоматит (состояние слизистых полости рта)	—	раздраже- ние гиперемия	гиперемия/ воспаление, изъязвле- ния, возмож- ность принимать твердую пищу	язвы, воз- можность принимать только жидкую пищу	питание per os не представ- ляется возможным
Тошнота и рвота	—	тошнота, рвота 1 раз	кратковрем. рвота (2-5 раз/д)	рвота, треб. коррекции (6-10 раз/д)	неукротима я рвота (более 10 раз/д)
Диарея	—	преходящая , менее 2 дней, стул 2-3 раза/д	терпимая, но более 2 дней, стул 4-6 раз/д	стул 6-10 раз/д	геморраги- ческая обез- воживание, стул >10 раз
Задержка стула	—	—	задержка стула 48 часов	паралити- ческий илеус < 96 часов	паралити- ческий илеус > 96 часов
Панкреатит, клиническая картина	—	—	Симптомы	требуется госпитали- зация	панкреоне- кроз
Панкреатит, УЗИ	—	—	увеличение размеров <2 раз	увеличение размеров > 2 раз	псевдо- кисты

## 4. Побочные нейротоксические эффекты цитостатиков

Показатели	0	1	2	3	4
Настроение	N	легкая депрессия или тревожность	депрессия или тревожность средней степени	тяжелая депрессия или тревожность	суицидальные мысли
Изменение психики и поведения	возбуждение	преходящая вялость	сонливость (менее 50% дневного времени)	сонливость (более 50% дневного времени)	кома
Периферические неврологические расстройства	—	парестезии и понижение сухожильных рефлексов	тяжелые парестезии и легкая мышечная слабость	парестезии и/или значительная утрата движения	паралич
Мозжечковые нарушения	—	легкая дискоординация дисдиадохокинез	интенционный тремор, дисметрия, скандированная речь, нистагм	двигательная атаксия	мозжечковый некроз
Боли (связанные только с введением цитостатиков) по шкале боли 0-10 баллов	—	до 2 баллов	3-5 баллов	6-9 баллов	некупирующаяся 10 баллов

## 5. Побочные кардиологические эффекты цитостатиков

Показатели	0	1	2	3	4
Ритм	N	транзиторное нарушение, симптомов нет	возвратное, персистирующее нарушение	нарушение ритма, требующее коррекции	гипотензия, желудочковая тахикардия, фибрилляция
Перикард	N	только инструментальные методы	Перикардит	требуется дренаж	тампонада
Фракция укорочения (ЭХО-КГ)	> 30	24-30	20-24	< 20	—
АД систолическое, мм.рт.ст	N	± 10	± 20	± 30	± 40
АД диастолическое, мм.рт.ст	N	± 5	± 10	± 15	± 20

## 6. Побочные дерматологические эффекты цитостатиков

Показатели	0	1	2	3	4
Реакции и поражение кожи	—	эритема	сухое шелушение кожи	мокнущие сыпи	экссфолиативный дерматит, некрозы, требующие хирургического вмешательства
Выпадение волос	—	мин. облысение	умеренное очаговое облысение	полное обратимое облысение	необратимая алопеция

## 7. Нарушения свертываемости крови

Показатели	0	1	2	3	4
Фибриноген	N	0,99-0,75N	0,74-0,5N	0,49-0,25N	<0,25N
Протромбиновое время	N	1,01-1,25N	1,26-1,5N	1,51-2,0N	>2,0N
Кровотечения	—	появление петехий	умеренная кровопотеря, требующая 1-2 трансфузии за курс	большая кровопотеря, требующая 3-4 трансфузии за курс	> 4 трансфузий

## 8. Температура тела

Температура	0	1	2	3	4
	N	38 <sup>0</sup> С	38 <sup>0</sup> -40 <sup>0</sup> С < 24 часа	выше 40 <sup>0</sup> С > 24 часов	—

## 9. Побочные эффекты цитостатиков со стороны дыхательной системы

Показатели	0	1	2	3	4
Клинические данные	N	—	одышка при значительном физическом усилии	одышка при обычной физической нагрузке	одышка в покое
Функция	N	тахипное	диспное	нуждается в O <sub>2</sub>	ИВЛ
Жизненная емкость легких	N	снижена на 10-20%	снижена на 21-35%	снижена на 36-50%	снижена >50%
PaO <sub>2</sub>	>90	80-89	65-79	50-64	<49
SO <sub>2</sub>	>95%	94-95%	91-93%	86-90%	≤85%

10. Гематологическая токсичность цитостатиков (в отношении лимфоцитов и нейтрофилов применимо к детям старше 5 лет)

Лабораторные показатели	0	1	2	3	4
Лейкоциты x 10 <sup>3</sup> /мл	>4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	< 1,0
Нейтрофилы x 10 <sup>3</sup> /мл	>2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Лимфоциты x 10 <sup>3</sup> /мл	>2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Тромбоциты x 10 <sup>3</sup> /мл	N	75,0-норма	50,0-74,9	25,0-49,0	< 25,0
Гемоглобин, г/дл	N	10,0-норма	8,0-9,9	6,5-7,9	< 6,5

11. Побочные метаболические нарушения, обусловленные действием цитостатиков

Лабораторные показатели	0	1	2	3	4
Са, мг/дл	N	8,4-7,8/ 10,6-11,5	7,7-7,0/ 11,6-12,5	6,9-6,1/ 12,6-13,5	< 6,1/>13,5
Mg, ммоль/л	N	1,4-1,2	1,1-0,9	0,8-0,6	< 0,5
K, ммоль/л	N	3,1-3,4/ 5,5-5,9	2,6-3,0/ 6,0-6,4	2,1-2,5/ 6,5-6,9	< 2,0/>7,0
Na, ммоль/л	N	130-134/ 146-149	125-129/ 150-155	116-124/ 156-164	<115/>165
Амилаза	N	<1,5N	1,5-2,0N	2,1-5,0N	>5,0 N

12. Другая токсичность

Показатели	0	1	2	3	4
Потеря веса	< 5,0%	5,0-9,9%	10,0-19,9%	≥20,0%	—
Индекс Карновского/ Ланского	90-100	70-<90	50-<70	30-<50	<30
Инфекция	—	—	антибиотики per os	антибиотики в/в	жизнеугрожающая

## Критерии оценки эффективности проведенной терапии

Костномозговая ремиссия — количество бластов в костном мозге менее 5% при полиморфной картине костного мозга и достаточном количестве миелокариоцитов, нормальном анализе крови и отсутствии экстрамедуллярных проявлений ОЛЛ.

Полная ремиссия (ПР) — отсутствие клинических симптомов заболевания, когда в умеренно- или нормоклеточном костном мозге обнаруживается не более 5% бластов при нормальном состоянии других ростков кроветворения. В периферической крови гранулоцитов не менее  $1 \times 10^3$ /мл, а тромбоцитов не менее  $100 \times 10^3$ /мл; экстрамедуллярные проявления ОЛЛ отсутствуют.

Безрецидивная выживаемость (БРВ) — от момента наступления ремиссии до момента возникновения рецидива оценивалась у больных с ПР.

Бессобытийная выживаемость (БСВ) — от начала лечения до момента прекращения ремиссии независимо от причины приведшей к ней, кроме того к «событию» относили отсутствие ПР, смерть в индукции ремиссии или в ПР от любой причины, а так же отказ родителей от лечения.

Общая выживаемость (ОВ) — от начала лечения до окончания исследования (01.11.2015 г.) или смерти больного.

Изолированный костномозговой рецидив — появление 20% и более бластов в костном мозге после ранее достигнутой ПР без экстрамедуллярных проявлений заболевания.

Комбинированный костномозговой рецидив — появление морфологически доказанной экстрамедуллярной инфильтрации лейкозными клетками органов и/или тканей при наличии бластов в костном мозге более 5%.

Изолированный экстрамедуллярный рецидив — появление морфологически доказанных экстрамедуллярных проявлений ОЛЛ при отсутствии бластога в костном мозге (количество бластов менее 5%).

Нейролейкоз — определение минимум 5 лейкоцитов в 1 мкл ликвора и наличии лимфобластов.

Индукционная летальность — летальный исход в течение приема преднизолона и всей терапии индукции, до начала консолидации.

Рефрактерность — отсутствие костномозговой ремиссии после терапии индукции и 3 блоков высокоинтенсивной терапии (для больных из группы высокого риска).

По срокам возникновения рецидивы включают: сверхранные (возникающие в течение 18 месяцев от начала терапии), ранние (в течение 6 месяцев после окончания терапии) и поздние (развившиеся через 6 месяцев после окончания терапии).

Статистический анализ выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS-19.00. Оценку параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с помощью критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Для определения выживаемости строили кривые по методу Каплана-Мейера со стандартной ошибкой Гринвуда. Результаты выживаемости определяли за 5 лет наблюдения с 95% доверительным интервалом. Для сравнительного анализа выживаемости различных групп использовали двусторонний лог-ранговый тест. Разница между группами считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ .

### КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

Под наблюдением находилось 126 пациентов с впервые диагностированным ОЛЛ. Среди больных мальчиков было 69 (54,8%), девочек — 57 (45,2%). Средний возраст составил 6,4 года. Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в таблице 6.

**Таблица 6** — Клинико-лабораторная характеристика больных ОЛЛ

Признак	Число больных	
	абс.	%
<b>Пол</b>		
м	69	54,8
д	57	45,2
<b>Возраст</b>	6,4 г (6 мес — 16 л)	
<b>Лихорадка</b>		
отсутствует	34	27,0
субфебрильная	42	33,3
фебрильная	50	39,7
<b>Суставной синдром</b>	32	25,4
<b>Периферическая лимфаденопатия</b>		
есть	57	45,2
нет	69	54,8
<b>Гепатомегалия</b>		
не увеличена	23	18,2
<3 см	49	38,9
≥3-5	34	27,0
≥5 см	20	15,9

Окончание таблицы 6

Признак	Число больных	
	абс.	%
<b>Спленомегалия</b>		
не увеличена	52	41,3
<3 см	33	26,2
≥3-5	20	15,9
≥5 см	21	16,6
<b>Инициальный лейкоцитоз, ×10<sup>9</sup>/л</b>		
< 20	89	70,6
≥20 — <50	16	12,7
≥50 — <100	12	9,6
≥100	9	7,1
<b>Гемоглобин, г/л</b>		
<80	42	33,3
≥80-100	73	58,0
≥100	11	8,7
<b>Тромбоциты, ×10<sup>9</sup>/л</b>		
<20	39	30,9
≥20 — <50	36	28,6
≥50 — <100	18	14,3
≥100	33	26,2
<b>Бластоз, кл</b>		
нет	11	8,7
<100	13	10,3
≥100-<1000	22	17,5
≥1000	80	63,5
<b>Поражение ЦНС</b>		
есть	1	0,8
нет	125	99,2

В клинической картине ОЛЛ обращала внимание лихорадка (субфебрильная и фебрильная), отмеченная у 92 (73%) больных, гепатомегалия (при пальпации край печени выступал более чем на 3 см из-под края реберной дуги) — у 103 (81,8%) пациентов, спленомегалия (при пальпации край селезенки выступал более чем на 3 см из-под края реберной дуги) — в 74 (58,7%) случаях.

Периферическая лимфаденопатия при пальпации определялась у 57 (45,2%) детей. Лимфатические узлы при пальпации имели размеры более 1,5 см, формирования конгломератов не отмечалось. Суставной синдром в виде артралгии и оссалгии отмечен у четверти больных — 32 (25,4%).

В периферической крови при ОЛЛ количество лейкоцитов достоверно чаще ( $p=0,03$ ) было менее  $20 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин — 80-100 г/л (у 58% больных) и тромбоциты менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  — в 59,5% случаев. Бласти более 1000 кл/мкл в общем анализе крови были выявлены в 80 (63,5%) случаях ( $p=0,04$ ).

Цитологическое и цитохимическое исследования костного мозга позволили отнести бластные клетки к тому или иному варианту лимфобластов в соответствии с FAB-классификацией (таблица 7).

**Таблица 7** — Цитологическая характеристика ОЛЛ

Признак	Число больных	
	абс.	%
L1	31	24,6
L2	89	70,6
L1/L2	6	4,8

Как правило (70,6%), бластные клетки были отнесены к лимфобластам типа L2, в 2,5 раза реже встречались лимфобласты типа L1 и L1/L2 — лишь в 4,8% случаев.

Иммунофенотипирование бластных клеток определило преобладание ОЛЛ из В-линейных предшественников (В-ОЛЛ) над Т-ОЛЛ (таблица 8).

**Таблица 8** — Иммунологические варианты ОЛЛ

Признак	Число больных (n=126)	
	абс.	%
Пре-пре-В	93	73,8
Пре-В	2	1,6
Про-В	7	5,5
Про-Т	4	3,2
Кортикотимоцитарный вариант	20	15,9

Частота В-ОЛЛ среди больных, включенных в исследование, составила 80,9%. Среди иммунологических вариантов В-ОЛЛ преобладал пре-пре-В — 73,8% ( $p=0,03$ ), значительно реже встречались пре-В и про-В — 1,6% и 5,5%, соответственно. Т-ОЛЛ был диагностирован у 24 (19,1%) больных с преобладанием кортикотимоцитарного иммунологического варианта.

Цитогенетический анализ бластных клеток обнаружил преобладание опухолевых клеток с нормальным кариотипом (54,9%) (таблица 9).

**Таблица 9** — Цитогенетическая характеристика ОЛЛ

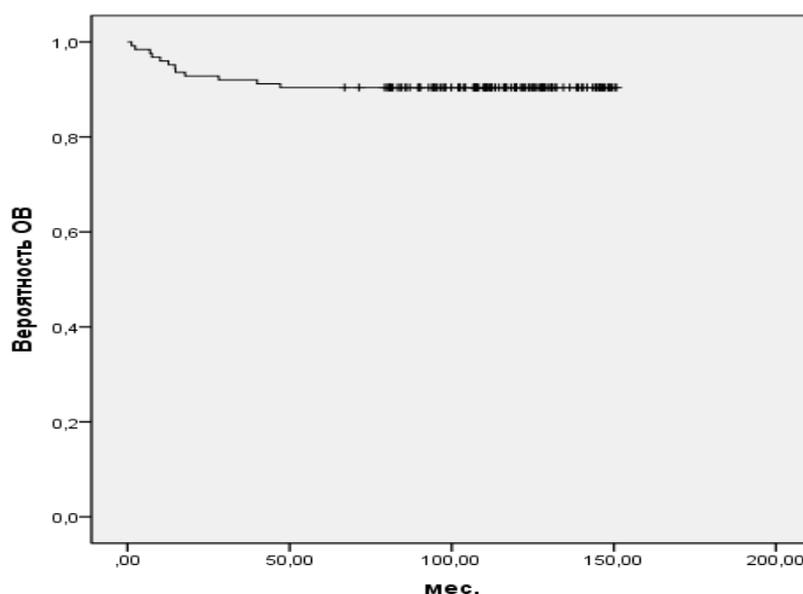
Признак	Число больных (n=51)	
	абс.	%
Нормальный кариотип	28	54,9
Гипердиплоидный	12	23,4
Гиподиплоидный	1	2
t(11;19)	2	3,9
t(12;14) (p13;q11)	2	3,9
t(1;19)(q23;p13.3)	2	3,9
t(6;11)	1	2
t(11;14) (p13;q11)	1	2
+8	1	2
-7	1	2

Гипердиплоидный набор хромосом был отмечен у 12 (23,5%) больных и включал дополнительные хромосомы кариотипа. Например: кариотип blastoid больного К.: 50, XY, +5, +16, +21, +der(10), del(12p).

Редкими (частота встречаемости менее 4%) цитогенетическими событиями были варианты ОЛЛ с гиподиплоидным набором хромосом, транслокации  $t(11;19)$ ,  $t(12;14)(p13;q11)$ ,  $t(1;19)(q23;p13.3)$ ,  $t(6;11)$ ,  $t(11;14)(p13;q11)$ , а также дополнительная 8 хромосома и утрата 7 хромосомы.

Следовательно, ОЛЛ у детей гетерогенен по клиническим, цитологическим, иммунологическим и цитогенетическим характеристикам.

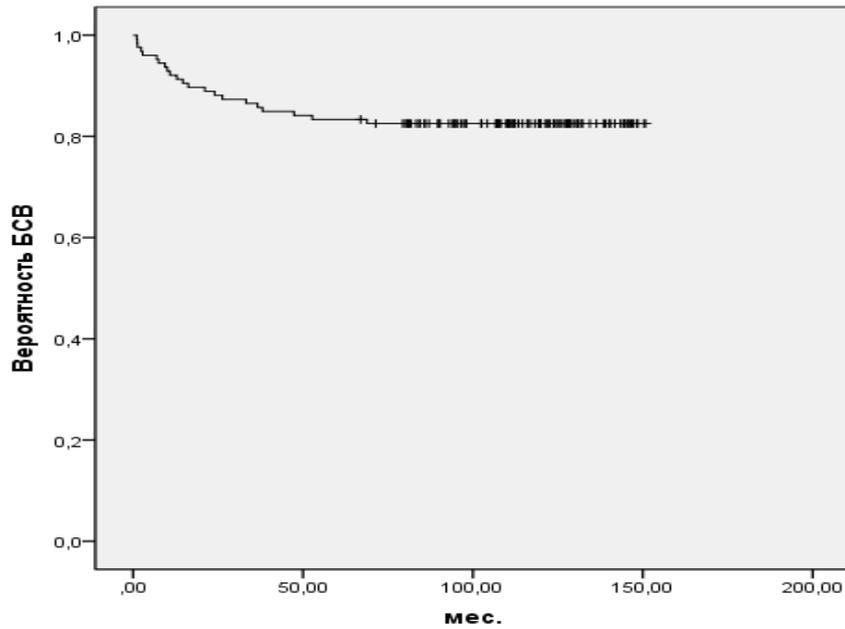
Терапия всех больных была проведена по протоколу ALL IC-BFM 2002. Показатель общей выживаемости (ОВ) представлен на рисунке 1.



**Рисунок 1** — Показатель ОВ больных ОЛЛ

Общая выживаемость больных ОЛЛ при проведении терапевтического протокола ALL IC-BFM 2002 составила  $90,4 \pm 2,6\%$  (медиана наблюдения  $137,9 \pm 3,5$  мес).

