

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

КОРКИНА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ ТЕРАПИИ
ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ ПО ПРОТОКОЛУ
ALL IC-BFM 2009**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Валиев Тимур Теймуразович

Москва - 2023 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ (Обзор литературы).....	12
1.1 Современные данные об этиологии острого лимфобластного лейкоза.....	13
1.2 Иммунологические и цитогенетические особенности острого лимфобластного лейкоза как риск-стратифицирующие факторы	16
1.3 История развития протоколов терапии острого лимфобластного лейкоза....	27
1.4 Роль минимальной остаточной болезни в выборе тактики терапии при остром лимфобластном лейкозе	30
1.5 Токсичность современных протоколов полихимиотерапии.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
2.1 Характеристика пациентов, материалов и методов обследования	38
2.2 Методы определения минимальной остаточной болезни.....	43
2.3 Стратификация пациентов по группам риска развития рецидива и программа лечения.....	44
2.4 Критерии оценки эффективности терапии.....	57
2.5 Анализ токсичности программной полихимиотерапии	59
2.6 Статистический анализ	59
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПО ПРОТОКОЛУ ALL IC-BFM 2009.....	60
ГЛАВА 4. ТОКСИЧНОСТЬ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ ПО ПРОТОКОЛУ ALL IC-BFM 2009.....	91
4.1 Токсичность протокола I	91
4.2 Токсичность протокола M/mM	98
4.3 Токсичность «блоковой» полихимиотерапии	104
4.4 Токсичность протокола II.....	109

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	120
ВЫВОДЫ	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	131
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	134
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	143
ПРИЛОЖЕНИЕ А	143
Таблица А.1. Шкала токсичности CTCAE version 5.0.....	143
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	149
Таблица Б.1. Результаты анализа лабораторных, инструментальных и клинических критериев токсичности протокола I ALL IC-BFM 2009 по шкале CTCTAE version 5.0.....	149
Таблица Б.2. Результаты анализа лабораторных, инструментальных и клинических критериев токсичности протокола M/mM ALL IC-BFM 2009 по шкале CTCAE v. 5.0.....	153
Таблица Б.3. Результаты анализа лабораторных, инструментальных и клинических критериев токсичности 6 «блоков» ПХТ ALL IC-BFM 2009 для высокого риска по шкале CTCAE 5.0.....	157
Таблица Б.4. Результаты анализа лабораторных, инструментальных и клинических критериев токсичности протокола II ALL IC-BFM 2009 по шкале CTCAE v. 5.0	161

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является самым распространенным злокачественным новообразованием у детей, пик заболеваемости приходится на возраст от 1 до 4 лет. Несмотря на то, что современные исследования позволяют с уверенностью говорить о сопряженности некоторых генетических заболеваний и повышенного риска возникновения ОЛЛ в детском возрасте (например, синдром Дауна), причину данного заболевания у условно здоровых детей без наследственной/генетической предрасположенности или без воздействия токсических факторов окружающей среды не удается выявить [49].

Современные программы терапии приводят к становлению полной ремиссии более чем у 90% детей с первичным ОЛЛ [61]. Данный высокий уровень излечения достигнут благодаря тому, что с 1962 г. и по настоящее время во всем мире ведутся многоцентровые исследования (NOPHO, COG, POG, AIEOP, CCLG и др.), способствующие интенсификации химиолучевого лечения, улучшению результатов выживаемости и уменьшению как непосредственных, так и отдаленных побочных эффектов. В России с конца 80-х годов XX столетия начали активно внедряться в лечение немецкие протоколы BFM (Berlin-Frankfurt-Munster, Берлин-Франкфурт-Мюнстер) группы, которые используются по настоящее время в ряде крупных региональных и федеральных клиник РФ [17].

За последние десятилетия произошел значительный прогресс в понимании генетической и биологической основы ОЛЛ у детей, внедрены в практику новые методы оценки эффективности лечения, например, оценка минимальной остаточной болезни (МОБ). Основная клиническая цель мониторинга МОБ — определить ответ на лечение и риск рецидива ОЛЛ. Уровень МОБ также используется для изменения интенсивности и продолжительности терапии, которая может подразумевать как применение химиопрепаратов, так и таргетные

и клеточные подходы лечения. Методы обнаружения МОБ включают в себя определение иммунофенотипических маркеров опухолевой клетки с помощью проточной цитометрии, опухоль-ассоциированных генов посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) [45].

Степень разработанности проблемы

Проблеме повышения эффективности лечения острого лимфобластного лейкоза у детей посвящены труды многих зарубежных и отечественных авторов. В Российской Федерации основы современной детской онкогематологии были заложены профессорами Кисляк Н.С. (1952–2008), Махоновой Л.А. (1985–2011 гг.) и Маяковой С.А. (2006–2014 гг.) [17].

В настоящее время многоцентровое исследование группы ВFM по терапии ОЛЛ у детей на территории РФ ведется под руководством Валиева Т.Т., Шервашидзе М.А. с иностранными коллегами M. Schrappe, Y. Sterba, K. Csongor (с 2020 г.), а итоги предшествовавшего протокола ALL IC-BFM 2002 подведены Алескеровой Г.А. (2018 г.). Их работы в существенной мере способствовали изучению результатов риск-адаптированной терапии ОЛЛ согласно программам ВFM, роли минимальной остаточной болезни, улучшению результатов лечения.

Существенный вклад в разработку вопросов морфоцитохимической диагностики ОЛЛ внесла Плясунова С.А. (2006 г.). Изучению проблемы оценки определения МОБ посвящены работы Гальцевой И.В. (2013, 2015–2017, 2021 гг.), Попова А.М. (2018–2022 гг.), Тупицына Н.Н. (2018, 2021, 2022 гг.), M. Dworzak (2019, 2020, 2021 гг.). Их работы содержат фундаментальные основы иммунофенотипического определения уровня МОБ методом проточной цитометрии и ПЦР. Проблеме хромосомного анализа при ОЛЛ уделяли внимание Ольшанская Ю.В. (2006, 2016, 2019 гг.), Строганова А.М. (2010 г.), Флейшман Е.В. (1997, 2013, 2021 гг.).

В последнее время в РФ ведется другое многоцентровое исследование по лечению ОЛЛ у детей — МВ (Москва-Берлин) во главе с Румянцевым А.Г., Карачунским А.И., немецким коллегой Guenter Henze (2018г.). Отдельную ветвь данного протокольного лечения занимает иммунотерапия блинатумомабом, которая также ведется под руководством Карачунского А.И., Румянцевой Ю.В. Их работы в значительной мере способствовали изучению возможности проведения моноклональной антителной терапии при ОЛЛ в детском возрасте.

Несмотря на то что ежегодно появляются новые данные об этиологии, механизмах развития, патогенезе ОЛЛ, ведутся разработки новых лекарственных средств, достичь 100% выживаемости пациентов не представляется возможным. Тем не менее терапия, применяемая на основании протоколов ведущих исследовательских групп по всему миру, позволяет достичь впечатляющих значений излечиваемости.

В связи с тем, что основа всех протоколов — это данные предшествующего клинического и диагностического опыта, крайне важно оценивать эффективность текущих исследовательских программ: наличие тенденции к росту показателей выживаемости после перенесенного лечения, снижение токсичности, побочных эффектов (как в процессе терапии, так и отсроченных явлений).

На территории РФ с 2010 года и по настоящее время одним из применяемых программ лечения ОЛЛ у детей является протокол ALL IC-BFM 2009. Основываясь на стратификации пациентов по группам риска, инициальных данных ОЛЛ, морфологических, иммунологических и генетических исследований, результатов проведения риск-адаптированной терапии, а также МОБ, впервые предложенной в ALL IC-BFM 2009, можно считать данный протокол высокоэффективным, позволяющим добиться значимых показателей выживаемости у подавляющего числа пациентов.

К настоящему времени в РФ не проводилось изучение эффективности и токсичности лечения детей с ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2009, центральное место в котором занимает оценка МОБ в качестве важнейшего критерия ответа на

лечение и стратификации больных по группам риска развития рецидива. В связи с тем, что окончательные результаты анализа выживаемости детей с ОЛЛ по данным группы ВФМ не представлены, данные настоящего диссертационного исследования определяют важность полученных результатов для международных сообществ по изучению ОЛЛ у детей.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения детей с острым лимфобластным лейкозом за счет применения риск-адаптированного протокола ALL IC-BFM 2009.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность лечения детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2009, в том числе в зависимости от показателей морфоиммунологического ответа в контрольных точках, установленных протоколом.
2. Провести сравнительный анализ 5-летней общей, бессобытийной и безрецидивной выживаемости детей с острым лимфобластным лейкозом в различных группах риска, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009.
3. Оценить значение определения уровня минимальной остаточной болезни для стратификации пациентов и проведения риск-адаптированной терапии, а также вероятности возникновения рецидива.
4. Выявить и сравнить токсичность терапии в рамках протокола ALL IC-BFM 2009 по шкале СТСАЕ версии 5.0 в различных группах риска.

Научная новизна

В настоящей диссертационной работе на большом клиническом материале изучена роль оценки МОБ при ОЛЛ у детей, получающих лечение по протоколу

ALL IC-BFM 2009, а также проведен анализ прогностического влияния МОБ на эффективность терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009. Кроме того, определена эффективность протокольного лечения на основании анализа показателей многолетней общей, бессобытийной и безрецидивной выживаемости. Особое внимание в работе уделено комплексному анализу органной токсичности с учетом прогностической группы риска.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты диссертационной работы подтверждают высокую эффективность протокола ALL IC-BFM 2009 и возможность достижения значимых показателей выживаемости у детей с впервые диагностированным ОЛЛ, более полно характеризуют роль МОБ как стратифицирующего критерия. На основании оценки МОБ выделены группы больных, которым показана более ранняя интенсификация терапии, а также пациенты, которым возможна деэскалация полихимиотерапии (ПХТ). Доказана роль МОБ не только как ведущего фактора стратификации, но и прогностического критерия исхода заболевания. Полученные в ходе диссертационного исследования данные, в том числе о повышении эффективности терапии у больных с Т-ОЛЛ, обуславливают необходимость внедрения в практику врачей определение уровня МОБ для проведения оптимального риск-адаптированного лечения.

Комплексный анализ токсичности проведенной ПХТ позволяет практикующим врачам прогнозировать осложнения с учетом этапа протокола ALL IC-BFM 2009, прогностической группы риска и иммуноподварианта ОЛЛ. Использование современной сопроводительной терапии способствует уменьшению проявлений токсичности ПХТ, что приводит как к повышению качества жизни пациентов, так и снижению случаев тяжелой степени побочных эффектов и летальных исходов.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе проведен анализ клинических данных 136 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет с впервые установленным диагнозом острый лимфобластный лейкоз. Все пациенты проходили обследование и лечение по программе ALL IC-BFM 2009 в отделе детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 (заведующий отделением — д.м.н. Т.Т. Валиев) НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (директор — д.м.н., проф. С.Р. Варфоломеева) с 26.01.2010 г. по 01.12.2022 г. Результаты были проанализированы на основании данных о частоте полных ремиссий, показателей общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости, в том числе в зависимости от ответа на лечение на 8, 15 и 33-й дни. Токсичность протокола ALL IC-BFM 2009 оценивалась согласно критериям шкалы СТСАЕ 5.0.

В работе применен клинический, статистический, инструментальный, морфологический, цитохимический, иммунофенотипический, генетический методы исследования. Анализ произведен на основании ретро- и проспективной оценки пролеченных больных. Основа данной работы — база данных, сформированная согласно полученным результатам лечения пациентов детского возраста с 2010 года с детальным анализом индивидуальных признаков, значимых для результатов лечения по программе ALL IC-BFM 2009. Информация о катамнезе больных получена из организационно-методического отдела НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии и гематологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Обработка результатов проводилась в компьютерной программе IBM SPSS Statistic 20.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Достижение высоких показателей выживаемости у пациентов с острым лимфобластным лейкозом опосредовано как высокой эффективностью протокола ALL IC-BFM 2009, так и внедрением оценки минимальной остаточной болезни для проведения точной стратификации больных, выбора оптимальной риск-адаптированной терапии.