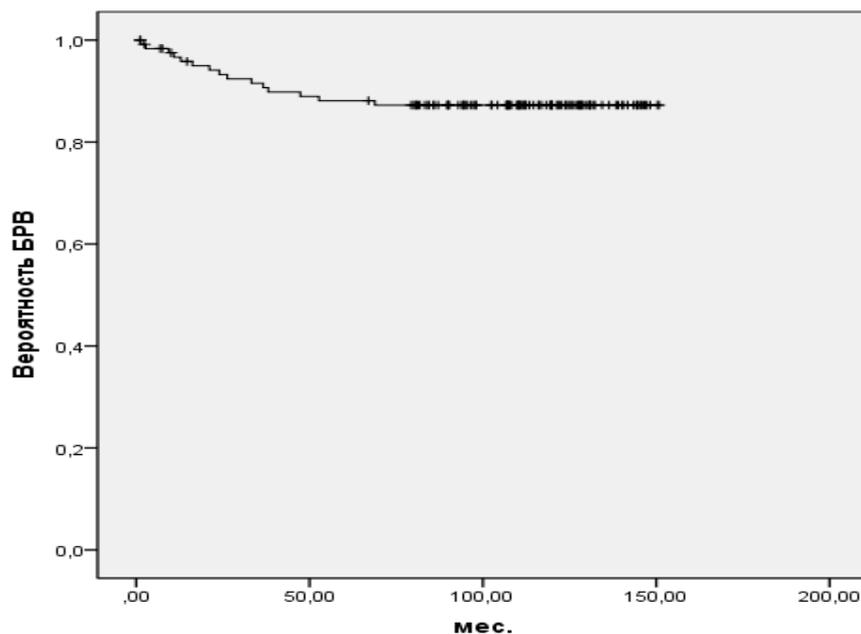
Бессобытийная выживаемость (БСВ) оказалась  $82,5 \pm 3,4\%$  (медиана наблюдения  $127,9 \pm 4,5$  мес) (рисунок 2).



**Рисунок 2** — Показатель БСВ больных ОЛЛ

События были отмечены у 22 (17,5%) больных. Структура событий оказалась следующей: рецидивы — у 15 (11,9%) больных, индукционная летальность — в 4 (3,2%) наблюдениях и инфекционные осложнения на этапе консолидации, завершившиеся летальным исходом, — в 3 (2,4%) случаях.

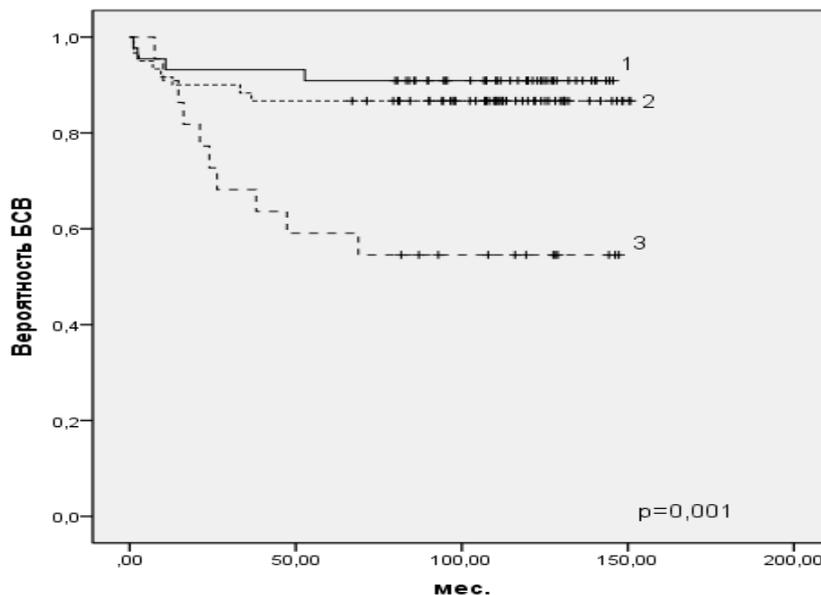
Безрецидивная выживаемость составила  $87,3 \pm 3,1\%$  (медиана наблюдения  $134,9 \pm 3,8$  мес) (рисунок 3).



**Рисунок 3** — Показатель BRB больных ОЛЛ

Рецидивы были отмечены у 15 (11,9%) больных. Ранние — в 7 (5,5%) и поздние — в 8 (6,3%) случаях. Противорецидивная программа ALL REZ 96 позволила получить повторную полную ремиссию у 6 больных (1 с ранним и 5 с поздним рецидивами). В 3 случаях рецидив оказался нечувствительным к ПХТ, констатировано рефрактерное течение ОЛЛ, повлекшее летальный исход. У 4 больных в постхимиотерапевтическом периоде при развитии аплазии кроветворения присоединились инфекционные осложнения, ставшие причиной летального исхода. Родители 2 пациентов при развитии рецидива отказались от проведения противорецидивной ПХТ.

Анализируя показатели БСВ при ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска, было установлено, что БСВ больных из группы высокого риска достоверно ниже, чем при стандартном (рисунок 4).

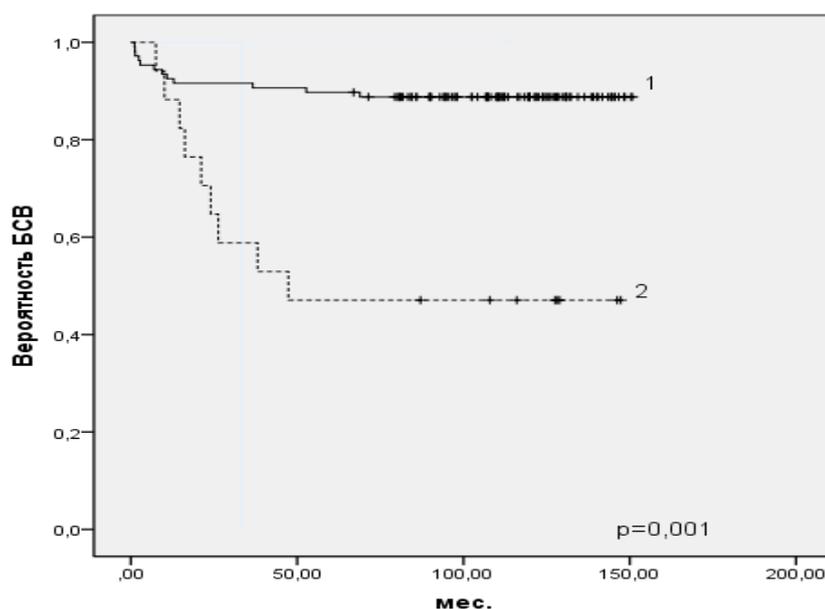


**Рисунок 4** — Показатель БСВ больных ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска (1 — стандартная группа риска, 2 — средняя группа риска, 3 — высокая группа риска)

Наиболее прогностически благоприятной оказалась стандартная группа риска, в которой БСВ составила  $90,9 \pm 4,3\%$  (медиана наблюдения  $133,8 \pm 5,7$  мес). Среди больных из средней группы риска БСВ достигла  $86,7 \pm 4,4\%$  (медиана

наблюдения  $132,4 \pm 6,1$  мес). Тогда как для высокой группы риска БСВ оказалась наиболее низкой —  $54,5 \pm 11,9\%$  (медиана наблюдения  $92,8 \pm 12,9$  мес).

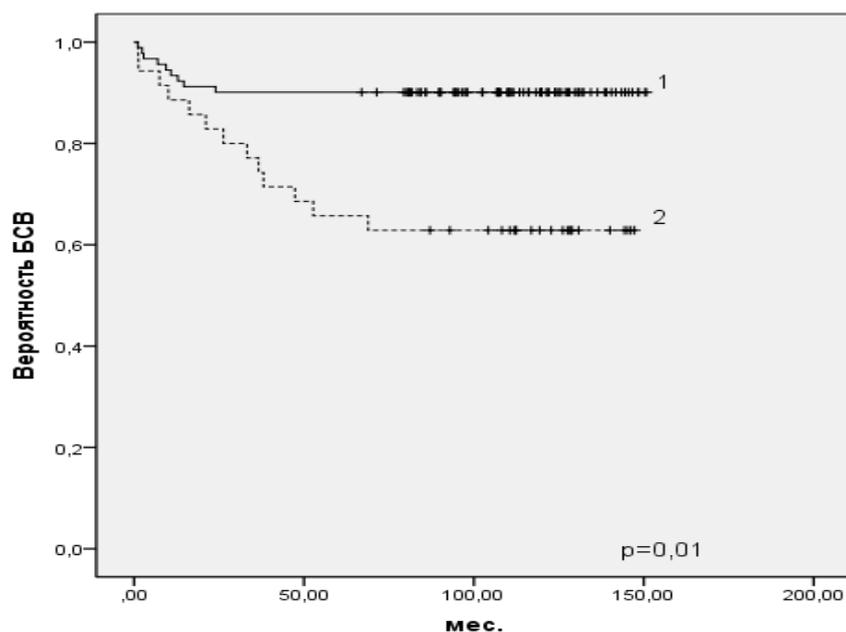
Независимым достоверным фактором неблагоприятного прогноза при ОЛЛ оказался «ответ» на преднизолон на 8 день лечения, оцениваемый по количеству бластов в крови. В группу 1 вошли больные с количеством бластов в крови на 8 день лечения менее 1000 кл/мкл (хороший ответ на преднизолон), в группу 2 — больные с бластозом в крови на 8 день лечения более 1000 кл/мкл (плохой ответ на преднизолон) (рисунок 5).



**Рисунок 5** — Показатель БСВ больных ОЛЛ в зависимости от количества бластов в крови на 8 день лечения (1 — группа больных с количеством бластов менее 1000 кл/мкл, 2 — группа больных с количеством бластов более 1000 кл/мкл)

Полученные различия в БСВ в зависимости от количества бластов в крови на 8 день терапии оказались статистически достоверными ( $p=0,001$ ). В 1 группе больных ( $n=109$ ) в 86,6% отмечено снижение бластов менее 1000 кл/мкл крови, БСВ составила  $88,8 \pm 3,1\%$  (медиана наблюдения  $109,9 \pm 5,4$  мес), а в группе 2 ( $n=17$ ) —  $47,1 \pm 9,9\%$  (медиана наблюдения  $104,8 \pm 9,6$  мес).

Еще одним фактором, определяющим ответ на лечение, является количество бластов в костном мозге на 15 день лечения. При анализе БСВ в группе больных с бластозом в костном мозге менее 5% и более 5% на 15 день терапии оказалось, что выживаемость выше в группе больных с бластозом менее 5% (рисунок 6).

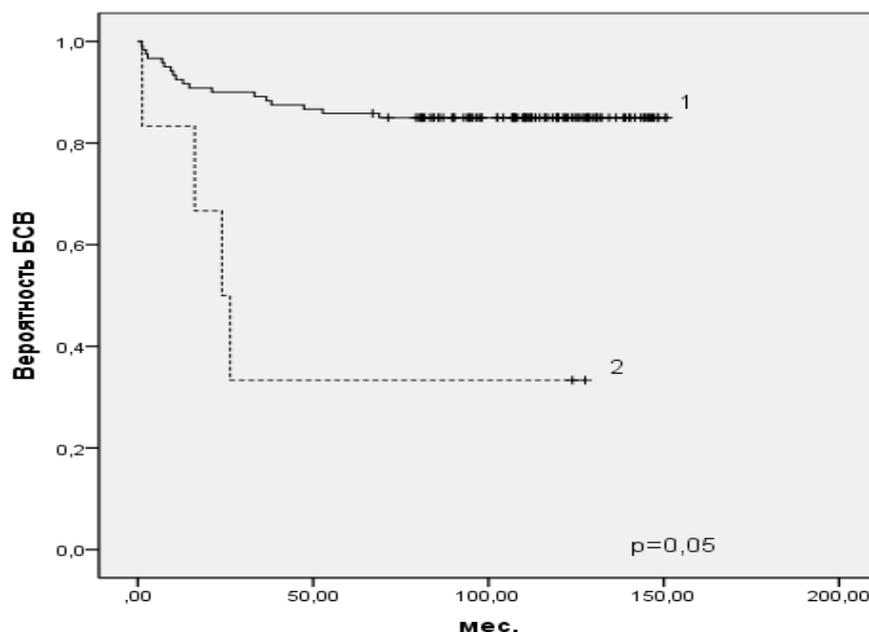


**Рисунок 6** — Показатель БСВ больных ОЛЛ в зависимости от количества бластов в костном мозге на 15 день лечения (1 (n=91) — группа больных с количеством бластов менее 5%, 2 (n=35) — группа больных с количеством бластов более 5%)

Полученные данные свидетельствуют, частота полных ремиссий к 15 дню терапии составляет 72,2%, а БСВ при количестве бластов менее 5% в костном мозге на 15 день лечения —  $90,1 \pm 3,1\%$  (медиана наблюдения  $136,7 \pm 4,4$  мес), тогда как в случаях, когда количество бластов составляло более 5% —  $74,3 \pm 7,4\%$  (медиана наблюдения  $102,9 \pm 9,9$  мес).

Следующей контрольной точкой оценки эффективности терапии по протоколу ALL IC-BFM 2002 является 33 день лечения. В этот день при количестве бластных клеток в костном мозге более 5% больные переходят в

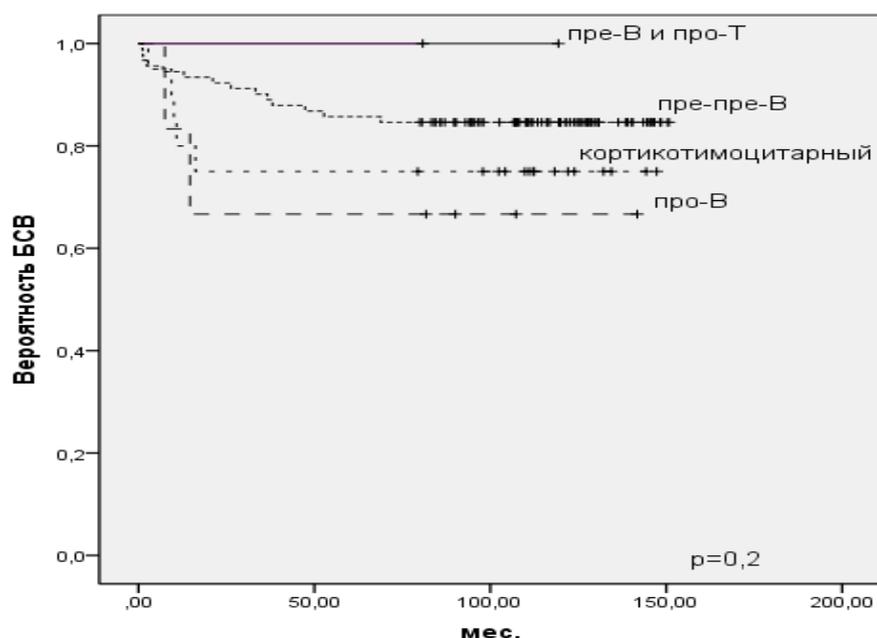
группу высокого риска. В нашем исследовании количество больных с бластом в костном мозге более 5% на 33 день лечения оказалось весьма небольшим и составило 4 (3,2%). Число полных ремиссий на 33 день лечения составило 97% (рисунок 7).



**Рисунок 7** — Показатель БСВ больных ОЛЛ в зависимости от количества бластов в костном мозге на 33 день лечения (1 (n=122) — группа больных с количеством бластов менее 5%, 2 (n=4) — группа больных с количеством бластов более 5%)

Несмотря на несопоставимое количество больных в анализируемых группах, получены достоверные показатели БСВ ( $p=0,05$ ), оказалось, что при количестве бластов в костном мозге более 5% на 33 день лечения БСВ= $33,3\pm 21,7\%$  (медиана наблюдения  $53,8\pm 21,5$  мес), тогда как при полной цитологической ремиссии (бласты менее 5%) —  $85\pm 3,3\%$  (медиана наблюдения  $131,3\pm 4,3$  мес).

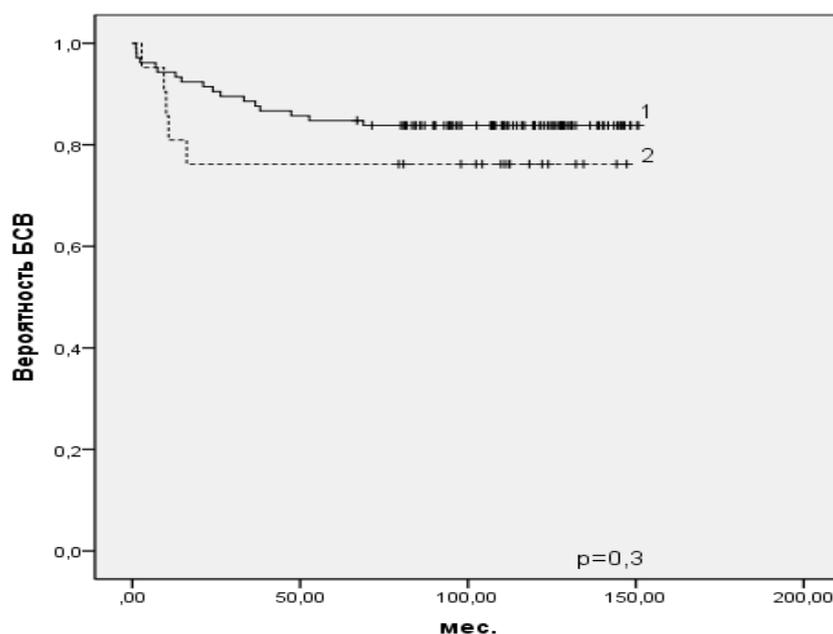
При анализе иммунофенотипа на показатели БСВ при ОЛЛ в связи с несопоставимым количеством больных в исследуемых группах (таблица 3), статистически значимых различий получено не было (рисунок 8).



**Рисунок 8** — Показатели БСВ больных ОЛЛ в зависимости от иммунологического варианта ОЛЛ

Все больные пре-В ( $n=2$ ) и про-Т ( $n=4$ ) иммунологическими вариантами ОЛЛ живы. Для больных с пре-пре-В-ОЛЛ БСВ составила  $84,6 \pm 3,8\%$  (медиана наблюдения  $117,5 \pm 8,7$  мес), для кортикостероидного варианта ОЛЛ —  $73,6 \pm 9,1\%$  (медиана наблюдения  $101,2 \pm 12,3$  мес), для про-В-ОЛЛ —  $66,7 \pm 19,2\%$  (медиана наблюдения  $62,3 \pm 19,4$  мес). Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий имеется тенденция к снижению выживаемости у больных про-В-ОЛЛ.

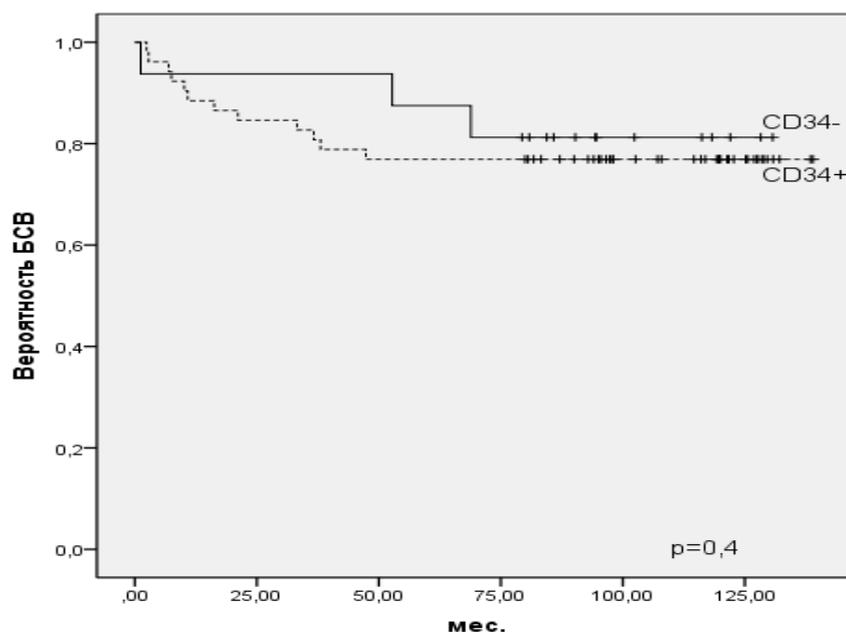
Протокол терапии ALL IC-BFM 2002 стратифицирует больных в зависимости от Т- и В-линейной принадлежности ОЛЛ. Особенности лечения Т-ОЛЛ заключаются не только в дозе метотрексата  $5000 \text{ мг/м}^2$ , но и в профилактической лучевой терапии на головной мозг (12 Гр), тогда как при В-ОЛЛ доза метотрексата составляет  $2000 \text{ мг/м}^2$  и при стандартной и средней группе риска В-ОЛЛ облучение головного мозга не проводится. В настоящей работе мы проанализировали БСВ при Т- и В-линейной направленности ОЛЛ с учетом дифференцированного подхода в терапии (рисунок 9).



**Рисунок 9** — Показатель БСВ больных ОЛЛ в зависимости от линейной принадлежности бластов (1 (n=102) — В-линейные предшественники, 2 (n=24) — Т-линейные предшественники)

Оказалось, что дифференцированная терапия снижает неблагоприятное влияние Т-клеточного иммуноварианта ОЛЛ на показатели БСВ. Так, БСВ при В-ОЛЛ составила  $83,8 \pm 3,6\%$  (медиана наблюдения  $130,1 \pm 4,6$  мес), а при Т-ОЛЛ —  $76,2 \pm 9,8\%$  (медиана наблюдения  $114,6 \pm 12,7$  мес),  $p=0,3$ .

Стволовоклеточный антиген CD34 экспрессируется не во всех случаях ОЛЛ. В нашем исследовании антиген стволовых клеток был обнаружен у 52 (76,5%) из 68 проанализированных случаев. При анализе влияния экспрессии CD34 на показатели БСВ было показано, что БСВ лишь на 5% ниже у больных ОЛЛ, бластные клетки которых экспрессируют CD34 (рисунок 10).



**Рисунок 10** — Показатель БСВ больных ОЛЛ в зависимости от экспрессии CD34

БСВ при экспрессии бластными клетками CD34 составила  $76,9 \pm 5,8\%$  (медиана наблюдения  $111,4 \pm 7$  мес), тогда как при отсутствии CD34 —  $81,3 \pm 9,8\%$  (медиана наблюдения  $113,9 \pm 9,3$  мес ( $p=0,4$ )).

Таким образом, ОЛЛ у детей гетерогенен. В клинической картине отмечалась лихорадка (73%), гепатомегалия (81,8%), спленомегалия (58,7%) и периферическая лимфаденопатия (45,2%). Суставной синдром на момент диагностики заболевания был у (25,4%). В общем анализе крови — анемический синдром (91,3%), тромбоцитопения (73,8%), бластоз определялся у 91,3% больных. При цитологическом и цитохимическом исследовании, как правило, выявлялись лимфобласты типа L2 (70,6%), а иммунологически преобладал ОЛЛ из В-линейных предшественников (80,9%), который в подавляющем большинстве случаев (73,8%) был представлен пре-пре-В-вариантом. Цитогенетическое исследование у 54,9% больных выявило нормальный кариотип бластных клеток, тогда как гипердиплоидный набор хромосом в опухолевых клетках был обнаружен в 23,5% случаев.

Все больные ( $n=126$ ) получили лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002. С учетом критериев распределения на прогностические группы риска, 48,4%

составили пациенты средней группы риска, 34,9% — стандартной и 16,7% — высокой группы риска. Общая выживаемость больных всех групп риска оказалась  $90,4 \pm 2,6\%$  (медиана наблюдения  $137,9 \pm 3,5$  мес), БСВ —  $82,5 \pm 3,4\%$  (медиана наблюдения  $127,9 \pm 4,5$  мес), БРВ —  $87,3 \pm 3,1\%$  (медиана наблюдения  $134,9 \pm 3,8$  мес). Достоверными факторами неблагоприятного прогноза, снижающие БСВ оказались: «плохой» ответ на преднизолон (количество бластов в периферической крови на 8 день лечения более 1000 кл/мкл) и М2/М3 ответ по костному мозгу на 15 и 33 день терапии (количество бластов в миелограмме более 5%). При уровне бластов в периферической крови на 8 день терапии, 8-летняя БСВ составила  $47,1 \pm 9,9\%$ . В случаях М2/М3 ответа по костному мозгу на 15 и 33 день лечения 8-летняя БСВ оказалась  $74,3 \pm 7,4\%$  и  $33,3 \pm 21,7\%$ , соответственно.

Бластоз в периферической крови на 8 день лечения и количество бластных клеток в костном мозге на 15 и 33 дни терапии являются одними из критериев стратификации больных на прогностические группы риска при проведении протокола ALL IC-BFM 2002. Проводимая риск-адаптированная терапия позволила получить наиболее высокие показатели в группе больных стандартного риска (БСВ= $90,9 \pm 4,3\%$ , медиана наблюдения  $133,8 \pm 5,7$  мес), по сравнению со средней (БСВ= $86,7 \pm 4,4\%$ , медиана наблюдения  $132,4 \pm 6,1$  мес) и высокой (БСВ= $54,5 \pm 11,9\%$ , медиана наблюдения  $92,8 \pm 12,9$  мес) группами риска.

Программа лечения ОЛЛ ALL IC-BFM 2002 учитывает не только критерии ответа на лечение, но и иммунологические особенности опухоли: более интенсивная терапия, включающая использование метотрексата в дозе  $5000 \text{ мг/м}^2$  и профилактическое облучение головного мозга при Т-ОЛЛ и менее интенсивное лечение В-ОЛЛ (доза метотрексата  $2000 \text{ мг/м}^2$  при отсутствии профилактического облучения головного мозга у больных из группы стандартного и среднего риска). Подобный подход нивелировал ранее считавшееся неблагоприятное влияние Т-клеточного иммунофенотипа опухоли на результаты лечения. 9-летняя БСВ Т- и В-ОЛЛ оказалась практически одинаковой и составила  $76,2 \pm 9,8\%$  и  $83,8 \pm 3,6\%$ , соответственно.

При анализе БСВ в зависимости от иммунологических вариантов Т- и В-ОЛЛ статистически значимых различий получено не было, тем не менее, прогностически наиболее неблагоприятным оказался вариант ОЛЛ из про-В-линейных предшественников, при котором отмечена самая низкая БСВ —  $66,7 \pm 19,2\%$  (медиана наблюдения  $62,3 \pm 19,4$  мес). Прогностического влияния стволочклеточного антигена CD34 при проведении протокола ALL IC-BFM 2002 также не было показано.

Таким образом, терапевтический протокол ALL IC-BFM 2002 является высокоэффективным, позволяющим получить высокие показатели общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости у подавляющего числа больных. Риск-адаптированный принцип, лежащий в его основе, нивелирует прогностическое неблагоприятное влияние Т-клеточного иммунофенотипа ОЛЛ, позволяет снизить интенсивность терапии в группах больных стандартным и средним риском и интенсифицировать ее при неблагоприятном высоком риске.

## ТОКСИЧНОСТЬ ТЕРАПИИ ОЛЛ ПО ПРОТОКОЛУ ALL IC-BFM 2002

Оценка токсичности терапии по протоколу ALL IC-BFM 2002 проведена по шкале NCI, 2-й пересмотр. В анализ включены данные 119 больных, у которых была определена и проанализирована токсичность терапии.

### Токсичность протокола I

Нефротоксичность отмечена в 24,4% (1 степень — 10,1% и 2 степень — 14,3%) при проведении протокола I и характеризовалась повышением мочевины (до 2,5 N при 1 степени и до 5 N при 2 степени) и креатинина (до 1,5 N при 1 степени и до 3 N при 2 степени). Протеинурия 1 степени (содержание белка в моче до 3 г/л) была у 19 (15,9%) детей. Гематурия, так же характеризующая нефротоксические проявления среди больных, включенных в исследование, не отмечалась. Случаев нефротоксичности 3-4 степени не было.

В зависимости от прогностической группы риска степень выраженности нефротоксичности была следующей (таблица 10).

**Таблица 10** — Нефротоксичность цитостатиков в зависимости от прогностической группы больных ОЛЛ (n=119)

Нефро- токсичность, степень	Стандартная группа риска		Средняя группа риска		Высокая группа риска	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	1,7	6	5,0	4	3,4
2	1	0,8	4	3,4	12	10,0

Среди больных высокой группы риска нефротоксичность 1-2 степени встречалась несколько чаще, чем при стандартной и средней группах риска ( $p=0,09$ ), что может быть обусловлено изначально большей опухолевой массой и биохимическими признаками синдрома острого лизиса опухоли при проведении химиотерапии.

Гепатотоксичность цитостатиков, используемых в протоколе I была 1-2 степени, отмечалась у 52 (43,7%) больных и проявлялась повышением билирубина и трансаминаз (до 2,5 N при 1 степени и до 5N при 2 степени), что успешно коррегировалось проведением инфузионной терапии и не влияло на сроки проведения программного лечения. Более выраженные признаки гепатотоксичности — 3-4 степени при проведении протокола I не отмечались.

Одной из причин повышения трансаминаз в биохимическом анализе крови, наряду с введением цитостатиков, мог стать синдром острого лизиса опухоли, в результате распада клеток под действием химиопрепаратов. Биохимические признаки синдрома острого лизиса опухоли отмечены у больных с инициальным гиперлейкоцитозом более  $50 \times 10^9/\text{л}$  (16,7% пациентов).

Кроме того, биохимические проявления гепатотоксичности имели место, как правило, на 30-39 дни терапии, чему предшествовало введение L-аспарагиназы, циклофосфана и начало приема 6-меркаптопурина. Сочетанное повышение трансаминаз и билирубина (до 1,5 N) было у 49 (41,2%) больных. Кроме того, повышение билирубина до 2 N наблюдалось у 2 больных (1,7%) с инфекционным синдромом, развившемся при проведении протокола I и снижении нейтрофилов в общем анализе крови менее 0,5 тыс.

Гипоальбуминемия (менее 34 г/л) и гипопроотеинемия (менее 60 г/л), ставшие показаниями для заместительной терапии альбумином, были отмечены у 51 (42,8%) пациента, из них в 20 (16,8%) случаях — в первые 2 недели протокола I (пациенты с признаками синдрома острого лизиса опухоли с инициальным лейкоцитозом более  $50 \times 10^9/\text{л}$ ). К моменту окончания фазы I протокола I заместительная терапия альбумином была проведена 48 (40,3%) больным. Восстановление уровня альбумина в биохимическом анализе крови отмечалось на следующие сутки после заместительной терапии.

Диспепсический синдром (стоматит, тошнота/рвота, нарушения стула, клинико-инструментальные признаки панкреатита в виде болезненности при пальпации в верхних отделах живота, эпигастральной области, УЗ-признаки увеличения размеров, эхогенности и диффузной неоднородности поджелудочной

железы) 1-3 степени, отмеченный при проведении протокола I, был у 119 (100%) больных. Ни в одном случае изменение сроков введения химиопрепаратов в связи с диспептическим синдромом не отмечалось.

Стоматит 1-3 степени, относящийся в соответствии со шкалой токсичности NCI (2 пересмотр) к проявлениям диспепсического синдрома был отмечен у 55 (46,2%) пациентов. Наиболее тяжелые проявления стоматита при проведении протокола I были 3 степени (у 9 (7,6%) больных) и характеризовались появлением язв на слизистой оболочке полости рта, с сохранением способности принимать жидкую пищу. Данные проявления, как правило, отмечались на 31-36 дни терапии.

Отмеченные в нашем исследовании тошнота и рвота 1-2 степени (100% пациентов) были обусловлены не только побочными эффектами цитостатиков, но и интоксикационным синдромом, средствами для наркоза (при постановке ЦВК, выполнении спинно-мозговых и костномозговых пункций), а также синдромом острого лизиса опухоли при проведении химиотерапии. Тошнота и рвота 3-4 степени не были характерными побочными эффектами при проведении протокола I.

Расстройства стула (диарея/запоры) осложнили терапию у 45 (37,8%) больных. Диарея 1 и 2 степени — у 15 (12,6%) и 11 (9,2%), соответственно. Диарея 3 степени (с частотой жидкого стула до 10 раз/сутки) была у 2 (1,7%) больных. Задержка стула на период до 48 ч (2 степень) наблюдалась у 13 (10,9%), до 96 ч и развитием паралитического илеуса — у 4 (3,4%) пациентов. Расстройства стула 4 степени в нашем исследовании не наблюдались.

Панкреатит 2 степени был отмечен только у 1 (8,4%) больного. Клиническая картина характеризовалась появлением болей в эпигастральной области, болезненности при пальпации, повышение панкреатической амилазы в биохимическом анализе крови. По данным УЗИ органов брюшной полости поджелудочная железа была увеличенной, диффузно неоднородной с повышением эхогенности. Более тяжелые панкреатотоксические эффекты не отмечались.

Побочные нейротоксические эффекты в виде кратковременной проходящей вялости были 1 степени и отмечались у 12 (10%) больных. Изменений настроения в виде умеренной депрессии родители отмечали у 11 (9,2%) детей, что может быть связано не только с проведением химиотерапии, но и с нахождением ребенка в клинике, проведением диагностических (в т.ч. инвазивных) процедур. Более выраженные (2-4 степени) проявления нейротоксичности не были характерны при проведении протокола I.

Среди кардиологических побочных эффектов проводимой терапии у 14 (11,8%) больных отмечались транзиторные нарушения ритма (как правило, при проведении фазы 1) и изменения АД на 5-10 мм.рт.ст. по сравнению с возрастной нормой, не зависимо от фазы протокола I. Клинико-инструментальных проявлений кардиотоксичности 2-4 степени не было.

Побочные дерматологические эффекты в виде транзиторной эритемы и облысение были у 119 (100%) больных и характеризовали 2 степень выраженности дерматологической токсичности. Клинических проявлений дерматологической токсичности 3-4 степени отмечено не было.

Нарушения коагулограммы отмечены при проведении протокола I встречались у 19 (15,9%) больных и по степени выраженности были 1-2 степени. Снижение фибриногена на 25% от нормы и/или появление петехий на коже (1 степень выраженности нарушений свертывания крови) отмечено у 17 (14,3%) детей; на 25-50% — у 2 (1,7%) (2 степень). Более выраженные побочные эффекты цитостатиков (3-4 степень) на свертывающую систему крови не выявлены.

Температурная реакция, сопровождающая введение цитостатиков и/или отмечаемая непосредственно после их введения, также является одним из типов побочных эффектов химиотерапии, в соответствии с NCI (2-й пересмотр) не была отмечена ни в одном случае.

Побочные эффекты цитостатиков со стороны дыхательной системы отмечались, как компонент аллергической реакции на L-аспарагиназу у 2 (1,7%) больных (появление одышки в покое, наряду с гиперемией кожи) — 4 степень выраженности. Снижение  $PaO_2$  (парциальное давление кислорода в артериальной

крови) непосредственно с введением цитостатических препаратов не было связано, но отмечалось в 6 (5%) случаях при присоединении инфекционного синдрома и развития пневмонии при проведении протокола I.

Токсические гематологические эффекты цитостатиков в отношении лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови в соответствии со шкалой токсичности NCI (2-й пересмотр) рекомендовано оценивать у больных старше 5 лет. Из 119 пациентов, среди которых проводилась оценка токсических явлений терапии, в возрастной группе старше 5 лет оказалось 69 (57,9%) больных. Гематологическая токсичность той или иной степени выраженности была характерна для всех больных при проведении протокола I.

Снижение лейкоцитов крови до  $3 \times 10^3/\text{мл}$  (лейкопения 1 степени) было лишь у 3 (4,3%) больных из группы стандартного риска. У пациентов групп среднего и высокого риска снижение лейкоцитов было ниже  $3 \times 10^3/\text{мл}$ . Лейкопения 2 степени (лейкоциты крови снижены до  $2 \times 10^3/\text{мл}$ ) отмечалась в 13 (18,8%) случаях: 9 (13%) больных стандартной и 4 (5,8%) — средней групп риска. Снижение лейкоцитов крови до  $1 \times 10^3/\text{мл}$  (лейкопения 3 степени) осложняла лечение 37 (53,6%) пациентам: 7 (10,1%) больных стандартной, 24 (34,8%) — средней и 6 (8,7%) — высокой групп риска. Лейкопения 4 степени (лейкоциты крови ниже  $1 \times 10^3/\text{мл}$ ) была характерна для 7 (10,1%) больных средней и 9 (13%) высокой групп риска.

Нейтропения в крови присутствовала у 53 (76,7%) больных: 1 степени была у 2 (2,9%) больных стандартной группы риска. Снижение нейтрофилов крови до  $1 \times 10^3/\text{мл}$  (нейтропения 2 степени) отмечалась у 15 (21,7%) больных: 12 (17,4%) стандартной и 3 (4,3%) средней групп риска. Нейтропения 3 степени при проведении протокола I была отмечена у 17 (24,6%) больных стандартной, 9 (13%) средней и 7 (10,1%) высокой групп риска. При нейтропии 4 степени нейтрофилы в крови снижаются менее  $0,5 \times 10^3/\text{мл}$  и данное состояние было у 19 (27,5%) пациентов: 8 (11,6%) средней и 11 (15,9%) высокой групп риска.

Лейкопения и нейтропения 4 степени, как правило, отмечались на 41-64 дни протокола I (фаза 2: цитарабин и 6-меркаптопурин) стали причиной нарушения сроков введения цитостатиков на 1-5 дней у 26 (38%) больных.

Тромбоцитопения при проведении протокола I была 2-4 степени и так же зависела от прогностической группы риска. Снижение тромбоцитов в крови от 74,9 до  $50 \times 10^3/\text{мл}$  (2 степень) отмечалось при стандартной 16 (23,2%) и 12 (17,4%) средней группах риска. Тромбоцитопения 3 степени была у 4 (5,8%) больных стандартной, 9 (13%) средней и 8 (11,6%) высокой групп риска. Тромбоцитопения 4 степени отмечена при 11 (15,9%) средней и 9 (13%) высокой группах риска. Во всех случаях тромбоцитопении ниже  $20 \times 10^3/\text{мл}$  проводились трансфузии тромбоконцентрата. У 3 больных с лейкопенией 4 степени и развившимся инфекционным синдромом, трансфузии тромбоконцентрата проводились при уровне тромбоцитов  $22-27 \times 10^3/\text{мл}$ .

Снижение гемоглобина у больных ОЛЛ при проведении протокола I было 2-4 степени. Вторая степень анемического синдрома (гемоглобин крови 8,0-9,9 г/дл) была в 13 (18,8%) случаях при стандартной и 6 (8,7%) при средней группах риска. Снижение гемоглобина 3 степени (6,5-7,9 г/дл) отмечалось у 5 (7,2%) больных стандартной, 26 (37,7%) средней и 16 (23,2%) высокой групп риска. Гемоглобин крови ниже 6,5 г/дл (4 степень) был отмечен у 1 (1,4%) больного средней и 2 (2,9%) высокой групп риска.