2. Токсичность лечения по протоколу ALL IC-BFM 2009 является приемлемой при проведении современных программ сопроводительной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

В диссертационной работе представлены результаты, основанные на тщательном анализе ретро- и проспективных данных с использованием современных методик сбора и обработки исходной информации корректного числа наблюдений (136 пациентов). Достоверность исследуемой базы данных подтверждается актом проверки первичного материала. Обработанный большой объем данных о детях с ОЛЛ, полученный при исследовании клинического материала на современном сертифицированном оборудовании, является достаточным для получения достоверных результатов. При статистическом анализе были использованы корректные современные методики обработки медицинской информации.

Предварительные результаты оценки выживаемости были доложены на II Мультицентральной встрече «Российской группы BFM» (11–12 ноября 2022 года). Также о прогностическом значении МОБ при ОЛЛ у детей на отдаленных этапах терапии было выступление на симпозиуме «Клиническая и трансляционная онкология» DNA-EVOLUTION (22–23 апреля 2022 года).

Полученные результаты выживаемости и токсичности протокола лечения ALL IC-BFM 2009 являются важной частью тематических лекционных курсов и

семинарских занятий для ординаторов, аспирантов, а также циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации на кафедре детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России.

ГЛАВА 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ (Обзор литературы)

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) — это гетерогенная группа злокачественных заболеваний системы кроветворения, возникающая в связи с клональными изменениями, которые приводят к бесконтрольной пролиферации незрелых лимфоидных предшественников — лимфобластов. Данная нозология является самым распространенным злокачественным новообразованием у детей. В развитых странах на его долю приходится 26,7% от общего числа онкологических заболеваний детского возраста, в Российской Федерации — 29,4%, что составляет $3,17 \pm 0,39$ случая на 100 тыс. детского населения в год [5, 10]. Для 85% ОЛЛ характерна В-линейная природа, для 15% — Т-линейная [41, 76]. Пик заболеваемости приходится на возраст от 1 до 4 лет. Несколько десятилетий назад данное заболевание считалось фактически смертельным, однако сейчас, благодаря современным программам лечения, отмечается рост показателей выживаемости с 10% ($11,1 \pm 3,2\%$ в 1962–1966 гг.) до 90% ($91,1 \pm 2,8\%$ в 2000–2007 гг.) [27, 58, 61]. Данный прогресс обусловлен эволюционными изменениями в стратегии лечения, оптимизации терапии и внедрением в клиническую практику новых лекарственных препаратов. К модификациям, приведшим к значительному росту показателей выживаемости среди детей, относятся стратификация пациентов по группам риска возникновения рецидива, разработка риск-адаптированного лечения, понимание биологических особенностей опухолевых клеток (цитогенетических и молекулярных), а также обобщение данных о традиционных факторах риска (возраст, наличие инициального гиперлейкоцитоза на момент постановки диагноза,

гепатоспленомегалия). Кардинальные изменения в оценке эффективности лечения и риска возникновения рецидива внесла возможность определения уровня (МОБ).

Несмотря на достижение значительных показателей выздоровления пациентов детского возраста с ОЛЛ, частота летальных исходов достигает 13%. К причинам как ранней, так и поздней смертности детей после постановки диагноза ОЛЛ относятся осложнения, связанные с токсичностью химиолучевого воздействия, рецидивы ОЛЛ, повышенный риск развития вторичных злокачественных новообразований (1–11% в зависимости от проведенного режима лечения, что в 15 раз выше, чем среди общей популяции детей) и смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы (в 7 раз выше), органов дыхания (в 2,6 раз выше) и др. Общая выживаемость (ОВ) пациентов, не получавших краниоспинальное облучение, значительно выше (96,1%), чем у прошедших данный этап терапии (87,3%) [44]. Однако смертность из-за ранних и поздних осложнений, связанных с лечением, имеет тенденцию к снижению по сравнению с результатами предыдущих десятилетий, что, с учетом роста показателей выживаемости, свидетельствует об успехе оптимизации терапии ОЛЛ.

1.1 Современные данные об этиологии острого лимфобластного лейкоза

В большинстве случаев ОЛЛ возникает у детей раннего дошкольного возраста. Это указывает на то, что решающее значение для развития болезни имеют пре- и постнатальные события. Причина ОЛЛ считается многофакторной, сочетающей совокупность экзогенных и эндогенных воздействий на ребенка и генетическую предрасположенность, к которой за всю историю изучения этиологии ОЛЛ было приковано основное внимание [67].

В настоящее время для изучения опухолевых бластных клеток используются разные способы диагностики: в клинической практике стало рутинным исследование генетических aberrаций методом кариотипирования, благодаря которому можно выявить крупные хромосомные поломки. Для

определения более мелких и скрытых мутаций могут быть использованы другие методы (флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), дифференцирование хромосом), в том числе проведение полного секвенирования генома пациента. Такое исследование было выполнено в 2014 г. у 12 пациентов детского возраста с Т-ОЛЛ. Благодаря такому всестороннему изучению генома было обнаружено что подвариант ОЛЛ из ранних Т-клеток предшественниц (ETP-ОЛЛ) характеризуется мутациями подобными миелоидным опухолям [9, 14, 27, 76].

Помимо изучения цитогенетических причин возникновения ОЛЛ у детей, много внимания уделялось влиянию факторов окружающей среды на риск развития данного заболевания.

Идея о том, что инфекции могут играть важную роль в этиологии детского ОЛЛ, возникла примерно 100 лет назад, когда стало ясно, что лейкоз у ряда видов животных — кур, мышей, крупного рогатого скота и кошек — вирусного происхождения. Несмотря на то, что эти данные позволили предположить аналогичную гипотезу относительно причины возникновения ОЛЛ у детей, на сегодняшний день все попытки молекулярно идентифицировать лейкемогенный вирус при ОЛЛ потерпели неудачу.

В 1988 г. были выдвинуты две гипотезы, которые могут рассматриваться и как альтернативные, так и в качестве конкурирующих объяснений. Гипотеза Кинлена о «смещении популяции» предполагала, что ОЛЛ детского возраста вызван редкой или аномальной реакцией на обычную вирусную инфекцию при условии отсутствия коллективного иммунитета к ней из-за смешивания населения или миграции. Теория была изучена в различных географических и демографических условиях: в регионах, где происходил приток населения, особенно в относительно изолированные или сельские районы, отмечалось кратковременное увеличение показателей заболеваемости ОЛЛ у детей в 2 раза, что согласуется с инфекционной этиологией.

Другая гипотеза «отсроченной инфекции» предполагает, что ОЛЛ, развивается в два этапа: исходное событие в утробе матери и постнатальный

мутационной фактор, который способствует развитию клинической картины лейкоза. Для подтверждения первой части теории было исследовано 567 образцов пуповинной крови на наличие мРНК ETV6-RUNX1 (t(12;21)(p13;q22)). Приблизительно 1% новорожденных (6/567) имели скрытую или умеренную предполагаемую предлейкемическую популяцию клеток. Этот результат был независимо подтвержден в других исследованиях. Для последующей индукции развития ОЛЛ при ETV6-RUNX1 был необходим длительный латентный период, а также делеция неранжированного аллеля ETV6, фокальная делеция PAX5 и WHSC1, что определяет субклональную гетерогенность ETV6-RUNX1 при ОЛЛ [35, 43, 66, 77].

Помимо ETV6-RUNX1, на сегодняшний день существуют данные о пренатальном происхождении генетических перестроек KMT2A, TCF3-PBX1, BCR-ABL1 и гипердиплоидии. Транслокации KMT2A часто выявляются у младенцев с признаками развившегося лейкоза через короткий период времени или сразу после рождения, что невозможно объяснить теорией отсроченной инфекции. Однако описаны случаи здоровых детей с экспрессией транскрипта KMT2A-AFF1, подтверждающие данные, что aberrации KMT2A могут присутствовать у здоровых людей без ОЛЛ в анамнезе. Широко известная филадельфийская (Ph) хромосома (BCR-ABL1) также может возникнуть у детей, у которых никогда в последующем не разовьется ОЛЛ [37].

Постнатальное мутационное лейкозное событие может быть также связано с динамикой и составом микробиома и вириома младенцев: комменсальные бактерии опосредуют становление зрелой иммунной систем. Дефицит такого «естественного» микробного опыта, что особенно характерно для современного общества, приводит к искаженной функции иммунитета [35].

1.2 Иммунологические и цитогенетические особенности острого лимфобластного лейкоза как риск-стратифицирующие факторы

Классификация острого лимфобластного лейкоза основана на иммунофенотипических признаках опухолевого клона, которые сопоставлены с характеристиками здоровой лимфоидной клетки, развивающейся в ходе нормального кроветворения. Последовательные изменения в экспрессии рецепторных комплексов способствуют определению стадии дифференцировки В- и Т-лимфоцитов. В таблице 1 представлены фенотипические особенности В- и Т-клеток при разных иммунологических подвариантах ОЛЛ.

Таблица 1 — Иммунофенотипические признаки иммунологических подвариантов острого лимфобластного лейкоза и прогноз

Вариант ОЛЛ	Маркеры	Частота встречаемости, %	Прогноз	Источник
В-линейный				
Про-В (В I)	CD10-, CD19+, CD79a+, CD22-, CB34+, HLA-Dr+, TdT+	5–10	Неблагоприятный	[6, 7]
Пре-пре-В (common, В II)	CD10+, CD19+, HLADR+, TdT+, cyCD79a+, CD20 ±	40–45	Промежуточный	[6, 7]
Пре-В (В III)	CD10+, CD19+, cIg M μ +, cytCD79a+, HLA-Dr+, TdT+, CD20 ±	20	Промежуточный	[6, 7]
В (зрелый)	CD10+, CD19+, CD20+, поверхностная cIgM μ +	4–5	Благоприятный	[6, 7]

Т-линейный				
Про-Т (ТI)	CD7+, cytCD3+	5–6	Неблагоприятный	[6, 7, 55]
Пре-Т (ТII)	cytCD3+, CD7+, CD5/CD2+	20	Благоприятный	[6, 7, 55]
Кортикальный (ТIII)	CD1a+, cytCD3+, CD7+, CD5/CD2+			[6, 7, 55]
Зрелый (Т IV)	CD3+, sCD3+, CD1a-, Т- γ/δ +			[6, 7, 55]

Диагностика ОЛЛ может быть осложнена aberrантной экспрессией рецепторных комплексов, типичных для другой линии дифференцировки, например, миелоидных маркеров CD13 и CD33 при В-ОЛЛ или Т-ОЛЛ.

Определение линейной принадлежности и уровня дифференцировки клеток возможно методом проточной цитометрии. Данный способ позволяет провести расширенный анализ иммунологических параметров клетки при помощи измерения полных спектров флуоресценции клеток. Преимущество данного способа заключается в уникальной возможности одновременного анализа смешанных популяции клеток по нескольким критериям [50].

В дополнение к классификации ОЛЛ по иммунофенотипическим признакам в клинической практике широко распространена FAB-классификация (1976 г.), в которой выделены 3 морфологических подварианта бластной клетки:

L1 — Микролимфобласты, характеризуются малыми размерами, ядра чаще правильной формы, с мелкими, плохо визуализируемыми нуклеолами, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением;

L2 — Лимфобласты имеют большой размер, ядро их неправильной формы, нуклеолы отчетливые и хорошо видны в световом микроскопе, цитоплазма бледная, выражена умеренно;

L3 (характерен для лимфомы Беркитта) — Лимфобласты крупные, ядро правильной округлой/овальной формы, одна или более отчетливая нуклеола, выраженная базофилия и вакуализация цитоплазмы.

В клинической практике часто выделяются подварианты ОЛЛ L1/L2 или L2/L1, диагностика которых основывается на морфологических признаках 100 бластных клеток. При количестве микроформ 75–90% диагностируется L1/L2, при 50–75% L2/L1 вариант ОЛЛ [11].

Лейкемическая трансформация лимфоидных бластных клеток происходит за счет накопления многочисленных генетических и эпигенетических аномалий, которые определяют нарушения клеточной дифференцировки, апоптоз, активацию онкогенов и ингибирование супрессоров пролиферации опухолевых клеток [55].

К наиболее часто встречаемым генетическим aberrациям при В-линейном варианте ОЛЛ относятся: гипер- и гиподиплодия, ETV6-RUNX1, TCF3-HLF, реаранжировки гена *MLL* (KMT2A), BCR-ABL1 и BCR-ABL1-подобные перестройки, iAMP21, ERG и TCF3-HLF (Таблица 2).