Следовательно, гематологическая токсичность 3-4 степени (снижение лейкоцитов менее  $1,9 \times 10^3/\text{мл}$ ; нейтрофилов менее  $0,9 \times 10^3/\text{мл}$ ; тромбоцитов менее 49/мл и гемоглобина менее 7,9 г/дл) достоверно чаще встречалась в группе больных высокой группы риска ( $p=0,02$ ). Отмеченная при проведении протокола I гематологическая токсичность 3-4 степени стала причиной удлинения интервалов между введениями химиопрепаратов (как правило, при проведении фазы 2) у 34 (28,6%) больных на  $4,1 \pm 2,3$  дня.

Среди метаболических нарушений, отмеченных на этапе индукции терапии, обращало внимание повышение калия при развитии синдрома острого лизиса опухоли. Выявленное повышение было 1 степени (от 5,5 до 5,9 ммоль/л) и отмечалось у 8 (6,7%) больных группы высокого риска. Наблюдаемые эпизоды гипокалиемии не являлись отражением метаболических токсических эффектов цитостатиков, а, более вероятно, стали результатом синдрома острого

опухолевого лизиса. При контроле электролитов крови при введении химиопрепаратов вне синдрома острого лизиса опухоли отмечалась гипокалиемия 2-3 степени у 19 (15,9%) больных и требовала коррекции проводимой инфузионной терапии с введением растворов калия. Изменений концентрации Na и Mg не отмечалось. Гипокальцемию 3 степени, требовавшая коррекции, была выявлена у 5 (4,2%) больных. Отклонений от протокола лечения, обусловленных электролитными нарушениями в нашем исследовании не было.

Кроме выше представленных вариантов токсичности, критерии NCI (2-й пересмотр) включают такие показатели, как потеря массы тела, индекс Карновского и инфекционные осложнения, объединенные в понятие «другая токсичность». Потеря веса, отмеченная при проведении протокола I, была у 49 (41,1%) и не превышала 5-9,9% — 1 степень. Индекс Карновского составлял 90-100% у 12 (10,1%) больных, 70-<90% — у 63 (52,9%), 50-<70% — у 23 (19,3%), 30-<50% — у 15 (12,6%) и <30% — у 6 (5%) пациентов. Инфекционные осложнения при проведении протокола I были отмечены в 84 (70,6%) случаях и требовали парентерального назначения антибиотиков. Жизнеугрожающие инфекционные осложнения (сепсис, пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью 2-3 степени, инфекции мягких тканей), требовавшие назначения антибиотиков 2-3 линии и противогрибковых препаратов — у 36 (30,2%) больных и достоверно чаще ( $p=0,02$ ) встречались у больных высокой группы риска по сравнению со стандартной — 12 (10,1) против 2 (1,7%); и средней по сравнению со стандартной — 22 (18,5%) против 2 (1,7%). Инфекционные осложнения (как правило, в сочетании с проявлениями гематологической токсичности) стали причиной нарушения сроков введения химиопрепаратов у 33 (27,7%) пациентов на  $5,3\pm 3,6$  дней. Присоединение тяжелых инфекционных осложнений на этапе индукции ремиссии, на фоне инициально тяжелого состояния больного, синдрома острого лизиса опухоли, тяжелых биохимических и гематологических осложнений стало причиной индукционной летальности у 4 (3,2%) больных, из которых 2 из средней и 2 из стандартной группы риска.

Следовательно, наиболее частыми побочными эффектами цитостатиков при проведении протокола I были гематологическая (1-4 степень), метаболическая токсичность (1-3 степень) и диспепсический синдром (1-3 степень) (таблица 11).

**Таблица 11** — Побочные токсические эффекты цитостатиков при проведении протокола I

Токсичность	1 степень		2 степень		3 степень		4 степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нефротоксичность	16	13,4	13	10,9	0	0	0	0
Гепатотоксичность	29	24,4	23	19,3	0	0	0	0
Диспепсический синдром	67	56,3	43	36,1	9	7,6	0	0
Нейротоксичность	12	10,0	0	0	0	0	0	0
Кардиотоксичность	14	11,8	0	0	0	0	0	0
Кожная	0	0	119	100	0	0	0	0
Нарушения свертывания	17	14,3	2	1,7	0	0	0	0
Дыхательная	0	0	0	0	0	0	2	1,7
Метаболическая	8	6,7	12	10,1	14	11,8	0	0
Гематологическая*								
<i>Лейкопения</i>	3	4,3	13	18,8	37	53,6	16	23,2
<i>Нейтропения</i>	2	2,9	15	21,7	17	24,6	19	27,5
<i>Анемия</i>	0	0	19	27,5	47	68,1	3	4,3
<i>Тромбоцитопения</i>	0	0	28	40,6	21	30,4	20	28,9
* — гематологическая токсичность оценивалась для пациентов старше 5 лет, которых в исследуемой группе было 69 (57,9% от всех больных, включенных в анализ токсичности терапии)								

При проведении протокола I достоверно реже ( $p=0,05$ ) встречались нефротоксичность, гепатотоксичность, кардиологическая, дыхательная, кожная токсичность и нарушения свертывающей системы крови. У больных группы высокого риска чаще ( $p=0,02$ ) встречалась гематологическая токсичность и инфекционные осложнения. Для других видов токсичности достоверная связь с группой риска не была установлена.

### Токсичность протокола М

Протокол М проводится в течение 56 дней, включает метотрексат ( $2000-5000 \text{ мг/м}^2$ ) и 6-меркаптопурин ( $25 \text{ мг/м}^2$ ). Проведение протокола М показано больным из групп стандартного и среднего риска, которых из 119 пациентов, включенных в анализ токсичности, было 99 (83,2%). В соответствии с иммунофенотипом ОЛЛ и протоколом лечения, 80 пациентов (80,8%) (ОЛЛ из В-клеток-предшественниц) получили метотрексат в дозе  $2000 \text{ мг/м}^2$  и 19 (19,2%) (ОЛЛ из Т-клеток-предшественниц) —  $5000 \text{ мг/м}^2$ .

Проявления нефротоксических побочных эффектов цитостатиков в виде повышения мочевины крови (до 2,5 N при 1 степени и до 5 N при 2 степени) и креатинина (до 1,5 N при 1 степени и до 3N при 2 степени) были отмечены у 36 (36,4%) (таблица 12).

**Таблица 12** — Нефротоксические эффекты при проведении протокола М

Степень токсичности	В-ОЛЛ (n=80)		Т-ОЛЛ (n=19)	
	абс.	%	абс.	%
1	11	13,7	12	63,2
2	8	10,0	5	26,3

Различий в проявлении нефротоксических побочных эффектов цитостатиков в зависимости от прогностической группы риска больных не было. Несмотря на различное число больных в анализируемых по иммунофенотипу группах, отмечено, что нефротоксичность чаще встречалась при Т-ОЛЛ (у 17 из

19 больных — 89,5%), чем при В-ОЛЛ (у 19 из 80 больных — 23,7%) ( $p=0,04$ ). Полученные данные, вероятно, могут быть обусловлены разной дозой метотрексата в протоколе М — 5000 мг/м<sup>2</sup> при Т-ОЛЛ и 2000 мг/м<sup>2</sup> при В-ОЛЛ. Нефротоксичность 3-4 степени (мочевина крови 5,1-10 N и более 10 N; креатинин 3,1-6 N и более 6 N; протеинурия более 10 г/л и/или гематурия, требующая заместительной терапии эритроцитной массой) среди больных, включенных в исследование, не отмечалась. Нефротоксические побочные эффекты были купированы назначением инфузионной терапии, форсированного диуреза и не стали причиной нарушения сроков протокола М.

Гепатотоксичность, оцениваемая по уровню общего билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, общего белка и альбумина, была 1-4 степени, отмечалась у 86 (86,7%). Гепатотоксичность не зависела от прогностической группы риска, но чаще ( $p=0,03$ ) встречалась при Т-ОЛЛ, чем в группе больных В-ОЛЛ (таблица 13).

**Таблица 13** — Гепатотоксические эффекты при проведении протокола М

Степень токсичности	В-ОЛЛ (n=80)		Т-ОЛЛ (n=19)	
	абс.	%	абс.	%
	Общий билирубин			
1	0	0	0	0
2	31	38,7	5	26,3
3	8	10,0	11	57,9
4	0	0	2	10,5
	Трансаминазы			
1	51	63,7	8	42,1
2	15	18,7	8	42,1
3	2	2,5	3	15,8
4	0	0	0	0

## Окончание таблицы 13

Степень токсичности	В-ОЛЛ (n=80)		Т-ОЛЛ (n=19)	
	абс.	%	абс.	%
	Щелочная фосфатаза			
1	15	18,7	5	26,3
2	13	16,2	7	36,8
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
	Общий белок			
1	21	26,2	5	26,3
2	12	15,0	4	21,0
3	7	8,7	2	10,5
4	0	0	0	0
	Альбумин			
1	43	53,7	13	68,4
2	19	23,7	3	15,8
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0

Повышение общего билирубина в крови было 2-4 степени, причем 4 степень встречалась только у больных Т-ОЛЛ (10,5%). Рост показателей общего билирубина крови до 3 N (3 степень) почти в 6 раз чаще отмечался при Т-ОЛЛ, по сравнению с больными В-ОЛЛ (57,9% против 10%) ( $p=0,03$ ). Показатели общего билирубина, соответствующие 2 степени гепатотоксичности отмечались практически одинаково в обеих группах больных.

Рост показателей трансаминаз крови был 1-3 степени при Т- и В-ОЛЛ, но только при 2 степени были получены достоверные различия: у больных, получивших метотрексат в дозе 5000 мг/м<sup>2</sup> частота встречаемости гепатотоксичности 2 степени оказалась более чем в 2 раза выше, чем в группе

больных, где доза метотрексата была 2000 мг/м<sup>2</sup> (p=0,05). Повышение щелочной фосфатазы было 1-2 степени и не зависело от дозы метотрексата.

Снижение общего белка в крови, как правило (26,2% при В-ОЛЛ и 26,3% при Т-ОЛЛ) было 1 степени, более выраженная гипопроteinемия (2-3 степени) встречалась в 8,7-21% и не зависела от дозы метотрексата. При исследовании гипоальбуминемии так же не было выявлено ее зависимости от дозы метотрексата. Уровень альбумина соответствовал 1 степени (53,7% и 68,4% при В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ, соответственно) и 2 степени (23,7% и 15,8% при В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ, соответственно) анализируемой токсичности.

Биохимические проявления гепатотоксичности не зависели от этапа протокола М и одинаково часто встречались как при 1, так и при 4 введении метотрексата. Гепатотоксические побочные эффекты были купированы назначением инфузионной терапии, заместительной терапии альбумином (в 73 (73,7%) случаях). Указанные побочные эффекты в 3 (3%) случаях стали причиной нарушения сроков протокола М. Гепатопротекторы вводились при 2-3 степени повышения трансаминаз в 23 (23,2%) случаях.

Диспепсический синдром 1-4 степени был у 99 (100%) больных и характеризовался стоматитом, тошнотой/рвотой, диареей/задержкой стула. Достоверных различий в степени выраженности диспепсического синдрома в зависимости от прогностической группы риска не было (таблица 14).

**Таблица 14** — Характеристика диспепсического синдрома при проведении протокола М

Степень токсичности	В-ОЛЛ (n=80)		Т-ОЛЛ (n=19)	
	абс.	%	абс.	%
	Стоматит			
1	68	85,0	7	36,8
2	7	8,7	8	42,1
3	5	6,3	3	15,8
4	0	0	1	5,3

## Окончание таблицы 14

Степень токсичности	В-ОЛЛ (n=80)		Т-ОЛЛ (n=19)	
	абс.	%	абс.	%
	Тошнота/рвота			
1	64	80	17	89,4
2	13	16,2	1	5,3
3	3	3,8	1	5,3
4	0	0	0	0
	Диарея			
1	3	3,7	2	10,5
2	3	3,7	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
	Задержка стула			
1	0	0	0	0
2	11	13,7	2	10,5
3	3	3,7	1	5,3
4	0	0	0	0

Стоматит, являющийся одним из наиболее частых побочных эффектов во время лечения метотрексатом в высоких дозах, был отмечен у всех (100%) пациентов. Наиболее часто (85% при В-ОЛЛ) стоматит был 1 степени. Частота более выраженного стоматита (2-3 степени) при В-ОЛЛ не отмечалась, тогда как при Т-ОЛЛ стоматит 2 степени встречался достоверно чаще, чем при В-ОЛЛ — в 42,1% ( $p=0,04$ ). Стоматит 3 степени осложнил лечение 6,3% больных В-ОЛЛ и 15,8% — Т-ОЛЛ. В 1 случае (пациент с Т-ОЛЛ) явления стоматита были 4 степени и характеризовались выраженными язвами на слизистой полости рта, болевым синдромом, невозможностью принимать пищу per os, в связи с чем проводилось обезболивание морфином и было назначено парентеральное питание.

Тошнота и рвота 1 степени беспокоили пациентов в 80% при В-ОЛЛ и в 89,4% при Т-ОЛЛ. Вторая степень тошноты/рвоты были отмечены у 16,2% больных В-ОЛЛ и 5,3% — Т-ОЛЛ. Более выраженные эметогенные побочные эффекты, характеризующиеся частотой эпизодов рвоты от 6 до 10 раз/сутки (3 степени токсичности) отмечались в 3,8% при В-ОЛЛ и 5,3% — Т-ОЛЛ. Кроме того, следует отметить, что в день введения метотрексата проводится под общим обезболиванием спинномозговая пункция с эндлюмбальным введением метотрексата, цитарабина и преднизолона, что также повышает эметогенный потенциал проводимого лечения.

Диарея 1-2 степени у больных В-ОЛЛ была редким побочным эффектом и отмечалась у 3,7% больных. При Т-ОЛЛ данный показатель составил 10,5%. Задержка стула 2-3 степени была редким явлением и осложнила лечение 17,4% больных В-ОЛЛ и 15,8% — Т-ОЛЛ. Следует отметить, что 1 и 4 степень задержки стула среди больных, включенных в исследование, не отмечались. Ни в одном случае изменение сроков введения химиопрепаратов в связи с диспептическим синдромом не отмечалось.

Нейротоксические побочные эффекты при проведении протокола М были представлены изменением настроения (тревожность, легкая депрессия) и поведения (преходящая вялость и сонливость). Данные проявления были 1-2 степени и отмечались у 12 (12,1%) пациентов, не зависимо от дозы метотрексата и прогностической группы риска.

Среди кардиологических побочных эффектов проводимой терапии у 11 (11,1%) больных отмечались транзиторные нарушения ритма и изменения АД на 5-10 мм.рт.ст. по сравнению с возрастной нормой. Выявленные изменения соответствовали 1 степени токсичности. Клинико-инструментальных проявлений кардиотоксичности 2-4 степени не было.

Побочные дерматологические эффекты цитостатиков характеризовались алопецией (у 100% больных), которая была обратима. Эритема отмечалась у 4 (21%) больных Т-ОЛЛ и 12 (15%) — В-ОЛЛ и была 1 степень. Эксфолиативный

дерматит был в 1 (1%) случае (больной Т-ОЛЛ с длительной элиминацией метотрексата).

Нарушения свертывающей системы, отмеченные при проведении протокола М, характеризовались снижением фибриногена до 0,75 N, что соответствовало 1 степени и отмечалось у 12 (12,1%), без геморрагического синдрома. Более выраженные (2-4 степени) нарушения свертывания не наблюдались.

Температурная реакция, сопровождающая введение цитостатиков и/или отмечаемая непосредственно после их введения, при проведении протокола М не была отмечена ни в одном случае.

Побочные эффекты со стороны дыхательной системы при проведении протокола М не отмечались.

Гематологическая токсичность цитостатиков в соответствии со шкалой токсичности NCI (2-й пересмотр) рекомендовано оценивать у больных старше 5 лет. Из 99 пациентов, среди которых проводилась оценка токсических явлений протокола М, в возрастной группе старше 5 лет оказалось 49 (49,5%) больных. Гематологическая токсичность была характерна для всех (100%) больных и не зависела от прогностической группы риска и дозы метотрексата (5000 мг/м<sup>2</sup> или 2000 мг/м<sup>2</sup>).

Снижение лейкоцитов крови до 3/мл (лейкопения 1 степени) была у 4 из 49 (8,2%) больных. Лейкопения 2 степени (лейкоциты крови снижены до 2/мл) отмечалась в 21 (42,8%) случаях. Снижение лейкоцитов крови до 1/мл (лейкопения 3 степени) осложняла лечение 18 (36,7%) пациентам. Лейкопения 4 степени (лейкоциты крови ниже 1/мл) была характерна для 6 (12,2%) больных.

Нейтропения 1 степени была у 5 (10,2%) детей. Снижение нейтрофилов крови до 1/мл (нейтропения 2 степени) отмечалась у 17 (34,7%) больных. Нейтропения 3 степени при проведении протокола М была отмечена у 18 (36,7%) пациента. При нейтропении 4 степени нейтрофилы в крови снижаются менее 0,5/мл и данное состояние было у 9 (18,4%) пациентов. Нейтропения и лейкопения 4 степени стали причиной временного (до восстановления

показателей лейкоцитов выше 1/мл и/или нейтрофилов выше 0,5/мл) прекращения приема 6-меркаптопурина у 7 (14,3%) больных.

Тромбоцитопения при проведении протокола М была 1 степень у 17 (34,7%) и 2 степени 14 (28,6%) больных. При проведении протокола М трансфузии тромбоконцентрата не требовались.

Снижение гемоглобина у больных ОЛЛ при проведении протокола М было 2-3 степени. Вторая степень анемического синдрома (гемоглобин крови 8,0-9,9 г/дл) была в 22 (44,9%) случаях, 3 степень (6,5-7,9 г/дл) — у 7 (14,3%) больных.

Среди метаболических нарушений, в отличие от протокола I, случаев гиперкалиемии не было. В биохимическом анализе крови отмечалась гипокалиемия 1 степени (13(13,1%) больных) и 2 степени (12 (12,1%) больных). Гипокальциемия 1 степени выявлялась в 4 (4%) случаях. Во всех случаях выявленных электролитных изменений проводилась коррекция инфузионной терапии, что способствовало нормализации электролитного баланса. Изменений концентрации Na и Mg не отмечалось. Отклонений от протокола лечения, обусловленных электролитными нарушениями в нашем исследовании не было.

Потеря веса при проведении протокола М, не превышала 5-9,9% (1 степень) и была у 11 (11,1%). Индекс Карновского составлял 90-100% у 87 (87,9%) больных, 70-<90% — у 12 (12,1%). Показателей индекса Карновского <70% не было. Инфекционные осложнения при проведении протокола М были отмечены в 34 (34,3%) случаях и требовали парентерального назначения антибиотиков. Жизнеугрожающие инфекционные осложнения (сепсис, пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью 2-3 степени), требовавшие назначения антибиотиков 2-3 линии и противогрибковых препаратов — у 6 (6,1%) больных.

Таким образом, основными токсическими эффектами при проведении протокола М оказались: гепатотоксичность, гематологическая токсичность, кожная токсичность и диспепсический синдром, отмеченные с различной степенью выраженности у всех (100%) больных (таблица 15).

**Таблица 15** — Побочные токсические эффекты цитостатиков при проведении протокола М

Токсичность	1 степень		2 степень		3 степень		4 степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нефротоксичность	23	23,2	13	13,1	0	0	0	0
Гепатотоксичность	59	59,6	23	23,2	5	5,0	0	0
Диспепсический синдром	75	75,7	15	15,1	8	8,1	1	1,0
Нейротоксичность	7	7,1	5	5,0	0	0	0	0
Кардиотоксичность	11	11,1	0	0	0	0	0	0
Кожная	0	0	0	0	98	99,0	1	1,0
Нарушения свертывания	12	12,1	0	0	0	0	0	0
Гематологическая*								
<i>Лейкопения</i>	4	8,2	21	42,8	18	36,7	6	12,2
<i>Нейтропения</i>	5	10,2	17	34,7	18	36,7	7	14,3
<i>Анемия</i>	0	0	22	44,9	7	14,3	0	0
<i>Тромбоцитопения</i>	17	34,7	14	28,6	0	0	0	0
Метаболическая	13	13,1	12	12,1	0	0	0	0
* — гематологическая токсичность оценивалась для пациентов старше 5 лет, которых в исследуемой группе было 49 (49,5% от всех больных, включенных в анализ токсичности терапии протокола М)								

При проведении протокола М достоверных различий в проявлениях токсичности в зависимости от прогностической группы риска не было получено. Статистически достоверные различия были получены при анализе показателей токсичности в зависимости от вводимой дозы метотрексата (5000 мг/м<sup>2</sup> при Т-

ОЛЛ и 2000 мг/м<sup>2</sup> при В-ОЛЛ). Так, нефротоксичность 1-2 степени была отмечена у 89,5% больных Т-ОЛЛ, тогда как при В-ОЛЛ данный показатель составил 23,7% (p=0,04). Частота гепатотоксических побочных эффектов также отмечалась достоверно чаще при Т-ОЛЛ, чем при В-ОЛЛ (p=0,03). Стоматит, как один из основных побочных эффектов при терапии метотрексатом, был отмечен у всех больных, однако 2 степень выраженности стоматита встречалась чаще при Т-ОЛЛ, чем среди больных В-ОЛЛ (42,1% против 8,7%, p=0,04). Гематологическая токсичность протокола М не зависела от прогностической группы риска и дозы метотрексата. Вторая степень гематологической токсичности (в зависимости от показателей лейкоцитов, нейтрофилов, гемоглобина и тромбоцитов) отмечалась у 28,6-42,8% больных, а 3 степень — у 14,3-36,7% (таблица 6). Удлинение интервалов между введениями цитостатиков, в связи с развившимися токсическими явлениями, было отмечено у 22 (22,2%) пациентов.

### **Токсичность «блоковой» полихимиотерапии у больных группы высокого риска**

Терапия больных группы высокого риска проводилась по блоковой программе и включала 6 высокоинтенсивных «блоков» полихимиотерапии. Анализ токсичности терапии был проведен 20 пациентам из группы высокого риска. Оценены максимально выраженные проявления токсичности на протяжении всех 6 «блоков» лечения.

Нефротоксичность 1 степень отмечена у 8 (40%) больных и характеризовалась повышением мочевины крови до 2,5 N и/или креатинина до 1,5 N. Более выраженные проявления нефротоксичности (2-4 степени) не встречались. Частота нефротоксичных явлений не нарастала от 1 к 6 «блоку» терапии.

Гепатотоксичность 1 степени, характеризуемая повышением трансаминаз до 2,5 N и/или снижением общего белка в крови от 50 до 60 г/л, и/или снижение альбумина до 30-50 г/л, отмечалась у 9 (45%) больных. Более выраженные

проявления гепатотоксичности — 2 степени были в 5 (25%) случаях. Третьей и четвертой степени гепатотоксичности не было.

Диспепсический синдром осложнял лечение всех 20 (100%) больных (таблица 16).

**Таблица 16** — Характеристика диспепсического синдрома у больных группы высокого риска

Проявления	1 степень		2 степень		3 степень		4 степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Стоматит	0	0	2	10	13	65	5	25
Тошнота/рвота	6	30	14	70	0	0	0	0
Диарея	2	10	1	5	2	10	0	0
Задержка стула	0	0	3	15	2	10	0	0
Панкреатит	0	0	1	5	0	0	0	0

Стоматит был 2-4 степени: 2 степень — у 2 (10%) больных, 3 — у 13 (65%) и 4 — у 5 (25%). Тошнота/рвота: 1 степень — в 6 (30%) случаях и 2 степень — в 14 (70%). Диарея 1 степени отмечалась у 2 (10%) больных, у 1 (5%) — 2 степени и у 2 (10%) — 3 степени. Задержка стула до 48 ч. (2 степень) осложнила лечение 3 (15%) пациентов, паралитический илеус (до 96 ч.) (3 степень) был отмечен в 2 (10%) случаях. Клинико-инструментальных признаков панкреатита 1 степень не было. Панкреатит 2 степень диагностирован у 1 (5%) больного. Следовательно, при проведении «блоков» полихимиотерапии в группе больных высокого риска диспептический синдром был 2-3 степени и отмечен у 70% детей.

Побочные нейротоксические эффекты были представлены изменением настроения, которое проявлялось тревожностью, изменением поведения (со слов родителей, отмечалась вялость), парестезиями, которые по степени выраженности

были 1 степени у 8 (40%) больных, 2 степени — у 2 (10%). Более выраженные (3-4 степени) нейротоксические побочные эффекты не встречались.

Кардиологические осложнения проводимой терапии отмечались у 6 (30%) больных в виде транзиторных нарушений ритма и изменений АД на 5-10 мм.рт.ст. по сравнению с возрастной нормой. Выявленные изменения соответствовали 1 степени выраженности. Клинико-инструментальных проявлений кардиотоксичности 2-4 степени не было.

Осложнения со стороны кожи и ее придатков были у всех больных. Алопеция была отмечена в 20 (100%) случаях. Эритема, как компонент аллергической реакции на L-аспарагиназу, была у 4 (20%) пациентов и развивалась к 6 «блоку» химиотерапии.

Нарушения свертывающей системы крови у больных группы высокого риска при проведении «блоковой» программы характеризовались появлением кожного геморрагического синдрома (8 (40%) больных) в виде петехий, что во всех случаях сопровождалось снижением тромбоцитов менее 20 тыс. в общем анализе крови. Снижение фибриногена на 25% от нормы (1 степень выраженности нарушений свертывающей системы крови) отмечено у 6 (30%) пациентов; на 25-50% — у 3 (15%) (2 степень). Более выраженные побочные эффекты цитостатиков (3-4 степень) со стороны свертывающей системы крови не встречались.

Температурная реакция, обусловленная введением цитостатиков и/или возникшая непосредственно после их введения не была отмечена ни в одном случае.

Побочные эффекты цитостатиков со стороны дыхательной системы отмечались, как компонент аллергической реакции на L-аспарагиназу у 4 (20%) больных (появление одышки в покое, наряду с гиперемией кожи) — 4 степень выраженности. Снижение парциального давления кислорода в артериальной крови ( $P_{aO_2}$ ) непосредственно с введением цитостатических препаратов не было связано, но отмечалось в 6 (30%) случаях при присоединении инфекционного

синдрома и развитии пневмонии при проведении «блоковой» программы терапии у больных группы высокого риска.

Гематологические токсические эффекты цитостатиков в отношении лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови в соответствии со шкалой токсичности NCI (2-й пересмотр) рекомендовано оценивать у больных старше 5 лет. Из 20 пациентов группы высокого риска, среди которых проводилась оценка токсических явлений терапии, в возрастной группе старше 5 лет оказалось 11 (55%) больных. Гематологическая токсичность у всех больных группы высокого риска была 4 степень и характеризовалась развитием аплазии кроветворения: снижение лейкоцитов крови менее  $1 \times 10^3$ /мкл. и нейтрофилов менее  $0,5 \times 10^3$ /мкл. Тромбоцитопения 3 степени отмечена у 7 из 11 больных (63,6%), 4 степень — у 4 из 11 (36,4%). Во всех случаях тромбоцитопении 4 степени проводилась заместительная терапия тромбоконцентратом (от 3 до 8 трансфузий). Анемия 3 степени — у 8 из 11 пациентов (72,7%), 4 степени — у 3 из 11 (27,3%). Заместительная терапия эритроцитной массой/взвесью проводилась при анемии 3-4 степени (от 2 до 5 трансфузий).

Среди метаболических нарушений, электролитные расстройства характеризовались гипокалиемией и гипокальциемией, что требовало заместительной терапии глюконатом кальция 10% и/или хлоридом калия 4%. Гипокалиемия 1 степени отмечена у 13 из 20 больных группы высокого риска (65%), 2 степени — у 7 (35%). Гипокальциемия 1 степени — у 6 из 20 больных (30%). Более глубокие электролитные и метаболические нарушения не выявлялись.

Потеря веса при проведении «блоковой» программы полихимиотерапии была 1 степени у 7 из 20 больных (35%). Индекс Карновского составлял 90-100% у 4 (20%) больных, 70-<90% — у 16 (80%). Инфекционные осложнения отмечены при лейкопении 4 степени у всех 20 пациентов, что требовало парентерального назначения антибиотиков. Жизнеугрожающие инфекционные осложнения (сепсис, пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью 2-

3 степени, инфекции мягких тканей), требовавшие назначения антибиотиков 2-3 линии и противогрибковых препаратов — у 15 из 20 (75%) больных.

Наиболее частые побочные эффекты цитостатиков при проведении «блоковой» программы приведены в таблице 17.

**Таблица 17** — Побочные токсические эффекты цитостатиков при проведении «блоковой» программы полихимиотерапии

Токсичность	1 степень		2 степень		3 степень		4 степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нефротоксичность	8	40	0	0	0	0	0	0
Гепатотоксичность	9	45	5	25	0	0	0	0
Диспепсический синдром	0	0	2	10	13	65	5	25
Нейротоксичность	8	40	2	10	0	0	0	0
Кардиотоксичность	6	30	0	0	0	0	0	0
Кожная	0	0	0	0	0	0	20	100
Нарушения свертывания	6	30	3	15	0	0	0	0
Гематологическая*								
<i>Лейкопения</i>	0	0	0	0	0	0	20	100
<i>Нейтропения</i>	0	0	0	0	0	0	20	100
<i>Анемия</i>	0	0	0	0	8	72,7	3	27,3
<i>Тромбоцитопения</i>	0	0	0	0	7	63,6	4	36,4
Метаболическая	13	65	7	35	0	0	0	0
* — гематологическая токсичность оценивалась для пациентов старше 5 лет, которых в исследуемой группе было 11 (55% от всех больных, включенных в анализ токсичности по «блоковой» программе полихимиотерапии)								

Основными токсическими явлениями, которые наблюдались при проведении «блоковой» программы полихимиотерапии, были диспепсический синдром (главным проявлением которого стал стоматит), гематологическая и инфекционная токсичность. Нефротоксичность и кардиологическая токсичность были 1 степени. Гепатотоксичность, нейротоксичность, метаболическая токсичность и нарушения свертывания были 1-2 степени. При проведении статистического анализа была отмечена тенденция к повышению степени выраженности и частоты побочных эффектов от 1 к 6 «блоку» терапии, но достоверной зависимости получено не было ( $p=0,09$ ). Нарушение сроков проведения курсов химиотерапии, в связи с развившимися токсическими эффектами, выявлено у 12 (60%) детей и было обусловлено гематологической и/или инфекционной токсичностью. Восстановление тромбоцитов более 75 тыс. было отмечено к  $14,4 \pm 7,7$  дню перерыва. Повышение лейкоцитов крови более 1 тыс. происходило к  $15,2 \pm 8,2$  дню межкурсового перерыва. Гранулоцитарные/гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы (ГМ-КСФ) не вводились. Удлинение межкурсового интервала в связи с гематологической токсичностью составило от 3 до 9 дней.

### **Токсичность протокола II**

Оценка токсичности протокола II проведена у 112 больных. Нефротоксичность 1 степени отмечена в 23 (20,5%) случаях (повышение мочевины крови до  $2,5N$  и/или креатинина до  $1,5N$ ). Более выраженные проявления нефротоксичности (повышение мочевины до  $5N$  и/или креатинина до  $3N$ ) — 2 степень были отмечены у 13 (11,6%) больных. Протеинурия была 1 степени у 12 (10,7%) и возникала, как правило, после второго введения циклофосфида. Гематурия среди больных, включенных в исследование, не отмечалась. Различий в частоте нефротоксических побочных эффектов химиотерапии в зависимости от группы риска не было. Случаев нефротоксичности 3-4 степени не выявлено.

Гепатотоксичность при проведении протокола II была 1-2 степени, отмечалась у 52 (46,4%) больных и проявлялась повышением билирубина (до 1,5 N), трансаминаз (до 2,5 N при 1 степени и до 5N при 2 степени), гипоальбуминемией (до 30 г/л при 1 степени и до 25 г/л при 2 степени) и/или гипопроteinемией (до 50 г/л при 1 степени и до 45 г/л при 2 степени). Гепатотоксичность 3 степени, характеризуемая ростом трансаминаз крови от 5,1 до 20 N и/или общего билирубина от 1,5 до 3 N, отмечалась у 4 (3,6%) больных. Более выраженные признаки гепатотоксичности — 4 степени при проведении протокола II не отмечались.

Одновременное повышение трансаминаз и билирубина (до 1,5 N) было у 36 (32,1%) больных. Гипоальбуминемия (менее 34 г/л) и гипопроteinемия (менее 60 г/л), ставшие показаниями для заместительной терапии альбумином, были отмечены у 21 (18,7%) пациента.

Диспепсический синдром при проведении протокола II был 1-3 степени и отмечался у 98 (87,5%) больных. Стоматит, как правило, развивался к 41-46 дню лечения: 1 степени был отмечен у 51 (45,5%) больных, 2 степени — у 32 (28,6%) и 3 степени — у 2 (1,8%). Тошнота и рвота 1-2 степени (100% пациентов) были обусловлены как эметогенными эффектами цитостатиков, так и средствами для наркоза, используемыми при постановке ЦВК, выполнении спинно-мозговых и костномозговых пункций. Тошнота и рвота 3-4 степени не отмечались при проведении протокола II. Диарея 1 степени была у 11 (9,8%) детей, 2 степени — у 4 (3,6%) и 3 степени — у 1 (0,9%) больного. Задержка стула на период до 48 ч (2 степени) наблюдалась у 12 (10,7%); до 96 ч с развитием паралитического илеуса — у 2 (1,8%) пациентов (на 23-24 день фазы 1 протокола II — после третьего введения винкристина). Расстройства стула 4 степени не были отмечены.

Нейротоксичность проявлялась перепадами настроения, кратковременной преходящей вялостью — 1 степени (у 17 (15,2%) больных); изменения настроения в виде умеренной депрессии родители отмечали у 13 (11,6%) детей. Нейротоксичность 3-4 степени в нашем исследовании не отмечалась.

Кардиологические побочные эффекты были у 8 (7,1%) больных и характеризовались транзиторными нарушениями сердечного ритма (как правило, при проведении фазы 1) и изменениями АД на 5-10 мм.рт.ст. по сравнению с возрастной нормой, не зависимо от фазы протокола II. Клинико-инструментальных проявлений кардиотоксичности 2-4 степени не было.

Дерматологическая токсичность в виде эритемы 1 степени отмечалась при аллергической реакции на L-аспарагиназу у 36 (32,1%) больных, наряду с бронхоспазмом и отеком лица. При замене L-аспарагиназы на онкаспар аллергическая реакция, тем не менее, была отмечена в 19 (16,9%) случаях. Аллергические проявления были представлены картиной бронхоспазма и требовали назначения дексаметазона. Клинических проявлений токсичности 2-4 степени со стороны кожи и ее придатков отмечено не было.

Геморрагический синдром, обусловленный нарушениями плазменного звена гемостаза (снижение фибриногена и протромбинового времени) при проведении протокола II сочетался с тромбоцитопенией 4 степени. Изолированное снижение фибриногена до 0,75 N и/или повышение протромбинового времени до 1,25 N (1 степень) было отмечено у 13 (11,6%) больных. Более выраженные снижения фибриногена и/или повышение протромбинового времени, соответствующие 2-4 степени выраженности токсических проявлений, среди больных, включенных в исследование, не отмечались.

Температурная реакция при введении цитостатиков и/или непосредственно после не была отмечена ни в одном случае.

Осложнения, обусловленные введением цитостатиков, со стороны дыхательной системы отмечались, как компонент аллергической реакции на препараты аспарагиназы у 29 (25,9%) больных в рамках бронхообструктивного синдрома (появление одышки в покое, затруднение дыхания, кашель) — 4 степень выраженности.

Гематологическая токсичность (в отношении лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови оценена у больных возрастной группы старше 5 лет — 67 (59,8%)) детей 1-4 степени была отмечена у 100% больных. Лейкопения

1 степени встречалась у 2 (2,9%) больных из группы стандартного риска. Среди больных групп среднего и высокого риска лейкопения была более выраженной — 2-4 степени. Снижение лейкоцитов крови до 2/мл — 2 степени, было у 4 (5,9%). Лейкопения 3 степени встречалась наиболее часто — 37 (55,2%) детей и 4 степени — 24 (35,9%). Следует отметить, что чаще лейкопения 3-4 степени встречалась в группе больных среднего и высокого риска по сравнению со стандартным (65,7% и 25,3%, соответственно), но достоверные различия получены не были ( $p > 0,05$ ).

Нейтропения 1 степени была у 2 (2,9%) больных стандартной группы риска. Среди больных средней и высокой групп риска нейтропения 1 степени не встречалась. Вторая степень снижения нейтрофилов крови отмечена у 14 (20,9%) пациентов, 3 степени — у 21 (31,3%) и 4 степени — у 30 (44,8%) детей. Как и в случаях лейкопении, при нейтропении отмечено более выраженное снижение показателей среди больных средней и высокой групп риска, по сравнению с аналогичными показателями у пациентов стандартной группы риска — 59,3% против 26,4%.

Угнетение лейкоцитарного ростка кроветворения, проявляющееся лейко- и нейтропенией в крови отмечалось на 40-49 дни протокола II, что соответствовало введению цитарабина и продолжающейся терапии 6-меркаптопурином. С целью стимуляции кроветворения ГМ-КСФ не вводились.

Анемический синдром, степень выраженности которого оценивалась по уровню гемоглобина крови, был 2-4 степени. Первая степень (снижение гемоглобина до 100 г/л) в нашем исследовании не отмечался. Вторая степень анемического синдрома была у 29 (25,9%) больных, 3 степень — у 81 (72,3%) и 4 степень — у 2 (1,8%).