Таблица 2 — Частота встречаемости цитогенетических изменений и прогноз при В-линейном остром лимфобластном лейкозе

Генетическая aberrация	Название	Частота встречаемости, %	Прогноз	Источник
>47 хромосом («высокая» 51–67 хромосом, «низкая» 47–50)	Гипердиплоидия	28–30	Благоприятный (5-летняя БСВ=72–86%, БРВ >80%, ОВ=50–96%)	[11, 27]
<44 хромосом	Гиподиплоидия	1	Неблагоприятный (2-летняя ОВ=30%)	[11, 27]

Продолжение таблицы 2

t(12;21)(p13;q22)	ETV6-RUNX1 /TEL-AML1	20,5–25	Благоприятный (5-летняя БСВ=89%, ОВ=97%)	[11, 27, 48, 51, 63, 77]
Реаранжировка и 11q23	MLL реаранжировки (KMT2A)	9–15	Неблагоприятный (5-летняя БСВ = 20%, 5-летняя ОВ=20-78%)	[4, 11, 27]
inv(9), del(X)(p22p22), del(Y)(p11p11), dic(9;20)(p11-13;q11) и др.	BCR-ABL1-подобный (Ph-подобный)	9–30	Неблагоприятный (5-летняя БСВ=48,6%, ОВ=73,5%)	[18, 27, 29, 40, 68, 71]
t(1;19)(q23;p13)	TCF3-PBX1	2–6	Благоприятный (5-летняя БСВ=75–85%, ОВ=88,2%)	[11, 27, 34, 40]
t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL1	2–10	Неблагоприятный (5-летняя ОВ=39–61,5%, БРВ=38–44,3%)	[3, 27, 71]
Внутригенные делеции 21q22.2	ERG	3–7	Благоприятный (5-летняя БСВ=93%, ОВ=97%)	[27, 56, 75]
Амплификация 21q	iAMP21	2	Благоприятный (5-летняя БСВ=78%, ОВ=89%)	[27, 52]
t(17;19)(q21-q22;p13)	TCF3-HLF	0,5	Неблагоприятный (2-летняя ОВ=25%)	[27, 54, 73]

Гипердиплоидный набор характеризуется случайным увеличением числа хромосом за счет +X, +4, +6, +10, +14, +17, +18 и +21. Данный вид мутации подразделен на две подгруппы: «высокая» (51–67 хромосом) и «низкая» (47–50 хромосом) гипердиплоидия. Значительно реже встречается околотри- или околотетраплоидия. Трисомия по 4, 10, 17 и 18-й хромосомам связана с

благоприятным прогнозом. Однако, при обнаружении в клетках опухолевого клона структурных перестроек 6q-, i(17q), 9p-,12p- и маркеров, приводящих к трисомии участка 1q25-q31, отмечается нивелирование благоприятного прогностического влияния.

Мутации, приводящие к гиподиплоидии лейкозных клеток, также могут быть разделены на две группы: почти гаплоидный (24–31 хромосома) и низкий гиподиплоидный (32–39 хромосом) набор. Данные генетические изменения всегда ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и иногда могут ошибочно быть приняты за высокую гипердиплоидию. При такой гиподиплоидии обычно присутствуют диплоидные и тетраплоидные наборы хромосом, тогда как при гипердиплоидии отмечается комбинация триплоидных и только некоторых тетраплоидных хромосом (например, 21, X). Почти гаплоидный набор характерен для пациентов более молодого возраста. При данном подтипе в лейкозных клетках отмечаются сопряженные генетические изменения, активирующие сигнальный путь RAS и инактивирующие мутации/делеции гена *IKZF3* [11, 27, 43].

ETV6-RUNX1, образованный при транслокации t(12:21)(p13;q22), относится к наиболее часто встречающимся цитогенетическим изменениям при В-ОЛЛ. Для лейкозных клеток с ETV6-RUNX1 характерен иммунофенотип с положительными CD19, CD10, CD27, TdT и слабopоложительным/отрицательным CD44. Также в злокачественных бластах отмечается уникальная гетерогенность, включающая делеции 12p (встречается в 39% от всех случаев), 6q, 9p (у 25% пациентов с ETV6-RUNX1), 11q и 13q, потерю X, 8 и 13, а также увеличение числа 4, 10, 16 и 21 хромосом. При полногеномном анализе к вторичным генетическим событиям могут быть отнесены aberrации в *CD200*, *BTLA*, *TBL1XR1*, *GLRX2*, *NR3C2*, *NR3C1*, *TCF3*, *EBF1*, *LEF1*, *IKZF1*, *CCNC*, *ARMC2*, *BTG1*, *SPANXB*, *TP63*, *PTPRJ*, *ATF7IP* и *MGA*. Помимо вышеперечисленных мутаций, в качестве вторичных генетических изменений могут выступать реаранжировки гена *BCR-ABL1*. Принимая во внимание отличный молекулярный ответ на лечение и хороший

клинический исход при обнаружении ETV6-RUNX1, считается, что эта перестройка является благоприятным прогностическим фактором. Однако у 20% пациентов детского возраста возникают рецидивы, преимущественно поздние, через 10–20 лет.

ОЛЛ с мутациями ETV6-RUNX1-like имеют сходные профили экспрессии генов с ETV6-RUNX1 и также ассоциированы с благоприятным прогнозом. К ETV6-RUNX1-like относятся перестройки генов *ETV6* (например, *ETV6-ELMO1*), *IKZF1* (*IKZF1-ETV6*), *TCF3* (*TCF3-FLIII*) и *FUS-ERG*, а также изменения количества копий в *ETV6*, *IKZF1* и *ARPP21* [19, 43, 51, 63, 70, 77].

Транслокация t(1;19)(q23;p13) опосредует образование гена *TCF3-PBX1*. Данная мутация чаще всего встречается в сочетании с иммунофенотипом пре-B-ОЛЛ, при котором отмечается экспрессия тяжелой цепи цитоплазматического иммуноглобулина. Раньше обнаружение TCF3-PBX1 являлось фактором стратификации пациентов в группу высокого риска из-за часто встречаемого поражения ЦНС, однако современные протоколы интенсивной химиотерапии позволили добиться высоких показателей достижения ремиссий среди пациентов с данной транслокацией даже при проведении лечения по схеме группы среднего риска.

MLL-реаранжировки (KMT2A) связаны с взаимодействием участка хромосомы 11q23 и более 80 различных генов. В 80% случаев MLL наблюдается у младенцев, так как KMT2A приобретает внутриутробно. Помимо этого, перестройки гена *MLL* встречаются у 10% пациентов старше 1 года. Для ОЛЛ с MLL обычно характерен иммунофенотип про-B, отмечается отсутствие экспрессии CD10 и коэкспрессии миелоидных маркеров. Прогноз при обнаружении данной мутации неблагоприятный [27, 43].

Ph-позитивный (Ph+) ОЛЛ возникает в связи с транслокацией t(9;22)(q34;q11). При данной транслокации разрыв гена *ABL* всегда происходит в одном и том же месте, в то время как в *BCR* могут быть в различных точках. В результате образуется ген *BCR-ABL*, кодирующий одноименный белок с

измененной функцией тирозинкиназы: активность фермента значительно выше, чем у нативной ABL-тирозинкиназы, что приводит к нарушению внутриклеточных механизмов регуляции созревания и пролиферации клеток. До появления терапии ингибиторами тирозинкиназы Ph⁺ ОЛЛ ассоциировался с крайне плохой выживаемостью, которая значительно улучшилась за счет комбинирования новых препаратов, схем интенсивной химиотерапии и проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [11, 43].

В 2009 году были описаны новые хромосомные перестройки при ОЛЛ, которые были названы BCR-ABL1-подобные. Профиль экспрессии генов является аналогичным профилю BCR-ABL1-позитивного ОЛЛ, но при этом отсутствует сам белок BCR-ABL1. Спектр генетических изменений чрезвычайно разнообразен, однако только при наличии некоторых из них, например гена *PDGFR*, возможно применение ингибиторов тирозинкиназ с целью достижения ответа на лечение [29, 43, 71].

Внутрихромосомная амплификация *iAMP21* была обнаружена во время рутинного скрининга на наличие *ETV6-RUNX1* при помощи метода флуоресцентной гибридизации *in situ*. Характерной чертой всех случаев *iAMP21* является амплификация локуса *RUNX1*, расположенного в 21q22.12 в количестве трех и более копий. Пациенты с данной генетической абберацией имеют крайне высокий риск развития рецидива (более 80%) при проведении терапии стандартного риска. Интенсификация лечения и использование протоколов высокого риска увеличивает вероятность благоприятного исхода заболевания. Проведение алло-ТГСК рекомендовано только в том случае, если полная морфологическая и иммунологическая ремиссия не достигнута к концу фазы индукции [43, 52, 53].

Лейкозные клетки с моноаллельной делецией гена *ERG* имеют гетерогенные цитогенетические изменения, часто сочетаются с реаранжировками *DUX4* и *IKZF1*. На таких клетках отмечается экспрессия CD2. Пациенты с данной

мутацией имеют очень благоприятный прогноз с показателями 5-летней выживаемости более 90% [53, 75].

TCF3-HLF-позитивной ОЛЛ представляет собой редкий подтип В-ОЛЛ, ассоциированный с крайне неблагоприятным исходом, рефрактерным или рецидивирующим течением, несмотря на интенсивное лечение и алло-ТГСК. Белок, закодированный в гене *TCF3-HLF*, действует как транскрипционный фактор, приводящий к обратной дифференцировке зрелых В-лимфоцитов в незрелое состояние. Так как данная генетическая aberrация является очень редкой, в научной литературе описано всего несколько случаев заболевания с данной мутацией [47, 54].

Несмотря на то что развитие онкогематологии и модификация терапевтических протоколов привели к улучшению результатов лечения ОЛЛ, у пациентов с Т-ОЛЛ добиться таких же хороших результатов, как у группы В-ОЛЛ, не представляется возможным. Из-за быстрой пролиферации наиболее устойчивых к лечению клеток возникает рецидив, терапия которого ограничена из-за приобретенной рефрактерности к лекарственным средствам. Дополнительная интенсификация терапии у пациентов не решит проблему из-за снижения толерантности пациентов к цитотоксическим препаратам и выраженных побочных эффектов [55].

К наиболее часто встречаемым генетическим aberrациям при Т-ОЛЛ относятся *HOX11 (TLX1)*, *BCL11B*, *MLL* реаранжировки (*KMT2A*), *MYB* и *MYC*, *WT1*, *IKZF1*, *PAX5*. Данные о частоте встречаемости цитогенетических изменений и прогноз при Т-линейном варианте ОЛЛ отображены в таблице 3.

Наиболее часто встречаемыми транслокациями при Т-ОЛЛ являются $t(10;14)(q24;q11)$ и $t(7;10)(q35;q24)$, которые приводят к формированию и активации аномального гена *HOX11 (TLX1)*. При использовании стандартных методов оценки кариотипа возможно обнаружить только 4–7% случаев с данной генетической aberrацией. Высокий уровень экспрессии этого гена наблюдался у

19,7% больных, а низкий — у 28,9%. Однако, результаты лечения значительно не различались в этих двух группах пациентов [55, 25, 42].

Таблица 3 — Частота встречаемости цитогенетических изменений и прогноз при Т-линейном варианте острого лимфобластного лейкоза

Генетическая aberrация	Название	Частота встречаемости, %	Прогноз	Источник
Делеции или гиперэкспрессия 1p32	TAL1	7,7–37,5	Неблагоприятный	[55]
Гиперэкспрессия 5q35	HOX11L2 (TLX3)	20–24	Неблагоприятный	[55]
Реаранжировки 10p14	GATA3	10–15	Неблагоприятный	[55]
t(7;10)(q35;q24)	HOX11 (TLX1)	19,7–28,9	Взаимосвязь между транслокацией и прогнозом не установлена	[55]
t(10;14)(q24;q11)			Благоприятный	[55]
Реаранжировки 14q32.2	BCL11B	2–9	Неблагоприятный	[55]
Реаранжировки 11q23	MLL (KMT2A)	4–12	Неблагоприятный	[55]
Транслокация или амплификация 6q23	MYB	4,92–18,6	Неизвестно	[55]
Транслокация 8q24	MYC	6,1	Неизвестно	[55]
Реаранжировки 21q22.12	RUNX1	12,7	Неблагоприятный	[55]
Реаранжировки 11p13	WT1	9,1–13,2	Взаимосвязь между транслокацией и прогнозом не установлена	[55]

Продолжение таблицы 3

Реаранжировки 4q25	LEF1	7,4–11	Неоднозначный прогноз	[55]
Реаранжировки 9p13.2	PAX5	11–14	Неизвестно	[55]

Изменения гена *MLL* чаще встречаются при Т-ОЛЛ по сравнению с В-ОЛЛ. Чаще всего можно обнаружить *MLLT1* (19p13.3) в 33% всех случаев *MLL*, *AFDN* (ранее AF6-6q27) — в 30%, *ELL* (19p13.11) — в 7% и *MLLT10* (10p12.31) — в 4%. Реаранжировки *MLL* с генами *AFF1* (4q21) и *MLLT3* (9p21.3), которые более характерны для острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и В-ОЛЛ, при Т-ОЛЛ не выявляются.

К мутациям в группе онкогенов *MYB* (6q23) и *MYC* (8q24) чаще всего относят перестройки с вовлечением генов *TCRB*, *SLC12A9*, *PLAGL1*, *BDP1* и *CHMP1A*, которые соединяются с 5'- или 3'-областями *MYB*. Гиперэкспрессии белков *MYC* в большом количестве случаев опосредованы мутациями *NOTCH1* или изменениями в сигнальном пути PI3K/АКТ [55].

Генетические аномалии *RUNX1* (21q22.12) характерны для лейкоза из ранних Т-клеток (ЕТР-ОЛЛ). Ген *RUNX1* кодирует альфа-субъединицу фактора связывания ядра (СВFa) гетеродимерного фактора транскрипции, который участвует в нормальной дифференцировке стволовых кроветворных клеток и обладает онкосупрессорными свойствами. Транслокации или другие мутации данного гена вызывают его дисфункцию, что способствует онкогенезу. *ETV6/RUNX1* t(12;21)(p13;q22), который часто сочетается с делецией гена *ETV6*, является типичной мутацией для В-ОЛЛ, при Т-ОЛЛ не наблюдается. Для Т-ОЛЛ характерны изменения, связанные с реаранжировками сигнального пути *ABL1* (*ETV6/ABL1*) и транскрипционной регуляции *CTNNB1* (*ETV6/CTNNB1*) [55, 61].

Ген *BCL11B* (14q32.2) является регулятором дифференцировки линии Т-клеток и принимает участие в дифференцировке клеток-предшественников в

зрелые Т-клетки. В 16% случаев данная мутация сопряжена с транслокацией TLX1 [55].

LEF1 (4q25) представляет собой ядерный белок, который экспрессируется в пре-В- и пре-Т-клетках, связывается с функционально важным сайтом в энхансере Т-клеточного рецептора альфа и обеспечивает максимальную энхансерную активность. Для опухолевых бластных клеток с мутацией *LEF1* характерен иммунофенотип CD1b+CD1e+CD8+CD34-, а также сопряженные изменения *MYC*, *NOTCH1*, *PI3K*, *AKT*, инактивационные мутации *PTEN* и тотальная инактивация *INK4A/ARF*. Согласно данным нескольких исследований, прогностическое значение данной генетической аберрации не установлено, так как отмечается корреляция с лучшими показателями достижения ремиссии и одновременно с худшей ОВ и более высоким риском рецидива.

Ген *WT1* (11p13) кодирует ДНК-связывающий белок С-концевого фрагмента «цинкового пальца», который действует как активатор или супрессор транскрипции. При данной мутации отмечается взаимосвязь с аномальной экспрессией факторов транскрипции *TLX1 (HOX11)*, *TLX3 (HOX11L2)* и *HOXA9*. Несмотря на то что взаимосвязь между данной генетической аберрацией и прогнозом не определена, показатели ответа на лечение и ОВ не отличались среди пациентов с данной мутацией или без нее. Несмотря на то что ген *PAX5* участвует в транскрипции фактора активации белка, специфичного для В-клеточной линии, потеря его функции также может происходить и при Т-ОЛЛ. Значение дисфункции *PAX5* при Т-ОЛЛ у детей остается неизвестным [55].

Разработка и возможность повсеместного использования секвенирования генома позволили не только выявлять новые генетические изменения у пациентов с ОЛЛ, но и сделали возможным проведение крупномасштабных исследований биологического профиля ОЛЛ. Это привело к определению новых подтипов данного заболевания, оптимизации схем протоколов химиотерапии, дифференцированной стратификации по группам риска и как результат к повышению показателей выживаемости больных [53].

1.3 История развития протоколов терапии острого лимфобластного лейкоза

Эффективность антагонистов фолиевой кислоты тероптерина и аминоптерина против лейкозных клеток была обнаружена более 75 лет назад. Через год после открытия впервые удалось достичь положительных результатов в лечении пациента с ОЛЛ, который считался неизлечимым заболеванием. Сидни Фарбер (1903–1973 гг.) впервые смог добиться «преходящей ремиссии» у пациента после использования аминоптерина. Данный результат был подтвержден у 5 из 16 больных, что позволило определить вектор становления современной химиотерапии. Позже был синтезирован более эффективный и менее токсичный лекарственный препарат — метотрексат, который сначала был одобрен FDA (Food and Drug Administration) для лечения дерматологических заболеваний. Через 14 лет к терапии ОЛЛ был добавлен циклофосфамид, а спустя еще 4 года винкристин, показавший свою эффективность в лечении не только гемобластозов, но и солидных злокачественных новообразований у детей и взрослых. С целью предотвращения возникновения рецидива ОЛЛ центральной нервной системы (ЦНС) в конце 60-х годов к разработанной комбинированной схеме полихимиотерапии (винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$, преднизолон 40 мг/м^2 , 6-меркаптопурин $50\text{--}100 \text{ мг/м}^2$, метотрексат $10\text{--}20 \text{ мг/м}^2$, циклофосфамид $200\text{--}600 \text{ мг/м}^2$) было добавлено облучение головного мозга (2400R) с параллельными введениями метотрексата интратекально (12 мг/м^2 , 5 спинномозговых пункций за 2,5 недели). Таким образом, более чем 50 лет назад данный комбинированный подход позволил достичь и сохранить костномозговую и ЦНС-ремиссию на протяжении более 2 лет от начала терапии у большинства пациентов. Тем не менее, несмотря на разработку системного подхода в лечении ОЛЛ с использованием нескольких новых противолейкозных препаратов, интратекальное введение метотрексата и краниальное облучение, показатели многолетней выживаемости оставались низкими [13, 24, 26, 27, 58, 61].

Начало 80-х годов XX столетия ознаменовано сразу несколькими достижениями в терапии ОЛЛ у детей: группа ВФМ 76/79 опубликовала результаты проведения первой риск-адаптированной терапии и сообщила о возможности значительно улучшить прогноз пациентов с высоким риском рецидива, который можно определить уже на момент постановки диагноза. Проведение дополнительного этапа протокольного лечения — «реиндукции ремиссии» — через 4–20 недель после окончания фазы индукции привело к устойчивой ремиссии у 70% пациентов в течение 51 месяца. Также в это время появились данные об успешной ЦНС-профилактике/лечении лейкоза путем эндолюмбального введения трех препаратов (метотрексата, цитарабина и гидрокортизона), что в перспективе дало возможность не проводить облучение головного мозга у некоторых групп пациентов из-за радиационно-индуцированных осложнений. Получение в 1960-1970-х годах аспарагиназы, продемонстрировавшей эффективность в терапии ОЛЛ, позволило включить ее в программное лечение ОЛЛ. Режим введения аспарагиназы был еженедельным на этапе консолидации ремиссии и поддерживающей терапии [8, 38, 61, 65].

Параллельно с попытками интенсификации химиолучевого лечения стали появляться данные о корреляции генетических перестроек с исходом заболевания, возможности достижения полной ремиссии и необходимости, интенсивности проводимой терапии.

Новые данные о генетических особенностях опухолевых клеток способствовали активному поиску новых лекарственных препаратов в конце XX века. Понимание патофизиологии формирования BCR-ABL1 привело к разработке ингибиторов тирозинкиназ, направленных на улучшение прогноза пациентов с Ph⁺ ОЛЛ, которые используются в клинической практике с 2009 года [15, 17, 36, 61].

В настоящее время во всем мире продолжают проводиться исследования по лечению ОЛЛ ведущими мультицентровыми группами COG, POG, CCLG, NOPHO, ВФМ и др. Несмотря на то что каждая группа разрабатывает и

оптимизирует свой протокол лечения, везде используются идентичные лекарственные средства, дозы и режимы введения. Во всех протоколах к риск-стратифицирующим факторам относят клинико-гематологический ответ, генетические изменения в клетках, уровень МОБ в контрольные дни терапии [17, 20].

Цель всех современных протоколов лечения ОЛЛ заключается в достижении максимальных показателей выживаемости и снижении токсичности. В таблице 4 представлены результаты БСВ пациентов, получивших лечение согласно современным протоколам терапии ОЛЛ [1, 20].

Таблица 4 — Результаты терапии острого лимфобластного лейкоза по современным протоколам химиотерапии

Протокол	БСВ, %	Источник
CCSG L95-14	78,5	[1, 20]
DFCI ALL 95-01	79,0	[1, 20]
AIEOP-BFM ALL 2000	75,9	[1, 20]
POG 2001	73,0	[1, 20]
ALL-MB 2002	78,3	[1, 20]
CCG 2002	76,0	[1, 20]
ALL-IC BFM 2002	82,5	[1, 20]
UKALL 2003	87,3	[1, 20]
COALL 07	83,5	[1, 20]
NOPHO ALL 2008	85,1	[1, 20]
DCLSG	82,6	[1, 20]
NOPHO ALL2008	89	[1, 20]
TCCSG L04-16	78,1	[1, 20]
CMCP ALL2008	78,5	[1, 20]
Примечание: срок наблюдения от 5 до 10 лет		

Помимо применения современных схем химиолучевого лечения, в настоящее время с целью интенсификации терапии могут быть использованы таргетные препараты и новые подходы, например, рибоциклиб (повышает

чувствительность бластных клеток к кортикостероидам), блинатумомаб (анти-CD22-моноклональное антитело), CAR-T-клеточная терапия [22, 28, 39, 46, 60, 62].

На сегодняшний день в Российской Федерации одной из принятых программ лечения является протокол ALL IC-BFM 2009 (Acute Lymphoblastic Leukemia International Cooperation Berlin Frankfurt Munster 2009). В основу лечения заложен принцип стратификации пациентов по группам риска с целью назначения адаптированного лечения. Такой подход позволяет добиться максимальных показателей выживаемости и уменьшить токсичность терапии, которая проявляется в виде непосредственных и отдаленных побочных эффектов. Главным отличием от предыдущей версии лечения — протокола ALL-IC BFM 2002 — является оценка МОБ-статуса в фиксированные дни в качестве ключевого элемента стратификации. Однако помимо данного показателя, сохранены другие критерии распределения пациентов на прогностические группы, включая инициальные характеристики, абсолютное количество бластных клеток периферической крови на 8-й день терапии, иммунологические и цитогенетические особенности опухолевой популяции (t(9;22), t(4;11), гиподиплоидный набор хромосом.

1.4 Роль минимальной остаточной болезни в выборе тактики терапии при остром лимфобластном лейкозе

Помимо расширения знаний об иммунологических и генетических особенностях ОЛЛ, был разработан и внедрен в рутинную клиническую практику новый метод оценки ответа на лечение — определение уровня МОБ, который позволяет выявить популяцию опухолевых клеток, оставшуюся после проведенной химиотерапии, в том числе при уже диагностированной клинико-гематологической ремиссии. Благодаря широкому применению данного метода в качестве ключевого элемента стратификации пациентов по группам риска, выбора

правильной тактики лечения и мониторинга ее эффективности было достигнуто значительное улучшение показателей выживаемости. МОБ является ключевым критерием во всех ведущих международных протоколах химиотерапии ОЛЛ у детей [20, 45].

Прогностическая и клиническая значимость количественной оценки МОБ при ОЛЛ были исследованы в конце XX века. Впервые определение МОБ было возможным при Т-ОЛЛ из-за особенностей иммунофенотипа опухолевых клеток, преимущественно за счет экспрессии терминальной дезоксинуклеотидилтрансферазы (ТdT). Мониторинг злокачественного клона при В-ОЛЛ был затруднительным, так как 2- или 3-цветная иммунофлуоресценция не предоставляла возможности идентификации небольших различий в экспрессии В-клеточных маркеров. Помимо этого, нормальная популяция В-клеток предшественниц в регенерирующем костном мозге после химиотерапии создавала слишком большой «фон» для обнаружения опухолевого клона В-ОЛЛ [72].