Тромбоцитопения 1 степени отмечена у 11 (16,4%) больных, 2 степени — у 39 (58,2%) и 3 степени — у 8 (11,9%) детей. В 9 (13,4%) случаях тромбоциты в общем анализе крови оказались снижены до уровня менее  $25 \times 10^3$ /мкл, что соответствовало 4 степени гематологической токсичности. В 8 из 9 случаев тромбоцитопении 4 степени проводились заместительные трансфузии тромбоконцентрата (1-3 трансфузии).

Отмеченная в нашем исследовании гематологическая токсичность 3-4 степени стала причиной нарушения сроков введения препаратов протокола II у 28 (41,8%) больных. Отсрочка введения цитостатиков составила 1-5 дней.

Достоверной зависимости степени выраженности гематологической токсичности от прогностической группы риска при проведении протокола II не было.

Среди метаболических нарушений отмечалась гипокальциемия 1 степени у 13 (11,6%) больных, 2 степени — у 10 (8,9%), 3 степени — у 2 (1,8%). При 2-3 степени гипокальциемии проводилась коррекция глюконатом кальция. Снижение калия в крови до 3,1 ммоль/л (1 степень) было у 15 (13,4%) пациентов, до 2,6 ммоль/л (2 степень) — у 11 (9,8%), что требовало проведения коррекции инфузионной терапии с добавлением калия хлорида. Снижение натрия было 1 степени и отмечалось в 9 (8%) случаях. Отклонений от протокола лечения, обусловленных электролитными нарушениями не было.

Прогрессирующей потери веса при проведении протокола II не отмечалось. Индекс Карновского составлял 90-100% у 78 (69,6%) больных, 70-<90% — у 26 (23,2%), 50-<70% — у 8 (7,1%) Инфекционные осложнения, требовавшие парентерального назначения антибиотиков, были отмечены в 69 (61,6%) случаях. Сепсис, пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью 2-3 степени, инфекции мягких тканей, требовавшие назначения антибиотиков 2-3 линии и противогрибковых препаратов — у 39 (34,8%) больных и достоверно чаще ( $p=0,04$ ) встречались у больных высокой группы риска по сравнению со стандартной.

Таким образом, наиболее частыми побочными эффектами цитостатиков при проведении протокола II были гематологическая (1-4 степени), инфекционная (1-3 степени), гепатотоксичность (1-3 степени) и диспепсический синдром (1-3 степени) (таблица 18).

**Таблица 18** — Побочные токсические эффекты цитостатиков при проведении протокола II

Токсичность	1 степень		2 степень		3 степень		4 степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нефротоксичность	23	20,5	13	11,6	0	0	0	0
Гепатотоксичность	27	24,1	25	22,3	4	3,6	0	0
Диспепсический синдром	51	45,5	32	28,6	2	1,8	0	0
Нейротоксичность	17	15,2	13	11,6	0	0	0	0
Кардиотоксичность	8	7,1	0	0	0	0	0	0
Кожная	36	32,1	0	0	0	0	0	0
Нарушения свертывания	13	11,6	0	0	0	0	0	0
Дыхательная	0	0	0	0	0	0	29	25,9
Гематологическая*								
<i>Лейкопения</i>	2	2,9	4	5,9	37	55,2	24	35,9
<i>Нейтропения</i>	2	2,9	14	20,9	21	31,3	30	44,8
<i>Анемия</i>	0	0	17	25,4	48	71,6	2	2,9
<i>тромбоцитопения</i>	11	16,4	39	58,2	8	11,9	9	13,4
Метаболическая	15	13,4	11	9,8	2	1,8	0	0
* — гематологическая токсичность оценивалась для пациентов старше 5 лет, которых в исследуемой группе было 67 (59,8% от всех больных, включенных в анализ токсичности терапии)								

Нефротоксичность, нейротоксичность, кардиологические и нарушения свертывания при проведении протокола II были невыраженными (1-2 степени) и отмечались менее, чем у 1/3 больных. При анализе степени выраженности токсических проявлений терапии в зависимости от прогностической группы риска достоверных различий получено не было.

### Токсичность поддерживающей терапии

Поддерживающая терапия протокола ALL IC BFM 2002 проводилась до 24 месяцев от начала лечения и включала пероральный прием метотрексата и 6-меркаптопурина. Поскольку данный вид лечения не требует госпитализации, то большинство больных — 87 (73,1%), включенных в группу оценки токсичности, получали поддерживающую терапию по месту жительства. В изучение токсичности поддерживающей терапии включены данные о 32 (26,9%) пациентах, которым проводилась терапия метотрексатом и 6-меркаптопурином в условиях научно-консультативного и/или отделения химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Наиболее частыми (отмечены у 100% больных) видами токсичности были гематологическая и гепатотоксичность. Гематологическая токсичность, как правило, проявлялась лейко- и нейтропенией, тогда как тромбоцитопения при проведении поддерживающей терапии, была легкой степени и встречалась у 37,5% пациентов (таблица 19).

**Таблица 19** — Характеристика гематологической токсичности поддерживающей терапии

Показатель	1 степень		2 степень		3 степень		4 степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лейкопения	0	0	4	12,5	15	46,9	13	40,6
Нейтропения	1	3,1	3	9,4	17	53,1	11	34,4
Анемия	29	90,6	3	9,4	0	0	0	0
Тромбоцитопения	12	37,5	0	0	0	0	0	0

При лейкопении 2 степени (12,5% больных) прием метотрексата и 6-меркаптопурина проводился в 100%, при 3 степени (46,9%) доза препаратов снижалась на 50%, а при 4 степени (40,6%) препараты поддерживающей терапии

отменялись. Восстановление лейкоцитов крови происходило в течение 7-9 дней, после чего лечение возобновлялось.

Анемический синдром был 1-2 степени и не требовал заместительной терапии эритроцитсодержащими средами.

Тромбоцитопения отмечалась у 12 (37,5%) детей. Снижение тромбоцитов крови было до 75 тыс., и соответствовало 1 степени. Заместительная терапия тромбоконцентратом не проводилась.

При анализе степени выраженности гематологической токсичности от прогностической группы риска, достоверных различий получено не было.

Гепатотоксичность была отмечена у всех (100%) больных, но была 1-3 степени. за счет повышения трансаминаз и билирубина в биохимическом анализе крови. Четвертой степени гепатотоксичности при проведении поддерживающей терапии не было (таблица 20).

**Таблица 20** — Характеристика гепатотоксичности поддерживающей терапии

Показатель	1 степень		2 степень		3 степень		4 степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Общий билирубин (повышение)	0	0	7	21,9	5	15,6	0	0
Трансаминазы (повышение)	11	34,4	9	28,1	7	21,9	0	0
Общий белок (снижение)	4	12,5	0	0	0	0	0	0
Альбумин (снижение)	2	6,2	1	3,1	0	0	0	0

Как правило, гепатотоксичность коррегировалась назначением гепатопротекторов и изменений сроков приема химиопрепаратов, обусловленных

гепатотоксичными побочными эффектами, не было. Снижение общего белка и альбумина было 1-2 степени и отмечалось лишь у 4 (12,5%) больных.

Диспепсический синдром 1 степени отмечен у 11 (34,4%). Более выраженные диспепсические расстройства не наблюдались.

Проявлений нефро-, нейро- и кардиологической токсичности не было. Побочные эффекты терапии со стороны кожи и ее придатков, со стороны дыхательной системы отсутствовали. Температурная реакция, обусловленная приемом метотрексата и 6-меркаптопурина не наблюдалась. Геморрагических и метаболических нарушений не было.

Инфекционный синдром при проведении поддерживающей терапии развился у 11 (34,4%) больных, в 9 (28,1%) случаях были назначены пероральные антибиотики.

Общее самочувствие детей, как правило, не страдало, индекс Карновского составлял 90-100%.

Следовательно, поддерживающая терапия протокола ALL IC BFM 2002 хорошо переносится, не требует заместительной терапии компонентами крови (несмотря на отмеченную гематологическую токсичность у 100% детей) и назначения парентеральных антибиотиков. Основные проявления токсичности — это гематологическая и гепатотоксичность 1-2 степени. Отмеченные варианты токсичности были коррегируемы и необратимых последствий не несли.

Таким образом, при проведении протокола ALL IC-BFM 2002 наиболее частыми вариантами токсичности были гематологическая, инфекционная и гепатотоксичность 1-4 степени. Преобладание и степень выраженности того или иного варианта токсичности зависели от этапа протокола. Так, на этапе индукции ремиссии (протокол I) достоверно чаще ( $p=0,02$ ) среди больных группы высокого риска встречалась гематологическая и инфекционная токсичность. Несколько чаще отмечена нефротоксичность 1-2 степени. у больных группы высокого риска ( $p=0,09$ ). Для других вариантов токсичности достоверной корреляции с прогностической группой риска не выявлено. Гематологическая и инфекционная токсичность 3-4 степени, отмеченные при проведении протокола I, стали

причиной нарушения сроков введения химиопрепаратов у 1/3 больных (28,6% и 27,7%, соответственно) на  $5,3 \pm 3,6$  дней. Дыхательная токсичность 4 степени (бронхоспазм, затруднение дыхания) отмечена лишь у 1,7% больных, как компонент аллергической реакции на L-аспарагиназу. Метаболическая токсичность и диспепсический синдром 3 степени выраженности встречались у 7,6% и 11,8% больных, соответственно. Остальные виды токсичности (гепато-, нейро-, кардио-, кожная), отмеченные при проведении протокола I, были слабо выражены — 1-2 степени и к изменению сроков введения химиопрепаратов не вели. Индукционная летальность составила 3,2%, что соответствует общемировым показателям.

Основу протокола M составляет дифференцированное назначение метотрексата ( $5000 \text{ мг/м}^2$  при Т-ОЛЛ и  $2000 \text{ мг/м}^2$  при В-ОЛЛ). Именно анализ выраженности токсических проявлений от дозы метотрексата (а не прогностической группы риска) и позволил выявить статистически значимые закономерности. Так, было показано, что нефротоксичность, которая по степени выраженности была 1-2, чаще отмечалась при Т-ОЛЛ ( $p=0,04$ ). Гепатотоксичность, отмеченная у 86,7% больных при проведении протокола M, чаще встречалась при Т-ОЛЛ, по сравнению с В-ОЛЛ ( $p=0,03$ ). Наиболее показательной оказалась взаимосвязь между дозой вводимого метотрексата и частотой гипербилирубинемии 2 степени, которая регистрировалась в 6 раз чаще при Т-ОЛЛ, по сравнению с В-ОЛЛ ( $p=0,03$ ). Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении трансаминаз ( $p=0,05$ ) и частоты развития стоматита 2-3 степени ( $p=0,04$ ). Терапия гепатопротекторами с целью коррекции гепатотоксических проявлений, была проведена 23,2% больным. Нарушения сроков введения химиопрепаратов, обусловленные гепатотоксичностью, отмечены у 3% пациентов. Гематологическая токсичность была, как правило, 2-3 степени (44,9%). Редко (у менее 15% больных) отмечалась 4 степени выраженности гематологической токсичности. Лейко- и/или нейтропения 3-4 степени стали причиной удлинения интервалов между введением химиопрепаратов у 14,3% больных. Тромбоцитопения 3-4 степени при

проведении протокола М среди наших больных не встречалась. Инфекционные осложнения были отмечены у 34,3% больных (летальных исходов, обусловленных инфекционной токсичностью проводимой терапии не было). Другие виды токсичности (нейро-, нефро-, метаболическая, кардиологическая и нарушения свертывающей системы) были умеренно выражены — 1-2 степени и встречались у 11,1-23,2% больных. Потеря веса (5-9,9% от возрастной нормы), отмеченная при проведении протокола I у 41,1%, на протоколе М не нарастала.

Больные группы высокого риска после окончания протокола I получали дальнейшее лечение по «блоковой» программе (6 высокоинтенсивных «блоков» полихимиотерапии), при которых основными видами токсичности были: гематологическая (с развитием лейко-/нейтропении, анемии и тромбоцитопении 4 степени у 100% больных), стоматит (3-4 степени у 90% пациентов) и инфекционная токсичность (100%). Данные проявления токсичности стали причиной нарушения сроков введения химиопрепаратов у 60% детей. Восстановление тромбоцитов более 75 тыс. происходило через  $14,4 \pm 7,7$  дней после окончания «блока» химиотерапии. Повышение лейкоцитов крови более  $1 \times 10^3$ /мкл происходило к  $15,2 \pm 8,2$  дню межкурсового перерыва. ГМ-КСФ не вводились. Удлинение межкурсового интервала составило от 3 до 9 дней.

Нефро-, нейро-, гепато-, кардио-, метаболическая токсичность и нарушения свертывающей системы крови были 1-2 степени и к нарушению сроков введения химиопрепаратов не вели. В ходе проведения статистического анализа была выявлена тенденция к увеличению частоты токсических осложнений по мере терапии (от 1 блока к 6), но достоверных различий не получено ( $p=0,09$ ).

Проведение протокола II характеризовалось гематологической (100%) и инфекционной (61,6%) токсичностью. В связи со снижением показателей крови (гематологическая токсичность 3-4 степени) проводилась заместительная терапия эритроцитарной взвесью/массой, тромбоконцентратом. Нарушение сроков введения химиопрепаратов, в связи с гематологической токсичностью, отмечено у 41,8% больных. Дерматологическая (32,1%) и дыхательная (25,9%) токсичность проявлялась эритемой и бронхоспазмом в рамках симптомокомплекса

аллергической реакции на препараты аспарагиназы (32,1%). Гепатотоксичность 3 степени отмечалась у 3,6%, гипокальциемия 3 степени — 1,8%. Нефро-, гепато-, нейро-, кардио- и метаболическая токсичность 1-2 степени встречались у небольшого числа больных — до 15%. Диспепсический синдром 1-3 степени — 87,5%.

Поддерживающая терапия оказалась наименее токсичной. Гематологическая токсичность 3-4 степени была обусловлена лейко- и нейтропенией (87,5%). Анемия была 1-2 степени (100%), а тромбоцитопения — 1 степени (37,5%). Более глубокие проявления анемического (3-4 степени) и тромбоцитопенического (2-4 степени) синдромов не встречались. Заместительная терапия препаратами и компонентами крови на этапе поддерживающего лечения не проводилась. Гепатотоксичность была 1-3 степени и отмечалась у 100% больных. Четвертая степень гепатотоксичности в нашем исследовании не встречалась. Инфекционная токсичность, требовавшая назначения пероральных антибиотиков, встречалась у 28,1% детей. Диспепсический синдром был 1 степени (34,4%). Остальные токсические явления со стороны нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной систем при проведении поддерживающей терапии не отмечены.

Полученные в настоящей работе результаты, позволяют считать, что основными видами токсичности при проведении протокола ALL IC-BFM 2002, являются гематологическая, инфекционная и гепатотоксичность. Сроки восстановления показателей крови на этапах протокола лечения не отличались. Не было отмечено существенной разницы в заместительной гемокомпонентной терапии при проведении протокола I и II, тогда как при проведении протокола M потребность в гемотрансфузиях оказалась достоверно ниже ( $p=0,03$ ). Отличительной чертой спектра токсических проявлений при проведении протокола M стала достоверно более частая встречаемость стоматита 3-4 степени ( $p=0,04$ ), по сравнению с протоколом I и II. Тем не менее, отмеченные варианты токсичности при проведении протокола ALL IC-BFM 2002, были коррегируемы и не несли необратимых изменений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый лимфобластный лейкоз у детей является не только наиболее частой злокачественной опухолью, но и заболеванием при котором отмечены высокие показатели эффективности терапии и выздоровления больных. За 50 лет, в течение которых шло совершенствование программ лечения, стало возможным вылечить подавляющее количество пациентов. Поразительные успехи в терапии были бы не возможны без разработки протоколов программной полихимиотерапии и совершенствования сопроводительного лечения.

Современные протоколы при ОЛЛ учитывают весь исторический опыт интенсификации химиотерапии, выделения факторов прогноза и определения риск-адаптированных подходов в назначении цитостатиков. Показатели многолетней общей выживаемости при ОЛЛ у детей достигают 80-90% и дальнейшее улучшение результатов лечения уже не возможно за счет увеличения доз химиопрепаратов, поскольку они находятся на грани переносимости и токсичности. Результатом снижения интенсивности режимов ПХТ (протокол ALL MB 2002) стала ОВ  $78\pm 2\%$  и БСВ  $73\pm 3\%$  (Румянцева Ю., 2011).

Одним из направлений, позволяющих улучшить результаты лечения ОЛЛ может стать выделение групп риска больных с факторами благоприятного прогноза, где возможна дезэскалация доз и режимов химиотерапии. Тем не менее, традиционно считавшиеся факторы неблагоприятного прогноза (инициальный гиперлейкоцитоз, плохой ответ на лечение, Т-клеточный иммунофенотип) требуют проведения интенсивной полихимиотерапии с применением цитостатиков в высоких дозах.

Протоколы, применяемые в лечении ОЛЛ у детей в России, все больше ориентированы на возможность воспроизведения в большинстве клиник (ALL MB 2002/2009), уменьшение частоты побочных эффектов и токсичности терапии. Преследуя данные цели, происходит дезэскалация терапии в группах больных с доказанными факторами неблагоприятного прогноза, что ведет к увеличению

частоты рефрактерных форм, рецидивов заболевания и снижению эффективности лечения.

В странах Европы одним из наиболее часто используемым в лечении ОЛЛ протоколов является ALL IC-BFM 2002, который был создан на основании многолетнего анализа данных по эффективности и токсичности более ранних модификаций — программ группы BFM 1986, 1990, 1995 годов. Данная программа предполагает разделение больных на стандартную, среднюю и высокую группы риска на основании инициального лейкоцитоза, иммунофенотипа опухоли, цитогенетических характеристик заболевания (обнаружение транслокации t(9;22)), ответа на лечение на 8, 15 и 33 день терапии). Терапевтическую основу протокола ALL IC-BFM 2002 составляет метотрексат, используемый в дозах 2 и 5 г/м<sup>2</sup>, циклофосфамид (1 г/м<sup>2</sup>), L-аспарагиназа (5000-25000 ед/м<sup>2</sup>), доксорубицин, винкристин, цитарабин, преднизолон/дексаметазон и 6-меркаптопурин. Лучевая терапия в данном протоколе используется у больных с Т-клеточным иммунофенотипом ОЛЛ и среди пациентов группы высокого риска с целью профилактики/лечения поражения ЦНС.

В отечественной детской онкогематологии опыт использования протокола ALL IC-BFM 2002 недостаточный, в связи с тем, что не все клиники имеют возможности проведения необходимой сопроводительной терапии, лекарственного мониторинга метотрексата, возможности проведения адекватной трансфузионной и антибактериальной терапии, а также точной иммунологической диагностики ОЛЛ.

В настоящей работе представлен отечественный опыт применения одного из самых современных протоколов лечения ОЛЛ у детей — ALL IC-BFM 2002.

Анализ эффективности терапии 126 больных с впервые установленным диагнозом ОЛЛ показал, что 10-летняя ОВ составила 90,4±2,6%. Бессобытийная выживаемость за тот же период времен оказалась 82,5±3,4%, а безрецидивная — 87,3±3,1%.