Мониторинг МОБ-статуса важно проводить на ранних этапах лечения и в конце индукции ремиссии в фиксированные дни терапии, так как показатели МОБ сопряжены с вероятностью возникновения рецидива заболевания. Для диагностики МОБ могут быть применены два метода: иммунофенотипический (многоцветная проточная цитофлуориметрия) и молекулярный (ПЦР). В таблице 5 приведена сравнительная характеристика двух методов оценки МОБ [20, 45, 72].

Таблица 5 — Сравнительная характеристика методов оценки минимальной остаточной болезни

Характеристика	Иммунофенотипический	Молекулярный	Источник
Вид исследования	Многоцветная проточная цитофлуориметрия	ПЦР, капельная цифровая ПЦР, секвенирование нового поколения	[20, 45]
Объект исследования	Аберрантный иммунофенотип	Генетическая абберрация,	[20, 45, 72]

	бластной клетки, выявленный по данным первичного исследования	выявленная при первичном цитогенетическом исследовании, реаранжировки генов Ig и TCR	
Длительность исследования	До 1 суток	Длительное выполнение. От нескольких дней	[20, 72]
Чувствительность	$10^{-3} - 10^{-4}$	$10^{-4} - 10^{-6}$	[20, 72]

Показатель МОБ является ведущим критерием для выбора тактики терапии во всех современных протоколах лечения. Пороговое значение, используемое в большинстве исследований для определения персистенции МОБ, составляет 0,01%. Достижение показателя ниже порогового значения свидетельствует об иммунологической ремиссии. Необходимость стандартизации ответа на лечение обуславливает проведение оценки МОБ в фиксированные дни протокола. В разных протоколах точки контроля отличаются, например, в программе COG AALL08B1 мониторинг МОБ проводится на 8 и 29-й день, в DCOG ALL-10 — на 33 и 79-й дни [20, 45].

Срок достижения МОБ-негативного статуса при использовании метода ПЦР в большинстве случаев сопряжен с цитогенетическими изменениями бластных клеток. Так, при ETV6-RUNX1, TCF3-PVX1 и гипердиплоидном наборе хромосом вероятность получения МОБ-негативного статуса к 15-му дню терапии достигает 55–65%, к 6-й неделе — 80–90%. Среди больных ОЛЛ с мутациями BCR-ABL, del IKZF1 и с подвариантом ОЛЛ из ранних предшественников Т-клеток, которые ассоциированы с крайне плохим прогнозом, практически не было диагностировано раннего МОБ-негативного ответа. В то же время наличие генетических изменений, сопряженных с благоприятным прогнозом, не всегда коррелирует с хорошим иммунологическим ответом на лечение [20].

Персистенция МОБ на протяжении фазы индукции всегда свидетельствует о крайне высоком риске рецидива, поэтому оценка МОБ во время данного этапа терапии является неотъемлемой частью лечения и имеет важное прогностическое значение. Необходимость мониторинга уровня остаточной популяции опухолевых клеток на постиндукционном этапе является спорным предиктором отдаленных последствий. Согласно результатам исследования ведущих мультицентровых групп по изучению детского лейкоза, таких как BFM, COG, Pethema protocols, GRAAL, существует корреляция между положительным уровнем МОБ и худшими результатами ОБ, БСВ и БРВ. Разница в показателях выживаемости между группами пациентов с положительными и отрицательными значениями МОБ во время консолидации ремиссии может достигать 40%. Но так как роль МОБ на постиндукционном этапе является малоизученным фактором прогноза, в настоящее время к фиксированным датам ответа на лечение относятся только дни индукционной терапии [19].

1.5 Токсичность современных протоколов полихимиотерапии

Несмотря на прогресс в лечении ОЛЛ, полностью нивелировать токсичность терапии в настоящее время не представляется возможным. Внедрение в рутинную клиническую практику стратификации пациентов по группам риска позволило отказаться от проведения высокодозной терапии некоторым группам пациентов, что привело к снижению частоты побочных эффектов. В таблице 6 представлены осложнения (оценка проводилась по шкале СТСАЕ Version 2.0) и частота их встречаемости при проведении протокола ALL-IC BFM 2002 (предшествующая версия ALL-IC BFM 2009) [2].

Согласно данным таблицы 6, у детей с ОЛЛ, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2002, наиболее часто встречались токсические эффекты со стороны кожи (32,1–100%), гепатобилиарной системы (50,0–87,8%), а также явления диспепсического синдрома (75,9–100%).

Таблица 6 — Осложнения, возникающие во время химиотерапии по протоколу ALL-IC BFM 2002

Осложнение, степень	Фаза индукции ремиссии и ранней интенсификации, частота встречаемости, %	Фаза консолидации, частота встречаемости, %		Фаза реиндукции ремиссии, частота встречаемости, %	Источник
		СтР СрР	и ВР		
Нефротоксичность					
I–II ст.	24,4	36,3	40	32,1	[1,2]
III–IV ст.	0	0	0	0	
Гепатотоксичность					
I–II ст.	43,7	82,8	70	46,4	[1,2]
III–IV ст.	0	5	0	3,6	
Диспепсический синдром					
I–II ст.	100	90,8	100	74,1	[1,2]
III–IV ст.	0	9,1	0	1,8	
Стоматит					
I–II ст.	38,6	100	10	74,1	[1,2]
III–IV ст.	7,6	22,1	90	1,8	
Энтерит					
I–II ст.	21,8	14,2	15	12,4	[1,2]
III–IV ст.	1,7	0	10	0,9	
Кожная токсичность					
I–II ст.	100	0	0	32,1	[1,2]
III–IV ст.	0	100	100	0	
Примечание: СтР — стандартный риск, СрР — средний риск, ВР — высокий риск					

Самым распространенным осложнением химиотерапии являлась гематологическая токсичность: на протяжении всего лечения у 100% пациентов отмечалась лейкопения и нейтропения разной степени тяжести, тромбоцитопения и анемия, требующие проведения заместительной терапии компонентами крови.

Инфекционные осложнения, развившиеся преимущественно на фоне нейтропении во время лечения, являются одной из самых частых причин ранней летальности. Среди пациентов с недостаточностью питания вероятность развития тяжелого инфекционного осложнения на 10,8% выше. Дети с уровнем сывороточного альбумина $<3,5$ г/дл в группе с недостаточностью питания имели более высокий риск развития генерализованной инфекции [57, 59, 69, 74].

Помимо инфекционных осложнений, непосредственные и отдаленные побочные эффекты возникают из-за влияния цитостатиков и лучевой терапии на здоровые ткани организма ребенка. В таблице 7 представлены данные об осложнениях, причинах их возникновения и частоты встречаемости.

Таблица 7 — Осложнения после терапии острого лимфобластного лейкоза, причины их возникновения и частота встречаемости

Осложнение	Причина	Частота встречаемости, %	Источники
Вторичные опухоли	Лучевая (ЛТ) и химиотерапия	5,2	[32]
Сердечно-сосудистые заболевания	Антрациклины (чем выше доза, тем выше риск развития)	40	[23, 32]
Ожирение, дислипидемия, сахарный диабет, метаболический синдром	ЛТ на область головного мозга, глюкокортикоиды	23	[23, 32]
Инсульт и цереброваскулярные заболевания, нейрокогнитивные нарушения	ЛТ на область головного мозга, интратекальная терапия метотрексатом.	14 26	[32, 64]

Продолжение таблицы 7

Остеопения, остеонекроз	ЛТ на область головного мозга, метотрексат, глюкокортикоиды	6,4	[31, 32]
Катаракта	Глюкокортикоиды, ЛТ на область головного мозга	24	[32]
Дефицит соматотропного гормона	ЛТ на область головного мозга более 18 Гр	20–30	[32]

В связи с непосредственными и отдаленными побочными эффектами качество жизни детей после лечения ОЛЛ ухудшается. Физические, психосоциальные, нейрокognитивные показатели развития значительно ниже, чем у здоровых детей. По данным большинства современных авторов, ведущая роль в ухудшении состояния здоровья пациентов отведена препаратам глюкокортикоидного ряда. Глубокое влияние химиотерапевтической токсичности на качество жизни является одной из активно изучаемых тем в научном мире: используемые в РФ протоколы группы МВ (Москва – Берлин) нацелены на отказ от применения высокодозной ПХТ и ЛТ для снижения частоты случаев тяжелых побочных явлений, требующих высококачественной и дорогостоящей сопроводительной терапии. Так, у детей с ОЛЛ и получавших лечение по одному из протоколов МВ частота возникновения химиоиндуцированной полинейропатии достигает 15,1%. [12, 16, 33].

В протоколе ALL IC-BFM 2009 снижение токсичности терапии для пациентов с В-ОЛЛ стандартной и средней группы риска связано с использованием меньшей дозы метотрексата при проведении протокола mM (2 г/м²) по сравнению с протоколом М (5 г/м²), проводимым для детей с Т-ОЛЛ. Помимо этого, исключение лучевой терапии для больных с В-ОЛЛ высокого риска, стратифицированных в данную группу только на основании ответа на 8-й день, и с Т-ОЛЛ с инициальным лейкоцитозом менее 100 000/мкл позволило снизить частоту и тяжесть возникновения как непосредственных, так и

отдаленных побочных эффектов. Важную роль в уменьшении выраженных проявлений токсичности играет проведение современной сопроводительной терапии, которая включает профилактику и лечение синдрома острого лизиса опухоли, лекарственный мониторинг концентрации метотрексата в плазме крови, коррекцию метаболических нарушений и гепатотоксичности, заместительную терапию компонентами крови, применение современных противомикробных препаратов.

По мере увеличения продолжительности жизни детей с ОЛЛ оценке состояния их здоровья уделяется все больше внимания. В связи с этим разработка дополнительных критериев стратификации на прогностические группы риска позволит оптимизировать интенсивность проведенной химиолучевой терапии. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, отображают важность оценки уровня МОБ для стратификации пациентов по группам риска и прогноза исхода заболевания, что влияет на показатели выживаемости и токсичности не только изучаемого протокола, но и последующих версий.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика пациентов, материалов и методов обследования

В диссертационной работе проведен анализ клинических данных 136 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет с впервые установленным диагнозом острый лимфобластный лейкоз. Все пациенты проходили обследование и химиолучевое лечение по программе ALL IC-BFM 2009 в отделении детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1, (заведующий отделением — д.м.н. Т.Т. Валиев) и № 2 (заведующий отделением — к.м.н. Н.А. Батманова) НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (директор — д.м.н., проф. С.Р. Варфоломеева) с 26.01.2010 г. по 01.12.2022 г.

После завершения стационарного лечения во время поддерживающей терапии и на протяжении дальнейшего периода ремиссии пациенты находились под наблюдением в научно-консультативном отделении (заведующий отделением — к.м.н. С.Н. Михайлова) НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Катамнестические данные больных были получены в организационно-методическом отделе (заведующий — к.м.н. А.А. Малахова) НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Анализ данных настоящей работы проводился на основании информации о больных на 01.12.2022

В исследовании приняли участие 69 мальчиков и 67 девочек (соотношение 1,03:1). В таблице 8 представлено распределение пациентов с ОЛЛ согласно периодам детского возраста.

Таблица 8 — Распределение пациентов согласно периодам детского возраста

Период	Возраст, лет	Количество пациентов	
		абс.	%
Преддошкольный	≥ 1 и < 3	29	21,3
Дошкольный	≥ 3 и < 6	54	39,7
Младший школьный	≥ 6 и < 12	35	25,7
Старший школьный	≥ 12 и < 18	18	13,3
Всего	1 18	136	100

При поступлении и на протяжении всего лечения пациентам проводился комплекс исследований для верификации диагноза, выбора риск-адаптированного лечения и оценки ответа на его проведение, мониторинг непосредственных и отдаленных побочных эффектов. Сбор анамнеза включал оценку давности дебюта заболевания, первичную клиническую картину, сбор акушерского, неонатального, аллергологического, эпидемиологического, наследственного и онкологического анамнезов, данные о перенесенных патологических общих состояниях и операциях, сопутствующих заболеваниях. К клиническим, лабораторным и инструментальным методам были отнесены физикальный осмотр, общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови (билирубин, прямой билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, ЛДГ, мочевины, мочевая кислота, креатинин, амилаза, электролиты: K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+}), коагулограмма, группа крови, цитологическое, цитохимическое, иммунологическое и цитогенетическое исследование пунктатов костного мозга, цитологическое и биохимическое исследование спинномозговой жидкости.

Цитологические исследования костного мозга и ликвора проводились всем 136 пациентам (100%) в клинко-диагностической лаборатории (группа детской гемоцитологии) централизованного клинко-лабораторного отдела (ведущий

научный сотрудник, к.м.н. И.Н. Серебрякова) НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Для определения варианта ОЛЛ использовалась FAB-классификация, цитологический материал окрашивался по Романовскому-Гимзе.

Заключение о цитохимических признаках бластных клеток формировалось на основании полученных отрицательных результатов окрашивания клеток на миелопероксидазу, неспецифическую эстеразу, хлорацетат эстеразу, липиды и положительной PAS-реакции.

Иммунологическое исследование лейкозных бластных клеток было проведено у всех 136 (100%) пациентов методом проточной цитофлуориметрии в лаборатории иммунологии гемопоэза клинико-лабораторного отдела НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (заведующий лабораторией — д.м.н., проф. Н.Н. Тупицын). В таблице 9 приведены данные о моноклональных антителах, использованных для диагностики линейности ОЛЛ у детей. Маркер дифференцировки CD34 расценивался как положительный при обнаружении более чем на 10% злокачественных бластных клеток, для остальных CD данный показатель должен был достигать 20%.

Таблица 9 — Маркеры дифференцировки линейности бластных клеток

Вид маркера	Маркер
Маркер клетки-предшественницы	CD34, TdT
В-клеточные антигены	CD19, CD20, CD22, CD79a, cyIgM
Т-клеточные антигены	CD7, CD5, CD3, CD2, CD4, CD8, CD1a, CD99
Миелоидные антигены	CD13, CD14, CD33, CD117, MPO, CD15, CD66c
Моноцитарные	CD64
Маркеры NK-клеток	CD56

Продолжение таблицы 9

Маркеры мегакариоцитарной линии	CD61
Маркеры эритроидной линии	Гликофорин А
Линейно нерестриктивные маркеры	CD38, CD10, HLA-DR, CD123, CD9, NG2, CD71

В таблице 10 приведены данные об использованных моноклональных антителах в определении иммунологического подварианта ОЛЛ у детей.

Таблица 10 — Маркеры дифференцировки иммуноподварианта острого лимфобластного лейкоза

Иммуноподвариант	Маркеры
Пре-пре-В	CD10+, CD19+, HLA-DR+, CD34+
Пре-В	CD10+/-, CD19+, CD22+, CD79a+, TdT+, HLA-DR+
Про-В	CD19+, CD22(cyt)+, HLA-DR+, CD79a+, TdT+, CD34+, CD20+
Пре-Т	TdT+, HLA-DR-, CD3(cyt)+, CD2+, CD5+, CD8
Про-Т	TdT+, HLA-DR-, CD3(cyt)+, CD7+,
Кортикотимоцитарный	TdT+, HLA-DR-, CD3(cyt)+, CD1a+, CD5+, CD7+, CD4+/ CD8+, CD2+, CD79a-, CD34-

Цитогенетические исследования образцов костного мозга были проведены 58 (42,6%) пациентам методом кариотипирования и FISH-анализа в лаборатории цитогенетики НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (заведующий лабораторией — к.б.н. Копнин П.Б.) и в лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (заведующий лабораторией — к.м.н. Ольшанская Ю.В.).

Инструментальные методы диагностики включали рентгенографическое исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ). Исследования были проведены в отделении лучевых методов диагностики НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (заведующий отделением — к.м.н. Е.В. Михайлова). Также пациентам выполнялось электрокардиографическое исследование (ЭКГ) и эхокардиография (ЭХО-КГ). Данные исследования пациентам проводились как в условиях стационара, так и в научно-консультативном отделении (заведующий отделением — к.м.н. С.Н. Михайлова) НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Рентгенография органов грудной клетки, а также по показаниям — костей, выполнялась всем 136 пациентам (100%) для диагностики инициального специфического поражения, инфекционных осложнений, а также с целью контроля постановки центрального венозного доступа (центральный венозный катетер (ЦВК), PICC-line). Исследование проводилось на рентгеновском аппарате Siemens Luminos RF Classic.

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, лимфатических узлов, сосудов, у мальчиков дополнительно яичек выполнялось 89 (65,4%) пациентам по общепринятой методике. При необходимости пациенты в течение 2 дней до исследования соблюдали диету с исключением газообразующих продуктов, принимали препараты симетикона. УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза выполнялось натощак, по показаниям с наполненным мочевым пузырем. Для исследования использовались ультразвуковые аппараты Sonoline Siena, ACUSON S2000, Phillips IE33, Phillips Epiq5, ACUSON S3000, а также ультразвуковые системы Phillips IU-22, Phillips HD11XE, Phillips CX50 с обязательным применением датчиков 8–14 МГц цветового доплеровского и энергетического картирования.

КТ органов грудной клетки, по показаниям — придаточных пазух носа, конечностей, абдоминальной полости было проведено 75 (55,1%) пациентам на компьютерном томографе Siemens Somatom Emotion при толщине среза 2–4 мм (1 срез), а также Phillips Brilliance CT 16-Slice при толщине среза 1 мм (16 срезов). Детям до 3 лет проводилось анестезиологическое пособие для проведения данного исследования (внутривенное введение пропофола 4–8 мг/кг/ч).

Магнитно-резонансное исследование было проведено 9 (6,6%) пациентам для диагностики поражения центральной нервной системы, инфекционных и токсических осложнений на аппарате МРТ Magnetom Skyra model №10432915 T3,0.

Общее обезболивание применялось всем 136 (100%) пациентам для выполнения костномозговых и спинномозговых пункций, постановки центрального венозного доступа. Анестезиологическое пособие проводилось врачом-анестезиологом под масочным наркозом севофлураном (0,5–1,0 МАК) в потоке с кислородом и/или внутривенном введении пропофола (4–8 мг/кг/ч).

2.2 Методы определения минимальной остаточной болезни

С целью контроля достижения иммунологической ремиссии всем 136 (100%) пациентам определялся уровень МОБ методом проточной цитофлуориметрии в контрольные дни терапии (15 и 33-й дни) в лаборатории иммунологии гемопоэза клинико-лабораторного отдела НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (заведующий лабораторией — д.м.н., проф. Н.Н. Тупицын). В панель анализируемых антител было включено до 20 маркеров. При их окрашивании использовались меченные флюорохромные метки FITC, PE, PE-Cy5.5, Per-CP, APC, APC-H7, V450, V500 производства Beckman Coulter, Becton Dickinson и ООО «Сорбент». Оценка проточно-цитометрических параметров проводилась с использованием программы FCS Express v.3.

МОБ-статус определялся как «положительный» при результате превышающим 0,01%, «отрицательный» — при менее 0,01%.

Для мониторинга молекулярной ремиссии 3 пациентам дополнительно определялся уровень МОБ методом ПЦР. Исследование проводилось в лаборатории цитогенетики НИИ канцерогенеза ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (заведующий лабораторией — к.б.н. Копнин П.Б.) и в лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ «ННИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (заведующая лабораторией — к.м.н. Ольшанская Ю.В.).

2.3 Стратификация пациентов по группам риска развития рецидива и программа лечения

Все пациенты с первично установленным диагнозом ОЛЛ и начавшие химиотерапевтическое лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009 были стратифицированы по группам риска. Критерии распределения в группы стандартного, среднего и высокого риска приведены в таблице 11.

Таблица 11 — Критерии стратификации пациентов по группам риска

Стандартный риск	Средний риск	Высокий риск
<p>Все критерии соблюдены:</p> <p>1) при постановке диагноза возраст пациента 1–5 лет</p> <p>2) при первичной диагностике уровень иЛей* менее 20 000/мкл</p> <p>3) на 8-й день терапии преднизолоном АКБ в периферической крови менее 1000/мкл</p>	<p>Клинические случаи, которые не подходят под критерии стандартного или высокого риска</p>	<p>Соблюден 1 и более критерий:</p> <p>1) на 8-й день терапии преднизолоном АКБ в периферической крови более 1000/мкл</p> <p>2) на 15-й день терапии МОБ >10 или М3</p> <p>3) на 33-й день терапии ответ по костному мозгу М2 или М3</p> <p>4) наличие транслокации t(9;22)</p>

4) на 15-й день терапии ответ по костному мозгу M1 или M2 5) на 15-й день терапии уровень МОБ < 0,1%		BCR-ABL, t(4;11) MLL/AF4 или гиподиплоидный набор хромосом
Примечание: АКБ — абсолютное количество бластов, иЛей — инициальный уровень лейкоцитов		

Всем больным проводилась диагностика лейкозного поражения ЦНС по наличию или отсутствию лимфобластов, цитоза в препарате спинномозговой жидкости, приготовленном на цитоспине и/или клинических и КТ/МРТ-данных. Согласно критериям протокола ALL IC-BFM 2009, пациентам выставлялся один из возможных трех статусов, в зависимости от которого определялась кратность проведения спинномозговых пункции (данный статус не входит в критерии стратификации):

ЦНС статус 1:

- нет признаков поражения ЦНС (клинически, по результатам визуализации КТ/МРТ, патологических изменений глазного дна при первичном офтальмологическом осмотре);

- при цитологическом исследовании спинномозговой жидкости отсутствуют бластные клетки.

ЦНС статус 2:

- при цитологическом исследовании спинномозговой жидкости бластные клетки отсутствовали; в препарате, приготовленном на цитоспине, соотношение эритроцитов к лейкоцитам было менее 100:1; цитоз в 1 мкл спинномозговой жидкости не превышал 5 клеток; визуально пункция была атравматичной;

- при цитологическом исследовании спинномозговой жидкости бластные клетки присутствовали, но в препарате, приготовленном на цитоспине, соотношение эритроцитов к лейкоцитам более 100:1. Данная лабораторная

картина расценивалась как результат травматичной пункции и контаминации спинномозговой жидкости кровью;

- травматичная пункция (визуально определялась кровь в спинномозговой жидкости) в сочетании с инициальным лейкоцитозом выше 50 тыс/мкл.

ЦНС статус 3:

- по данным КТ/МРТ определялось массивное поражение тканей головного мозга и его оболочек;

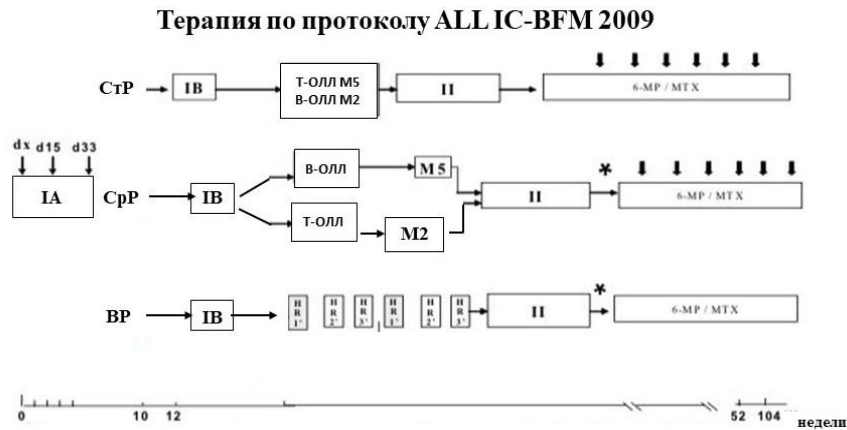
- у пациентов отмечались симптомы паралича черепно-мозговых нервов, которые не были связаны с другими причинами, в т.ч. при отсутствии бластных клеток в препарате спинномозговой жидкости;

- отмечалось лейкозное поражение сетчатки, в т.ч. при отсутствии бластных клеток в препарате спинномозговой жидкости;

- при проведении атравматичной пункции в 1 мкл спинномозговой жидкости цитоз был более 5 клеток, при этом большая часть клеток в препарате, приготовленном на цитоспине, — бласты;

- если была сомнительна контаминация спинномозговой жидкости кровью, то поражение ЦНС было подтверждено на основании хотя бы одного из следующих показателей: а) цитоз более 5 клеток/мкл, большая часть клеток при исследовании препарата, приготовленного на цитоспине, являются бластами и соотношение эритроцитов к лейкоцитам менее 100:1; б) цитоз более 5 клеток/мкл и процент опухолевых клеток в спинномозговой жидкости выше, чем в периферической крови.

Пациентам проводилось химиолучевое лечение по программе ALL IC-BFM 2009 (Рисунок 1).