Частота полных костномозговых ремиссий на 15-й день терапии составила 72,2%, на 33-й день — 97%. При недостаточном ответе (M1/M2 ответ) больные переводились в группу высокого риска.

Анализируя показатели бессобытийной выживаемости в зависимости от прогностической группы риска, было показано, что наиболее высокой БСВ была среди больных из группы стандартного риска — БСВ составила  $90,9 \pm 4,3\%$  (медиана наблюдения  $133,8 \pm 5,7$  мес.). У больных из средней группы риска БСВ достигла  $86,7 \pm 4,4\%$  (медиана наблюдения  $132,4 \pm 6,1$  мес). Тогда как для высокой группы риска БСВ оказалась наиболее низкой —  $54,5 \pm 11,9\%$  (медиана наблюдения  $92,8 \pm 12,9$  мес.).

Ответ на преднизолон на 8 день лечения подтвердил свое значимое прогностическое влияние: при количестве бластов в крови менее 1000/мкл БСВ составила  $88,8 \pm 3,1\%$  (медиана наблюдения  $109,9 \pm 5,4$  мес), тогда как при их количестве более 1000/мкл —  $47,1 \pm 9,9\%$  (медиана наблюдения  $104,8 \pm 9,6$  мес) ( $p=0,001$ ).

Костномозговой ответ на лечение в протоколе ALL IC BFM 2002 оценивается на 15 день терапии и также является независимым прогностическим фактором. Так, при количестве бластов менее 5% в костном мозге БСВ составляет  $90,1 \pm 3,1\%$  (медиана наблюдения  $136,7 \pm 4,4$  мес), тогда как в случаях, когда количество бластов составляло более 5% —  $74,3 \pm 7,4\%$  (медиана наблюдения  $102,9 \pm 9,9$  мес) ( $p=0,01$ ). Очередная контрольная точка оценки эффективности терапии — 33-й день программного лечения. При количестве бластов в костном мозге более 5% на 33 день лечения БСВ оказалась достоверно ниже —  $33,3 \pm 21,7\%$  (медиана наблюдения  $53,8 \pm 21,5$  мес), тогда как при полной цитологической ремиссии (бласты менее 5%) —  $85 \pm 3,3\%$  (медиана наблюдения  $131,3 \pm 4,3$  мес) ( $p=0,05$ ).

В течение длительного времени считалось, что результаты терапии Т-ОЛЛ достоверно ниже, чем В-ОЛЛ, но дифференцированный подход в лечении данных больных, предложенный в протоколе ALL IC-BFM 2002, нивелировал

неблагоприятные эффекты Т-клеточного иммунофенотипа ОЛЛ. Модификация программы лечения заключалась в применении метотрексата  $5 \text{ г/м}^2$  при Т-ОЛЛ и обязательном проведении краниального облучения. Подобный подход привел к тому, что БСВ при В-ОЛЛ составила  $83,8 \pm 3,6\%$  (медиана наблюдения  $130,1 \pm 4,6$  мес), а при Т-ОЛЛ —  $76,2 \pm 9,8\%$  (медиана наблюдения  $114,6 \pm 12,7$  мес),  $p=0,3$ .

По мнению ряда исследователей, ограничение применения протокола ALL IC-BFM 2002 связано с его высокой токсичностью. В настоящей работе оценена токсичность каждого этапа программного лечения. Оказалось, что при проведении протокола I наиболее часто у детей встречалась гематологическая, метаболическая токсичность и диспепсический синдром. Так, лейкопения 3 и 4 степени была диагностирована у  $53,6\%$  и  $23,2\%$  детей; нейтропения 3 и 4 степени — у  $24,6\%$  и  $27,5\%$ . Анемия и тромбоцитопения на протоколе I были 2 степени ( $27,5\%$  и  $40,6\%$ ) и 3 степени ( $68,1\%$  и  $30,4\%$ ). Диспепсический синдром, отмеченный у  $100\%$  больных, был 1-3 степени. Метаболическая токсичность 1-3 степени встречалась у  $28,6\%$  детей и была представлена электролитным дисбалансом. Инфекционные осложнения отмечены в  $70,6\%$  случаев. Достоверно чаще ( $p=0,02$ ) проявления токсичности встречались среди пациентов группы высокого риска. Токсические эффекты со стороны нервной, выделительной, сердечно-сосудистой, свертывающей систем были 1-2 степени у  $1,7$ - $24,4\%$ .

При проведении протокола M, основу которого составляет высокодозный метотрексат, основными проявлениями токсичности были: нефро-, гепатотоксичность и стоматит. Тяжелая нефротоксичность 3-4 степени, требующая проведения гемодиализа/гемодиализации, описанная в литературе, при терапии высокодозным метотрексатом, в нашем исследовании не была отмечена, что было обусловлено проведением лекарственного мониторинга и своевременным назначением фолината кальция в адекватных дозах. Тем не менее, нефротоксичность 1-2 степени встречалась до  $63,2\%$ , достоверно чаще при Т-ОЛЛ ( $p=0,04$ ). Гепатотоксичность 4 степени отмечалась лишь у  $10,5\%$  детей, но функциональные нарушения печени, соответствующие 1-2 степени токсичности

достигали 68,4% (чаще при Т-ОЛЛ,  $p=0,03$ ). Как и при проведении протокола I, у всех больных был отмечен диспепсический синдром. Стоматит 1 степени чаще встречался при В-ОЛЛ (85%), тогда как более выраженные проявления стоматита (2-4 степени) осложняли лечение Т-ОЛЛ (63,2%). Гематологическая токсичность отмечена у всех (100%) больных и была представлена лейкопенией 2 и 3 степени (42,8% и 36,7%) и нейтропенией 2 и 3 степени (34,7% и 36,7%). Тромбоцитопения была 1 и 2 степени (34,7% и 28,7%). Четвертая степень гематологической токсичности была отмечена менее чем в 15% случаях. Проявления токсичности при проведении протокола М не зависели от прогностической группы риска, но находились в прямой корреляционной зависимости от дозы метотрексата (2 или 5 г/м<sup>2</sup>).

Пациенты группы высокого риска требуют проведения более интенсивного лечения — «блоковой» программы терапии, проявления токсичности при которой были значимо более выраженными. Так, гематологическая токсичность (лейко- и нейтропения) 4 степени отмечалась у всех 100% больных. Анемия была, как правило, 3 степени (72,7%), а тромбоцитопения — 3 (63,6%) и 4 степени (36,4%). Проявления инфекционной токсичности также отмечались у всех больных группы высокого риска при проведении терапии по блоковой программе. Подавляющее большинство (75%) инфекционных осложнений (сепсис, пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью 2-3 степени, инфекции мягких тканей, фебрильная нейтропения) требовало назначения антибактериальных препаратов 2-3 линии и противогрибковых средств. Еще одним частым осложнением при проведении интенсивной полихимиотерапии по «блоковой» программе был диспепсический синдром 3 степени (65%) и 4 — (25%). Гепато-, нефро-, нейро-, метаболическая, кардиотоксичность, а также нарушения свертывающей системы крови были выражены умеренно (1-2 степени) у 10-65% больных и были клинически не значимыми.

Протокол II является неотъемлемой частью программы ALL IC-BFM 2002. Частота токсических проявлений при его проведении оказалась достаточно высокой. Так, гематологическая токсичность, представленная лейкопенией

3 степени отмечалась у 55,2% детей, 4 степени — 35,9%. Анемия 3 степени осложнила лечение в 71,6% случаях. Тромбоцитопения была менее выраженной (2 степень) — в 58,2%. Нефро-, нейро- и гепатотоксичность были незначительными (1-2 степени) у менее чем 25% детей. Токсические эффекты со стороны сердечно-сосудистой и свертывающей систем крови (1-2 степени) отмечались менее чем у 15% больных. Инфекционные осложнения были 1-3 степени. Степень выраженности токсических явлений, отмеченных на протоколе II, не зависела от прогностической группы риска больных

Поддерживающая терапия при проведении протокола ALL IC-BFM 2002 предполагает прием 6-MP и метотрексата, что сопровождалось гепатотоксичностью (1-3 степени) — до 34,4% и снижением показателей периферической крови. Так, если анемия и тромбоцитопения были 1-2 степени у 90,6% больных, то лейко- и нейтропения были более выраженными (3-4 степени) и встречались у 53,1% пациентов.

Проведенный анализ токсичности в различных группах риска показал, что протокол ALL IC-BFM 2002 требует активной сопроводительной терапии, включающей использование антибактериальных, противогрибковых, гемокомпонентных и заместительных препаратов. Рекомендованные протоколом подходы сопроводительной терапии, направленной на коррекцию и предотвращение токсических эффектов лечения, позволили минимизировать побочные эффекты проводимого лечения. Смертности, обусловленной токсичностью терапии, в нашем исследовании не было. Индукционная летальность, обусловленная изначально тяжелым состоянием пациентов и/или присоединением инфекционных осложнений при проведении протокола I, составила 3,1%, что соответствует общемировым данным.

Следовательно, протокол лечения ОЛЛ у детей ALL IC-BFM 2002 является эффективным, позволяющим получить высокую частоту полных ремиссий, длительные показатели БСВ и выздоровление у подавляющего большинства пациентов. Лежащий в основе протокола риск-адаптированный подход направлен на снижение интенсивности терапии в группе стандартного риска и проведение

интенсивной полихимиотерапии у больных группы высокого риска. Токсичность терапии при проведении программы ALL IC-BFM 2002 является приемлемой и при соблюдении рекомендаций протокола не влияет на конечные результаты терапии. Расширение данных о молекулярно-биологической природе ОЛЛ, дальнейшее изучение иммунологических особенностей лейкозогенеза позволит дополнить существующие критерии групп риска, оптимизировать терапевтические подходы с учетом результатов изучения минимальной остаточной болезни, роли и места таргетных препаратов в лечении ОЛЛ у детей.

## ВЫВОДЫ

1. Протокол лечения ОЛЛ у детей ALL IC-BFM 2002 является высокоэффективным: показатели 10-летней ОВ составляют  $90,4 \pm 2,6\%$ , БСВ —  $82,5 \pm 3,4\%$ , а БРВ —  $87,3 \pm 3,1\%$ .

2. Основными факторами прогноза при терапии ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2002 являются: «ответ» на преднизолон на 8 день лечения (БСВ  $88,8 \pm 3,1\%$ ) и М1 ответ по костному мозгу на 15 и 33 день терапии (БСВ  $90,1 \pm 3,1\%$  и  $85 \pm 3,3\%$ , соответственно).

3. Наиболее высокие показатели БСВ получены в группе больных из группы стандартного риска —  $90,9 \pm 4,3\%$  (медиана наблюдения  $133,8 \pm 5,7$  мес), среднего —  $86,7 \pm 4,4\%$  (медиана наблюдения  $132,4 \pm 6,1$  мес), тогда как для пациентов группы высокого риска БСВ оказалась  $54,5 \pm 11,9\%$  (медиана наблюдения  $92,8 \pm 12,9$  мес.).

4. На этапе индукции ремиссии протокола ALL IC-BFM 2002 наиболее частыми вариантами токсичности стали: гематологическая (3-4 степени) —  $53,6\%$  и  $23,2\%$ , соответственно, метаболическая (1-3 степени) — у  $28,6\%$  и инфекционная —  $70,6\%$ . Достоверно чаще ( $p=0,02$ ) проявления токсичности встречались среди пациентов группы высокого риска.

5. Применение высокодозного метотрексата  $2-5 \text{ г/м}^2$  в протоколах mM и MM не сопровождается высокой частотой тяжелых токсических явлений при проведении адекватной сопроводительной терапии. Так, 4 степень гепатотоксичность отмечена у  $10,5\%$  детей, гематологическая токсичность — менее чем в  $15\%$ . Стоматит (2-4 степени) осложнял лечение Т-ОЛЛ ( $63,2\%$ ) и В-ОЛЛ ( $15\%$ ),  $p=0,02$ . Лейкопения 2/3 степени ( $42,8\%$  и  $36,7\%$ ) и нейтропения 2/3 степени ( $34,7\%$  и  $36,7\%$ ) встречались с одинаковой частотой.

6. Проведение «блоковой» терапии сопровождается лейко- и нейтропенией 4 степени у всех  $100\%$  больных, равно как и эпизодами фебрильной нейтропении. Подавляющее большинство ( $75\%$ ) инфекционных осложнений требовало

назначения антибактериальных препаратов 2-3 линии и противогрибковых средств.

7. Основными проявлениями токсичности при проведении поддерживающей терапии протокола ALL IC-BFM 2002 были: гепатотоксичность (1-3 степени) — до 34,4% и гематологическая токсичность. Анемия и тромбоцитопения 1-2 степени у 90,6% больных. Лейко- и нейтропения были более выраженными (3-4 степени) — у 53,1% пациентов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Протокол лечения ОЛЛ у детей ALL IC-BFM 2002 благодаря своей эффективности может быть рекомендован для использования в детских онкогематологических отделениях.

2. Обязательным условием использования протокола ALL IC-BFM 2002 является возможность проведения точной иммунологической диагностики ОЛЛ, поскольку дифференцированные подходы терапевтического протокола учитывают иммунологическую природу ОЛЛ.

3. Сопроводительная терапия, включающая использование гемотрансфузионных сред, антибактериальных и противогрибковых препаратов вносит не менее существенный вклад в успешное лечение больных, чем интенсивная полихимиотерапия.

4. Динамический мониторинг эффективности проводимого лечения (на 8, 15 и 33 дни терапии), наряду с инициальными прогностическими характеристиками ОЛЛ должны учитываться при стратификации больных на группы риска и выбор соответствующего режима лечения.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- 6-МП — 6-меркаптопурин
- АЛТ — Аланинаминотрансфераза
- АСТ — Аспартатаминотрансфераза
- БРВ — Безрецидивная выживаемость
- БСВ — Бессобытийная выживаемость
- ЛТ — Лучевая терапия
- МОБ — Минимальная остаточная болезнь
- МРТ — Магнитно-резонансная томография
- ОВ — Общая выживаемость
- ОЛЛ — Острый лимфобластный лейкоз
- ПР — Полная ремиссия
- ПХТ — Полихимиотерапия
- РКТ — Рентгеновская компьютерная томография
- РОД — Разовая очаговая доза
- СОД — Суммарная очаговая доза
- УЗИ — Ультразвуковое исследование
- ЦНС — Центральная нервная система
- ВФМ — Berlin-Frankfurt-Munster
- NCI — National Cancer Institute (США)
- ФАВ (ФАБ) классификация — Франко-Американо-Британская классификация
- FISH — Fluorescent in situ hybridization (флуоресцентная гибридизация in situ)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель, Е.М. Злокачественные новообразования у детей. Статистика / Е.М. Аксель // Онкопедиатрия. — 2015. — Т. 2, № 2. — С. 154-157.
2. Алексеев, Н.А. Гематология и иммунология детского возраста / Н.А. Алексеев. — С.-Пб.: Гиппократ, 2009. — 1039 с.
3. Барышников, А.Ю. Иммунологический фенотип лейкозной клетки / А.Ю. Барышников, З.Г. Кадагидзе, Л.А. Махонова, Н.Н. Тупицын. — М.: Медицина, 1989. — 240 с.
4. Бегуненко (Маякова), С.А. Некоторые методы иммунотерапии острого лейкоза у детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 758 / Бегуненко (Маякова) Светлана Александровна. — М., 1969. — 15 с.
5. Булычева, Т.И. Состояние иммунитета и принципы иммунотерапии больных острыми лейкозами: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.29 / Булычева Татьяна Ивановна. — М., 1979. — 31 с.
6. Детская онкология. Национальное руководство / под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. — М.: Изд. группа РОНЦ, 2012. — 681 с.
7. Лейкозы у детей / под ред. Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. — М.: Практическая медицина, 2009. — 381 с.
8. Ленская, Р.В. Цитологические критерии диагноза и прогноза острого лейкоза у детей: автореф. дисс. ... д-ра биол. наук: 14.00.29 / Ленская Римма Васильевна. — М., 1983. — 48 с.
9. Луговская, С.А. Гематологический атлас / С.А. Луговская, М.Е. Почтарь. — М.: Триада, 2011. — 368 с.
10. Маковлева, О.А. Цитогенетика: методические указания к лабораторным работам / О.А. Маковлева. — БГТИ (филиал) ГОУ ОГУ. — 2013. — 110 с.

11. Махонова, Л.А. Материалы к клинике и лечению (химиотерапия и иммунотерапия) острого лейкоза у детей: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / Махонова Лидия Алексеевна. — М., 1973. — 31 с.
12. Маякова, С.А. Лечение и прогноз острого лимфобластного лейкоза у детей: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Маякова Светлана Александровна. — М., 1986. — 44 с.
13. Пыков, М.И. Детская ультразвуковая диагностика / М.И. Пыков, К.В. Ватолин. — М.: Видар-М, 2001. — 680 с.
14. Румянцев, А.Г. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, Е.В. Самочатова. — М.: Медпрактика, 2006. — 503 с.
15. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / под ред. Е.А. Кост. — Изд. 2-е, испр. и дополн. — М.: Медицина, 1975. — 382 с.
16. Aguilar-Hernández, M. Leading causes of death during the induction therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia / M. Aguilar-Hernández, G. Fernández-Castillo, N.N. Núñez-Villegas et al. // *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* — 2017. — Vol. 55, N 3. — P. 286-291.
17. An, Q. Current views of common pediatric cancers — an update / Q. An, C.H. Fan, S.M. Xu // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2017. — Vol. 21, Suppl. 4. — P. 20-24.
18. An, Q. Recent perspectives of pediatric leukemia — an update / Q. An, C.H. Fan, S.M. Xu // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2017. — Vol. 21, Suppl. 4. — P. 31-36.
19. Arico, M. Improved outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia defined by prednisone-poor response treated with double Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II / M. Arico, M.G. Valsecchi, V. Conter et al. // *Blood.* — 2002. — Vol. 100, N 2. — P. 420-426.
20. Aricò, M. Long-term results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the

framework of Berlin-Frankfurt-Muenster based chemotherapy / M. Aricò, M.G. Valsecchi, C. Rizzari et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26, N 2. — P. 283-289.

21. Aur, R.G. Central nervous system therapy and combination chemotherapy of Childhood lymphocytic leukemia / R.G. Aur, J. Simone, H.O. Hustu et al. // *Blood.* — 1971. — Vol. 37, N 3. — P. 272-281.

22. Bennett, J.M. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group / J.M. Bennett, D. Catovsky, M.T. Daniel et al. // *Br. J. Haematol.* — 1976. — Vol. 33, N 4. — P. 451-458.

23. Bernt, K.M. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia / K.M. Bernt, S.P. Hunger // *Front. Oncol.* — 2014. — Vol. 4, Suppl. 54. — P. 1-21.

24. Bleckmann, K. Advances in therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia of childhood and adolescence / K. Bleckmann, M. Schrappe // *Br. J. Haematol.* — 2016. — Vol. 172, N 6. — P. 855-869.

25. Bortolozzi, R. Ribociclib, a Cdk4/Cdk6 kinase inhibitor, enhances glucocorticoid sensitivity in B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) / R. Bortolozzi, E. Mattiuzzo, L. Trentin // *Biochem. Pharmacol.* — 2018. — Vol. 153. — P. 230-241.