Примечание: IA — протокол IA, IB — протокол IB, II — протокол II, HR — «блоковая» ПХТ, СтР — стандартный риск, СрР — средний риск, ВР — высокий риск, М2 — метотрексат 2 г/м², М5 — метотрексат 5 г/м², * — лучевая терапия при необходимости, 6-МП — 6-меркаптопурин, МТХ — метотрексат, эндолюмбальное введение метотрексата в возрастной дозе)

Рисунок 1 — Схема лечения по протоколу ALL IC-BFM 2009

Для всех больных протокол I являлся единым этапом лечения, в процессе которого происходила оценка ответа на лечение и стратификация по группам риска.

Протокол I:

Фаза IA

1) Преднизолон 60 мг/м²/сут внутрь в 3 приема после еды в 1–28 дни. Терапия начиналась с 25% расчетной дозы в первый день, которая постепенно увеличивалась в течение 4 дней до 100% (25–50–75–100%). С 29-го дня в течение 9 дней доза преднизолона снижалась на 50% каждые 3 дня;

2) Винкристин 1,5 мг/м²/сут (максимальная доза 2,0 мг) внутривенно струйно в 8, 15, 22, 29-й дни терапии;

3) Даунорубицин 30 мг/м²/сут внутривенно капельно в течение 1 часа в 8, 15, 22, 29-й дни терапии;

4) L-аспарагиназа 5000 ед/м²/сут внутривенно капельно в течение 1 часа в 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33-й дни. Возможна замена L-аспарагиназы на

пегилированную форму (ПЕГ-аспарагиназу) в дозе 2500 мг/м²/сут в 12 и 24-й дни терапии, так как одно введение ПЕГ-аспарагиназы заменяет 4 введения L-аспарагиназы или на аспарагиназу *Erwinia chrysanthemi* в дозе 10 000 ед/м² (разовая доза (РД)) внутримышечно в 12, 15, 18, 24, 27 и 30-й дни блока; промежуток между введениями винкристина и препарата L-аспарагиназы был не менее 12 часов;

5) Метотрексат (МТХ) в возрастной дозировке (Таблица 12) интратекально. При ЦНС статусе 1 спинномозговая пункция проводилась в 1, 12 и 33-й дни терапии, при ЦНС статусе 2 и 3 — в 1, 12, 18, 27, 33-й дни.

Таблица 12 — Возрастные дозировки метотрексата, цитарабина и преднизолона при интратекальном введении

Возраст, годы	Доза, мг		
	Метотрексат	Цитарабин	Преднизолон
≥1 и <2	8	20	6
≥2 и <3	10	26	8
≥3	12	30	10

Для начала следующей фазы лечения клинично-инструментальный статус пациентов должен был отвечать всем нижеперечисленным требованиям:

- 1) удовлетворительное общее состояние;
- 2) отсутствие тяжелых инфекционных осложнений;
- 3) креатинин крови в пределах возрастной нормы;
- 4) лейкоциты ≥ 2 тыс/мкл, гранулоциты ≥ 500/мкл, тромбоциты ≥ 50 тыс/мкл.

Перед введением 4 доз цитарабина было необходимо наличие лейкоцитов ≥ 500/мкл, тромбоцитов ≥ 30 тыс/мкл.

Фаза 2В

1) Циклофосфамид 1000 мг/м²/сут внутривенно капельно в течение 1 часа в 36 и 64-й дни. Терапия проводилась на фоне введения уромитексана 400

мг/м² внутривенно струйно в 0, 4, 8-й часы от начала введения циклофосфида, а также назначалась инфузионная поддержка из расчета 3000 мл/м²;

2) Цитарабин 75 мг/м²/сут внутривенно струйно в течение 38–41, 45–48, 52–55, 59–62-го дней терапии (4 блока);

3) 6-меркаптопурин 60 мг/м²/сут внутрь в течение 36–63-го дней терапии;

4) Метотрексат в возрастной дозировке (Таблица 12) интратекально в дни начала 2-го и 4-го блоков цитарабина (45 и 59-й дни).

После завершения лечения по протоколу I следующий этап терапии начинался через 2 недели. Для пациентов групп стандартного и среднего риска лечение проводилось по протоколу mM (В-ОЛЛ) или М (Т-ОЛЛ). Детям с ОЛЛ группы высокого риска была необходима ПХТ высокодозными блоками HR1, HR2, HR3 с двукратным повторением цикла.

Перед началом лечения по протоколам mM или М, а также перед каждым блоком высокодозной химиотерапии у всех пациентов были соблюдены нижеперечисленные требования:

- 1) достижение и сохранение полной ремиссии;
- 2) удовлетворительное общее самочувствие;
- 3) отсутствие тяжелых инфекционных осложнений;
- 4) креатинин крови в пределах возрастной нормы;
- 5) АЛТ/АСТ ≤ 5 возрастных норм, общий билирубин ≤ 3 возрастных норм;
- 6) лейкоциты ≥ 2 тыс/мкл, гранулоциты ≥ 500 /мкл, тромбоциты ≥ 50 тыс/мкл.

Протокол mM (В-ОЛЛ) и протокол М (Т-ОЛЛ): длительность терапии — 56 дней

Согласно протоколу, пациентам в 1-й день проводилась костномозговая пункция с целью контроля сохранения костномозговой, иммунологической и, при необходимости, молекулярной ремиссии:

- 1) б-меркаптопурин 25 мг/м²/сут внутрь в течение 56 дней;
- 2) Метотрексат 2000 мг/м²/сут (протокол mM) и 5000 мг/м²/сут (протокол M) внутривенно капельно в течение 24 часов в 8, 22, 36 и 50-й дни терапии. 1/10 дозы вводится за 30 минут, далее выполнялась эндолюмбальная пункция и после нее оставшиеся 90% за 23,5 часа. Параллельно введению МТХ назначалась инфузионная поддержка из расчета 3000 мл/м² с добавлением 5%-го раствора NaHCO₃. На 42, 48 и 54-й час от начала ввода препарата определялась концентрация МТХ и проводилось введение кальция фолината (лейковорин), расчет дозы которого в зависимости от концентрации МТХ в часы определения уровня МТХ в плазме крови представлен на рисунке 2;
- 3) Метотрексат в возрастной дозировке (Таблица 12) интратекально в 8, 22, 36 и 50-й дни терапии.

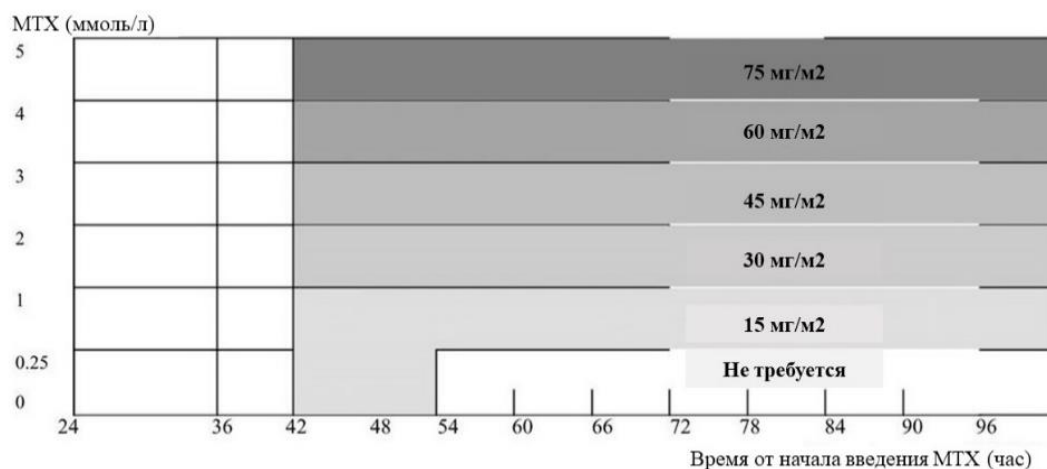


Рисунок 2 — Расчет дозы лейковорина в зависимости от концентрации метотрексата в плазме крови в часы определения данного показателя

Блок HR1:

В 1-й день блока, аналогично с протоколами mM и M, пациентам проводилась костномозговая пункция с целью контроля сохранения или достижения полной ремиссии, а также спинномозговая пункция с

интратекальным введением химиопрепаратов для профилактики или лечения нейролейкоза:

1) Дексаметазон $20 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ внутрь в 3 приема после еды 1-5-й дни терапии;

2) Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ (максимальная доза $2,0 \text{ мг}$) внутривенно струйно в 1 и 6-й дни терапии;

3) Метотрексат $5000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ внутривенно капельно в течение 24 часов в 1-й день терапии. $1/10$ дозы вводилась за 30 минут, далее выполнялась спинномозговая пункция и после нее оставшиеся 90% за 23,5 часа. Параллельно введению МТХ назначалась инфузионная поддержка из расчета 3000 мл/м^2 с добавлением 5%-го раствора NaHCO_3 . На 42, 48 и 54-й час от начала введения препарата определялась концентрация МТХ и проводилось введение кальция фолината (лейковорин), расчет дозы которого в зависимости от концентрации МТХ в часы определения уровня МТХ в плазме крови представлен на рисунке 2.

4) Циклофосфамид 200 мг/м^2 (РД) 5 доз внутривенно капельно за 1 час с интервалом 12 часов 2–5-й дни. Терапия проводилась на фоне введения уромитексана 70 мг/м^2 внутривенно струйно в 0, 4, 8-й часы от начала введения циклофосфамида. Также назначалась инфузионная поддержка из расчета 3000 мл/м^2 ;

5) Цитарабин 2000 мг/м^2 (РД) 2 дозы внутривенно капельно за 3 часа с интервалом 12 часов в 5-й день блока. Для предупреждения развития кератоконъюнктивита и нейротоксичных побочных эффектов в течение 2–3 дней назначались глазные дексаметазоновые капли и внутривенное введение витамина В6 150 мг/м^2 с интервалом 12 часов;

6) L-аспарагиназа $25\ 000 \text{ ед/м}^2$ (РД) внутривенно капельно за 2 часа в 6 и 11-й дни. Возможна замена L-аспарагиназы на ПЕГ-аспарагиназу в дозе $2500 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ только в 6-й день терапии или на аспарагиназу *Erwinia chrysanthemi* в дозе $10\ 000 \text{ ед/м}^2$ (РД) внутримышечно в 6, 8, 10-й дни блока; интервал между введениями винкристина и препарата аспарагиназы был не менее 12 часов;

7) Метотрексат, цитарабин, преднизолон в возрастной дозировке (Таблица 13) интратекально в 1-й день блока.

Блок HR2:

Согласно протоколу ALL IC-BFM 2009, в 1-й день блока всем пациентам проводилась костномозговая пункция с целью контроля сохранения или достижения полной ремиссии, а также спинномозговая пункция с интратекальным введением химиопрепаратов для профилактики или лечения нейролейкоза:

1) Дексаметазон $20 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ внутрь в 3 приема после еды 1–5-й дни терапии;

2) Виндезин $3 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ (максимальная доза 5 мг) внутривенно струйно в 1 и 6-й дни терапии. Возможна замена на винкрестин $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ (максимальная доза 2,0 мг) внутривенно струйно в 1 и 6-й дни терапии;

3) Метотрексат $5000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ внутривенно капельно в течение 24 часов в 1-й день блока. 1/10 дозы вводится за 30 минут, далее выполнялась люмбальная пункция и после нее оставшиеся 90% за 23,5 часа. Параллельно введению МТХ назначалась инфузионная поддержка из расчета 3000 мл/м^2 с добавлением 5%-го раствора NaHCO_3 . На 42, 48 и 54-й час от начала ввода препарата определялась концентрация МТХ и проводилось введение кальция фолината (лейковорин); расчет дозы которого в зависимости от концентрации МТХ в часы определения уровня МТХ в плазме крови представлен на рисунке 2;

4) Ифосфамид 800 мг/м^2 (РД) 5 доз внутривенно капельно за 1 час с интервалом 12 часов 2-5-й дни. Терапия проводилась на фоне введения уромитексана 300 мг/м^2 внутривенно струйно в 0, 4, 8-й часы от начала введения ифосфамида. Также назначалась инфузионная поддержка из расчета 3000 мл/м^2 ;

5) Даунорубицин $30 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ внутривенно капельно за 24 часа в 5-й день терапии;

6) L-аспарагиназа $25\ 000 \text{ ед/м}^2$ (РД) внутривенно капельно за 2 часа в 6 и 11-й дни. Возможна замена L-аспарагиназы на ПЕГ-аспарагиназу в дозе 2500

мг/м²/сут только в 6-й день терапии или на аспарагиназу *Erwinia chrysanthemi* в дозе 10 000 ед/м² (РД) внутримышечно в 6, 8, 10-й дни блока; интервал между введениями винкристина и препарата аспарагиназы не менее 12 часов;

7) Метотрексат, цитарабин, преднизолон в возрастной дозировке (Таблица 12) интратекально в 1-й день блока.