26. Bostrom, B.C. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group / B.C. Bostrom, M.R. Sensel, H.N. Sather et al. // *Blood.* — 2003. — Vol. 101, N 10. — P. 3809-3817.

27. Burchenal, J.H. Therapy of acute leukemia / J.H. Burchenal // *Dia Med.* — 1952. — Vol. 24, Suppl. 72. — P. 1883-1884.

28. Caspersson, T. Differential binding of alkylating fluorochromes in human chromosomes / T. Caspersson, L. Zech, C. Johansson et al. // *Exp. Cell Press.* — 1970. — Vol. 60, N 3. — P. 315-319.

29. Ceppi, F. Supportive medical care for children with acute lymphoblastic leukemia in low- and middle-income countries / F. Ceppi, F. Antillon, C. Pacheco et al. // *Expert Rev. Hematol.* — 2015. — Vol. 8, N 5. — P. 613-626.

30. Childhood ALL Collaborative Group. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children // *Lancet*. — 1999. — Vol. 347. — P. 1783—1788.
31. Clarke, M. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: childhood collaborative group overview of 43 randomized trials / M. Clarke, P. Gaynon, J. Hann et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1798-1809.
32. Conter, V. 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 / V. Conter, M. Aricò, G. Basso et al. // *Leukemia*. — 2010. — Vol. 24, N 2. — P. 255-264.
33. Conter, V. Intensive BFM chemotherapy for childhood ALL: interim analysis of the AIEOP-ALL 91 study. Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica / V. Conter, M. Aricò, M.G. Valsecchi et al. // *Haematologica*. — 1998. — Vol. 83, N 9. — P. 791-799.
34. Dahl, J. Inotuzumab ozogamicin in the treatment of acute lymphoblastic leukemia / J. Dahl, K. Marx, E. Jabbour // *Expert. Rev. Hematol.* — 2016. — Vol. 9, N 4. — P. 329-334.
35. Davey, F.R. Prognostic significance of the revised French-American-British classification for acute lymphocytic leukaemia / F.R. Davey, A. Castella, K. Lauenstein et al. // *Clin. Lab. Haematol.* — 1983. — Vol. 5, N 4. — P. 343-351.
36. Dervieux, T. Effect of methotrexate polyglutamates on thioguanine nucleotide concentrations during continuation therapy of acute lymphoblastic leukemia with mercaptopurine / T. Dervieux, M.L. Hancock, W.E. Evans et al. // *Leukemia*. — 2002. — Vol. 16. — P. 209-212.
37. Eckhof-Donovan, S. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukaemia treated with the COALL-protocol / S. Eckhof-Donovan, D. Schwamborn, D. Korholz et al. // *Klin. Padiatr.* — 1994. — Vol. 206, N 4. — P. 327-330.
38. Erb, N. Pharmacokinetics and metabolism of thiopurines in children with acute lymphoblastic leukemia receiving 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine / N.

Erb, D. Harms, G.E. Janka-Schaub // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 42. — P. 266-272.

39. Escherich, G. Daunorubicin-induced cell kill with 1-hour versus 24-hour infusions a randomized comparison in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia / G. Escherich, U. Gobel, N. Jorch et al. // *Klin. Padiatr.* — 2007. — Vol. 219. — P. 134-138.

40. Escherich, G. Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukaemia (COALL): long-term results of trials 82,85,89,92 and 97 / G. Escherich, M.A. Horstmann, M. Zimmermann et al. // *Leukemia.* — 2010. — Vol. 24, N 2. — P. 298-308.

41. Flohr, T. International BFM Study Group (I-BFM-SG). Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia / T. Flohr, A. Schrauder, G. Cazzaniga et al. // *Leukemia.* — 2008. — Vol. 22. — P. 771—782.

42. Frei, E. The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia / E. Frei, M. Karon, R.H. Levin et al. // *Blood.* — 1965. — Vol. 26. — P. 642-656.

43. Fronkova, E. Minimal residual disease (MRD) analysis in the non-MRD-based ALL IC-BFM 2002 protocol for childhood ALL: is it possible to avoid MRD testing? / E. Fronkova, E. Mejstrikova, S. Avigad et al. // *Leukemia.* — 2008. — Vol. 22, N 5. — P. 989-997.

44. Fujisawa, S. Phase II study of imatinib-based chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia / S. Fujisawa, S. Mizuta, H. Akiyama et al. // *Am. J. Hematol.* — 2017. — Vol. 92, N 4. — P. 367-374.

45. Gaynon, P.S. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995 / P.S. Gaynon, M.E. Trigg, N.A. Heerema et al. // *Leukemia.* — 2000. — Vol. 14, N 12. — P. 2223-2233.

46. Giverhaug, T. Increased concentrations of methylated 6-mercaptopurine metabolites and 6-thioguanine nucleotides in human leukemic cells in vitro by methotrexate / T. Giverhaug, T. Loennechen, J. Aarbakke // *Biochem. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 55. — P. 1641-1646.
47. Gobrecht, O. Effect of dose intensity and therapy-included leukocytopenia in childhood. Results in 213 patients of the COALL-85 study / O. Gobrecht, U. Gobel, U. Graubner et al. // *Klin. Padiatr.* — 1992. — Vol. 204, N 4. — P. 230-235.
48. Goldie, J.H. Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy / J.H. Goldie, A.J. Coldman, G.A. Gudauskas // *Cancer Treat. Rep.* — 1982. — Vol. 66. — P. 439-449.
49. Harms, D.O. Thioguanine offers no advantage over mercaptopurine in maintenance treatment of childhood ALL: results of the randomized trial COALL-92 / D.O. Harms, U. Göbel, H.J. Spaar et al. // *Blood.* — 2003. — Vol. 102, N 8. — P. 2736-2740.
50. Harms, D.O. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92 / D.O. Harms, G.E. Janka-Schaub // *Leukemia.* — 2000. — Vol. 14, N 12. — P. 2234-2239.
51. Hertzberg, L. Down syndrome acute lymphoblastic leukemia, a highly heterogeneous disease in which aberrant expression of CRLF2 is associated with mutated JAK2: a report from the International BFM Study Group / L. Hertzberg, E. Vendramini, I. Ganmore et al. // *Blood.* — 2010. — Vol. 115, N 5. — P. 1006-1017.
52. Hough, R. Crisis management in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: putting right what can go wrong (emergency complications of disease and treatment) / R. Hough, A. Vora // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* — 2017. — Vol. 1. — P. 251-258.
53. Igarashi, S. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol / S. Igarashi, A. Manabe, A. Ohara et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, Suppl. 27. — P. 6489-6498.

54. Inaba, H. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia / H. Inaba, D. Pei, J. Wolf et al. // *Ann. Oncol.* — 2017. — Vol. 28, N 2. — P. 386-392.

55. Janka, G. Thioguanine offers no advantage over mercaptopurine in maintenance therapy of childhood ALL / G. Janka, D. Harms, G. Escherich et al. // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1999. — Vol. 33. — P. 217.

56. Janka, G.E. Acute lymphoblastic leukemia in childhood: the COALL studies / G.E. Janka, K. Winkler, H. Jürgens et al. // *Klin. Padiatr.* — 1986. — Vol. 198, N 3. — P. 171-177.

57. Janka-Shaub, G. for the Coall Study Group. Randomized comparison of rational chemotherapy in high-risk acute lymphoblastic leukaemia of childhood — follow up after 9 years / G. Janka-Shaub, D. Harms, U. Goebel et al. // *Eur. J. Pediatr.* — 1996. — Vol. 55. — P. 640-648.

58. Janka-Shaub, G.E. Initial response to therapy as an important prognostic factor in acute lymphoblastic leukaemia in childhood Coall Study Group / G.E. Janka-Shaub, B.U. Kortum, K. Winkler et al. // *Klin. Padiatr.* — 1991. — Vol. 203, N 4. — P. 231-235.

59. Kamps, WA. Long-term follow-up of Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG) protocols for children with acute lymphoblastic leukemia, 1984-1991 / W.A. Kamps, A.J. Veerman, E.R. van Wering et al. // *Leukemia.* — 2000. — Vol. 14, N 12. — P. 2240-2246.

60. Kato, M. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia / M. Kato, A. Manabe // *Pediatr. Int.* — 2018. — Vol. 60, N 1. — P. 4-12.

61. Kolenova, A. Minimal residual disease detection using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the non-MRD-based ALL IC-BFM 2002 protocol for childhood ALL: Slovak experience / A. Kolenova, I. Hikkel, D. Ilencikova et al. // *Neoplasma.* — 2010. — Vol. 57, N 6. — P. 552-561.

62. Lee, P. The biology, pathogenesis and clinical aspects of acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome / P. Lee, R. Bhansali, S. Izraeli et al. // *Leukemia*. — 2016. — Vol. 30, N 9. — P. 1816-1823.
63. Lee, J.W. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia / J.W. Lee, B. Cho // *Korean J. Pediatr.* — 2017. — Vol. 60, N 5. — P. 129-137.
64. Lee, J.W. Treatment of children with acute lymphoblastic leukemia with risk group based intensification and omission of cranial irradiation: A Korean study of 295 patients / J.W. Lee, S.K. Kim, P.S. Jang et al. // *Pediatr. Blood Cancer*. — 2016. — Vol. 63, N 11. — P. 1966-1973.
65. Lex, C. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoma—a rationale for tailored supportive care / C. Lex, D. Körholz, B. Kohlmüller et al. // *Support Care Cancer*. — 2001. — Vol. 9, N 7. — P. 514-521.
66. Lonsdale, D. Interrupted vs. continued maintenance therapy in childhood acute leukemia / D. Lonsdale, E.A. Gehan, D.J. Fernbach et al. // *Cancer*. — 1975. — Vol. 36. — P. 341—352.
67. Maloney, K.W. Long-term results of treatment studies for childhood acute lymphoblastic leukemia: Pediatric Oncology Group studies from 1986-1994 / K.W. Maloney, J.J. Shuster, S. Murphy et al. // *Leukemia*. — 2000. — Vol. 14, N 12. — P. 2276-2285.
68. McLeod, H.L. Thiopurine methyltransferase activity in American white subjects and black subjects / H.L. McLeod, J.S. Lin, E.P. Scott et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1994. — Vol. 55. — P. 15.
69. Mei, S. Comparison of 6-mercaptopurine with 6-thioguanine for the analysis of thiopurine S-methyltransferase activity in human erythrocyte by LC-MS/MS / S. Mei, X. Li, X. Gong et al. // *Biomed. Chromatogr.* — 2017. — Vol. 31, N 9. — P. 49-56.
70. Modkharkar, S. Applicability of 2008 World Health Organization classification system of hematolymphoid neoplasms: Learning experiences / S.

Modkharkar, P. Navale, P.K. Amare et al. // *Indian J. Pathol. Microbiol.* — 2018. — Vol. 61, N 1. — P. 58-65.

71. Nordlund, J. Epigenetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia / J. Nordlund, A.C. Syvänen // *Semin. Cancer Biol.* — 2017. — Vol. 17. — P. 30091-30093.

72. Pearson, O.H. Use of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone in lymphomas and leukemias / O.H. Pearson, L.P. Eliel // *J. Am. Med. Assoc.* — 1950. — Vol. 144, Suppl. 16. — P. 1349-1353.

73. Pinkel, D. Five year follow-up of “total therapy” of childhood lymphocytic leukemia / D. Pinkel // *JAMA.* — 1971. — Vol. 216, N 4. — P. 648-652.

74. Pinkel, D. Prevention and treatment of meningeal leukemia in children / D. Pinkel, S. Woo // *Blood.* — 1994. — Vol. 84. — P. 355-366.

75. Reiter, A. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86 / A. Reiter, M. Schrappe, W.D. Ludwig et al. // *Blood.* — 1994. — Vol. 84, N 9. — P. 3122-3133.

76. Relling, M.V. Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia / M.V. Relling, M.L. Hancock, J.M. Boyett et al. // *Blood.* — 1999. Vol. 93, N 9. — P. 2817-2823.

77. Relling, M.V. High incidence of secondary brain tumors after radiotherapy and antimetabolites / M.V. Relling, J.E. Rubnitz, G.K. Rivera et al. // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354. — P. 34-39.

78. Riehm, H. The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study, 1970-1976 / H. Riehm, H. Gadner, G. Henze et al. // *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1980. — N 2. — P. 299-306.

79. Riehm, H. The west-berlin therapy study of acute lymphoblastic leukemia in childhood-report after 6 years (author's transl) / H. Riehm, H. Gadner, K. Welte // *Klin Padiatr.* — 1977. — Vol. 189, N 8. — P. 89-102.

80. Riehm, H. Corticosteroid-dependent reduction of leukemic count in blood as a prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia in childhood (therapy study

ALL-BFM 83) / H. Riehm, A. Reiter, M. Schrappe et al. // *Klin. Padiatr.* — 1987. — Vol. 199. — P. 151-160.

81. Rivard, G.E. Circadian time-dependent response of childhood lymphoblastic leukemia to chemotherapy: a long-term follow-up study of survival / G.E. Rivard, C. Infante-Rivard, M.F. Dresse et al. // *Chronobiol. Int.* — 1993. — Vol. 10. — P. 201-204.

82. Rivera, G. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy / G. Rivera, S. Raimondi, M. Hancock et al. // *The Lancet.* — 1991. — Vol. 337, Suppl. 8733. — P. 61-66.

83. Ruan, Y.S. Outcome of childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with the ALL-BFM 95 protocol / Y.S. Ruan, X.D. Wu, X.Q. Feng et al. // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* — 2015. — Vol. 17, N 4. — P. 327-331.

84. Sakura, T. High-dose methotrexate therapy significantly improved survival of adult acute lymphoblastic leukemia: a phase III study by JALSG / T. Sakura, F. Hayakawa, I. Sugiura et al. // *Leukemia.* — 2018. — Vol. 32, N 3. — P. 626-632.

85. Schmiegelow, K. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia / K. Schmiegelow, E. Forestier, M. Hellebostad et al. // *Leukemia.* — 2010. — Vol. 24, N2. — P. 345-354.

86. Schorin, M.A. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01 / M.A. Schorin, S. Blattner, R.D. Gelber et al. // *J. Clin. Oncol.* 1994. — Vol. 12, N 4. — P. 740-747.

87. Schrappe, M. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group / M. Schrappe, A. Reiter, W.D. Ludwig et al. // *Blood.* — 2000. — Vol. 95, N 11. — P. 3310-3322.

88. Schrappe, M. Concept and interim result of the ALL-BFM 90 therapy study in treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: the

significance of initial therapy response in blood and bone marrow / M. Schrappe, A. Reiter, S. Sauter et al. // *Klin. Padiatr.* — 1994. — Vol. 206, N 4. — P. 208-221.

89. Schrappe, M. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Münster / M. Schrappe, A.Reiter, M .Zimmermann et al. // *Leukemia.* — 2000. — Vol. 14, N 12. — P. 2205-2222.

90. Schultz, K.R. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031 / K.R. Schultz, A. Carroll, N.A. Heerema et al. // *Leukemia.* — 2014. — Vol. 28, N 7. — P. 1467-1471.

91. Shimizu, T. Common toxicity criteria: version 2.0, an improved reference for grading the adverse reaction of cancer treatment / T. Shimizu, N. Saijo // *Nihon Rinsho.* — 2003. — Vol. 61, N 6. — P. 937-942.

92. Short, N.J. Should treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia be intensive? Intensive treatment is the best treatment for these patients / N.J. Short, E. Jabbour // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* — 2016. — Vol. 14, N 11. — P. 892-894.

93. Siegel, D.A. Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia — United States, 2001-2014 / D.A. Siegel, S.J. Henley, J. Li et al. // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* — 2017. — Vol. 66, Suppl. 36. — P. 950-954.

94. Starý, J. Recent advances in the management of pediatric acute lymphoblastic leukemia / J. Starý, O. Hrušák // *F1000Res.* — 2016. — Vol. 5. — P. 2635.

95. Sullivan, M.P. Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study / M.P. Sullivan, T. Chen, P.G. Dymont et al. // *Blood.* — 1982. — Vol. 60, N 4. — P. 948-958.

96. Takahashi, H. Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L04-16 / H.

Takahashi, R. Kajiwara, M. Kato et al. // *Int. J. Hematol.* — 2018. — Vol. 108, N 1. — P. 2440-2444.

97. Toft, N. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia / N. Toft, H. Birgens, J. Abrahamsson et al. // *Leukemia.* — 2018. — Vol. 32, N 3. — P. 606-615.

98. Topp, M.S. Blinatumomab retreatment after relapse in patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia / M.S. Topp, M. Stelljes, G. Zugmaier et al. // *Leukemia.* — 2018. — Vol. 32, N 2. — P. 562-565.

99. Tubergen, D.G. Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy: a Childrens Cancer Group report / D.G. Tubergen, G.S. Gilchrist, R.T. O'Brien et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 11, N 3. — P. 520-526.

100. Veerman, A.J. Peanut agglutinin, a marker for T-cell acute lymphoblastic leukemia with a good prognosis / A.J. Veerman, P.H. Hogeman, D.R. Huisman et al. // *Cancer Res.* — 1985. — Vol. 45, N 4. — P. 1890-1893.

101. Volejnikova, J. 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 / J. Volejnikova, M. Jarosova, D. Pospisilova et al. // *Neoplasma.* — 2016. — Vol. 63, N 3. — P. 456-461.

102. Volejnikova, J. Minimal residual disease in peripheral blood at day 15 identifies a subgroup of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with superior prognosis / J. Volejnikova, E. Mejstrikova, T. Valova et al. // *Haematologica.* — 2011. — Vol. 96, N 12. — P. 1815-1821.

103. Yang, K.B. Impact of intensified maintenance therapy on the prognosis of children and adolescents with advanced lymphoblastic lymphoma / K.B. Yang, X.F. Sun, Z.Z. Zhen et al. // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* — 2017. — Vol. 38, N 9. — P. 778-783.

104. Yeoh, A.E. Minimal residual disease-guided treatment deintensification for children with acute lymphoblastic leukemia: results from the Malaysia-Singapore acute

lymphoblastic leukemia 2003 study / A.E. Yeoh, H. Ariffin, E.L. Chai et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 30, Suppl. 19. — P. 2384-2392.

105. Yeoh, A. Treatment delay and the risk of relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia / A. Yeoh, A. Collins, K. Fox et al. // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2017. — Vol. 34, N 1. — P. 38-42.

106. Zawitkowska, J. Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with down syndrome-Polish pediatric leukemia and lymphoma study group report / J. Zawitkowska, T. Odój, K. Drabko et al. // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2017. — Vol. 34, N 4. — P. 199-205.

107. Zdráhalová, K. The prospects for children with acute lymphoblastic leukemia of being cured has increased in the Czech Republic in the 21st century to 90% — outcome of the ALL-IC BFM 2002 trial / K. Zdráhalová, J. Štěrbá, J. Domanský et al. // *Cas. Lek. Cesk.* — 2015. — Vol. 154, N 2. — P. 79-89.