Блок HR3:

В 5-й день блока всем пациентам проводилась спинномозговая пункция с интратекальным введением химиопрепаратов для профилактики развития или лечения нейролейкоза:

1) Дексаметазон 20 мг/м²/сут внутрь в 3 приема после еды 1–5-й дни терапии;

2) Цитарабин 2000 мг/м² (РД) 4 дозы внутривенно капельно за 3 часа с интервалом 12 часов 1–2-й дни блока. Для предупреждения развития кератоконъюнктивита и нейротоксичных побочных эффектов в течение 2–3 дней назначались глазные дексаметазоновые капли и внутривенное введение витамина В6 150 мг/м² с интервалом 12 часов;

3) Этопозид 100 мг/м² (РД) внутривенно капельно за 1 час 5 доз с интервалом 12 часов 3–5-й дни блока;

4) L-аспарагиназа 25 000 ед/м² (РД) внутривенно капельно за 2 часа в 6 и 11-й дни. Возможна замена L-аспарагиназы на ПЕГ-аспарагиназу в дозе 2500 мг/м²/сут только в 6-й день терапии или на аспарагиназу *Erwinia chrysanthemi* в дозе 10000 ед/м² (РД) внутримышечно в 6, 8, 10-й дни блока; интервал между введениями винкристина и препарата аспарагиназы был не менее 12 часов;

5) Метотрексат, цитарабин, преднизолон в возрастной дозировке (Таблица 13) интратекально в 5-й день блока.

После завершения ПХТ по протоколам mM/M/HR и двухнедельного перерыва все пациенты получали завершающую фазу стационарного

химиотерапевтического лечения по протоколу II. Перед началом ПХТ было необходимо соблюдение всех критериев:

- 1) достижение и сохранение полной ремиссии;
- 2) удовлетворительное общее самочувствие;
- 3) отсутствие тяжелых инфекционных осложнений;
- 4) лейкоциты ≥ 2 тыс/мкл, гранулоциты ≥ 1 тыс/мкл, тромбоциты ≥ 100 тыс/мкл.

Протокол II:

Фаза I

В 1-й день терапии всем пациентам также выполнялась костномозговая пункция. Пациентам с инициальным поражением ЦНС проводились дополнительные спинномозговые пункции с интратекальным введением метотрексата, цитарабина и преднизолона:

- 1) Дексаметазон 10 мг/м²/сут внутрь в 3 приема после еды 1–21-й дни протокола. С 22-го дня доза снижалась в течение 9 дней на 50% каждые 3 дня;
- 2) Винкристин 1,5 мг/м²/сут (максимальная доза 2,0 мг) внутривенно струйно в 8, 15, 22, 29-й дни терапии;
- 3) Доксорубицин 30 мг/м²/сут внутривенно капельно в течение 1 часа в 8, 15, 22, 29-й дни терапии;
- 4) L-аспарагиназа 5000 ед/м²/сут внутривенно капельно в течение 1 часа в 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33-й дни лечения. Возможна замена L-аспарагиназы на пегилированную форму ПЕГ-аспарагиназу в дозе 2500 мг/м²/сут в 12 и 24-й дни терапии, так как одно введение ПЕГ-аспарагиназы заменяет 4 введения L-аспарагиназы или на аспарагиназу *Erwinia chrysanthemi* в дозе 10 000 ед/м² (РД) внутримышечно в 6, 8, 10-й дни блока; интервал между введениями винкристина и препарата L-аспарагиназы не менее 12 часов;
- 5) Метотрексат в возрастной дозировке (Таблица 13) интратекально в 1 и 18-й дни терапии.

Для продолжения терапии по программе следующей фазы лечения у всех пациентов соблюдались следующие требования:

- 1) удовлетворительное общее состояние;
- 2) отсутствие тяжелых инфекционных осложнений;
- 3) креатинин крови в пределах возрастной нормы;
- 4) лейкоциты ≥ 2 тыс/мкл, гранулоциты ≥ 500 /мкл, тромбоциты ≥ 50 тыс/мкл.

Перед введением 4 доз цитарабина необходимо наличие лейкоцитов ≥ 500 /мкл, тромбоцитов ≥ 30 тыс/мкл.

Фаза 2:

1) Циклофосфамид 1000 мг/м²/сут внутривенно капельно в течение 1 часа в 36 и 64-й дни. Терапия проводилась на фоне введения уромитексана 400 мг/м² внутривенно струйно в 0, 4, 8-й часы от начала введения циклофосфамида, а также назначалась инфузионная поддержка из расчета 3000 мл/м²;

5) Цитарабин 75 мг/м²/сут внутривенно струйно в течение 38-41-го, 45-48-го дней терапии (2 блока);

6) 6-меркаптопурин 60 мг/м²/сут внутрь в течение 36-49-го дней терапии;

7) Метотрексат в возрастной дозировке (Таблица 13) интратекально в дни начала 1-го и 2-го блоков цитарабина (38-й и 45-й дни).

Лучевая терапия

Все пациенты с В-ОЛЛ высокого риска (кроме тех, кто был стратифицирован в данную группу только на основании плохого ответа на преднизолон на 8-й день) и Т-ОЛЛ с инициальным гиперлейкоцитозом более 100 000/мкл получали лучевую терапию в течение 2,5 недель после завершения протокола II. При ЦНС статусе 1 и 2 пациенту назначалась профилактическая ЛТ, при ЦНС статусе 3 — лечебная. В таблице 13 приведены суммарные очаговые дозы (СОД) в зависимости от возраста, варианта ОЛЛ, группы риска, инициального уровня лейкоцитов и ЦНС статуса согласно протоколу ALL IC-BFM 2009.

Таблица 13 — Суммарная очаговая доза лучевой терапии

Возраст*, группа риска	ЦНС статус 1 и 2, Гр	ЦНС 3, Гр
≥ 1 и < 2 лет: СтР, СрР**	0	12
≥ 2 лет: СтР, СрР	0	18
≥ 1 лет: Т-ОЛЛ с инициальным гиперлейкоцитозом > 100 000/мкл	12	12
≥ 2 лет: Т-ОЛЛ с инициальным гиперлейкоцитозом > 100 000/мкл	12	18
≥ 1 лет: ВР (кроме тех случаев, основанных на плохом ответе на 8-й день)	12	18
Примечание: * к моменту начала ЛТ, **СтР — стандартный риск, СрР — средний риск, ВР — высокий риск		

Пациенты проходили лучевую терапию в радиологическом отделении (заведующий отделением — Григоренко В.А.) НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Поддерживающая терапия

Все пациенты через две недели после завершения протокола П/ЛТ получали поддерживающую терапию, которая состояла из ежедневного приема 6-меркаптопурина и еженедельного приема МТХ. В таблице 14 приведены дозы препаратов в зависимости от показателей крови.

Таблица 14 — Доза 6-меркаптопурина и метотрексата в зависимости от показателей крови во время поддерживающей терапии

Лейкоциты	Дозировка	6-меркаптопурин	Метотрексат
≥ 3000/мкл	150%	75 мг/ м ²	30 мг/ м ²
<3000/мкл и ≥ 2000/мкл	100%	50 мг/ м ²	20 мг/ м ²
<2000/мкл и ≥ 1000/мкл	50%	25 мг/ м ²	10 мг/ м ²
<1000/мкл	0%	0 мг/м ²	0 мг/ м ²

С целью профилактики ЦНС-рецидива пациентам с В-ОЛЛ стандартного и среднего рисков проводились 4 спинномозговые пункции с эндолюмбальным введением МТХ в возрастной дозировке (Таблица 12) ежемесячно. Пациенты с Т-ОЛЛ с инициальным гиперлейкоцитозом $<100\ 000/\text{мкл}$ и больные высокого риска, стратифицированные в данную группу только на основании плохого ответа на 8-й день терапии, получали 6 спинномозговых пункций с эндолюмбальным введением МТХ в возрастной дозировке.

Для всех пациентов общая продолжительность лечения от начала протокола I до окончания поддерживающей терапии составляла 104 недели (24 месяца).

2.4 Критерии оценки эффективности терапии

Полная ремиссия (ПР) — по данным морфологического исследования костного мозга количество бластных клеток менее 5% при полиморфной картине субстрата и достаточном количестве миелокариоцитов, при негативном МОБ-статусе, восстановленных общеклинических показателях крови, отсутствии экстрамедуллярных проявлений ОЛЛ.

Безрецидивная выживаемость (БРВ) — время от момента наступления полной ремиссии до возникновения рецидива или окончания исследования (01.12.2022).

Бессобытийная выживаемость (БСВ) — время от начала лечения до момента возникновения события (смерть во время лечения от любой причины, отсутствие ПР, рецидив, вторая опухоль, выраженная токсичность, не позволяющая продолжить программную терапию, отказ родителей/официальных представителей от лечения) или до окончания исследования (01.12.2022).

Общая выживаемость (ОВ) — время от начала лечения до окончания исследования (01.12.2022) или смерти больного от любой причины.

Индукционная летальность — летальный исход, развившийся из-за осложнений терапии/основного заболевания в течение фазы индукции до начала этапа консолидации.

Рефрактерность — отсутствие полной ремиссии после проведенного этапа индукции ремиссии.

Рецидивы заболевания классифицировались по сроку возникновения: сверхранние (в течение 18 месяцев от начала терапии), ранние (в течение 6 месяцев после окончания поддерживающей терапии), поздние (через 6 месяцев после окончания поддерживающей терапии).

Изолированный костномозговой рецидив — по данным морфологического исследования костного мозга бластных клеток 20% и более после ранее достигнутой ПР, отсутствие экстрамедуллярных проявлений.

Комбинированный рецидив — по данным морфологического исследования костного мозга бластных клеток более 5% после ранее достигнутой ПР, наличие экстрамедуллярных проявлений рецидива ОЛЛ.

Изолированный экстрамедуллярный рецидив — по данным морфологического исследования количество бластных клеток в костном мозге не превышает 5% при наличии подтвержденных экстрамедуллярных проявлений ОЛЛ.

Нейролейкоз — поражение опухолевыми клетками ЦНС, определяемое при обнаружении цитоза более 5 клеток на 1 мкл исследуемой спинномозговой жидкости и/или при наличии массивного поражения тканей головного мозга по данным КТ/МРТ, лейкозного поражения сетчатки, а также при клинической симптоматике паралича черепно-мозговых нервов.

2.5 Анализ токсичности программной полихимиотерапии

Оценка токсичности терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009 проводилась согласно рекомендациям CTCAE Version 5.0, которая представлена в таблице А.1 в приложении А (Приложение А) [30].

2.5 Статистический анализ

Анализ данных пациентов, включенных в исследование, был произведен на основании ретро- и проспективной оценки. Сформированная база включала индивидуальные признаки пациентов детского возраста, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009 с 26.01.2010 г. по 01.12.2022 г.

На основании комплексной оценки клинических, иммунологических, генетических и статистических показателей была определена эффективность и токсичность терапии лечения острого лимфобластного лейкоза у детей согласно протоколу ALL IC-BFM 2009. Весь материал был подвергнут факторному анализу с определением совокупности факторов для формирования групп риска. Обработка результатов проводилась в компьютерной программе IBM SPSS Statistics 20. Полученные результаты подвергались оценке достоверности при помощи логранкового теста, параметрические данные по критерию Стьюдента, непараметрические сравнивались путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. При сравнении групп с ожидаемыми показателями менее 10 использовалось вычисление точного критерия Фишера. Построение кривых выживаемости было осуществлено по методике Каплана-Мейера.

ГЛАВА 3.

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ
ЛЕЙКОЗОМ ПО ПРОТОКОЛУ ALL IC-BFM 2009**

В исследовании проанализированы данные 136 пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет с первично установленным диагнозом ОЛЛ. Среди пациентов было 69 мальчиков и 67 девочек (соотношение 1,03:1). Минимальный возраст — 17 месяцев, максимальный — 206 месяцев, Ме 58 [37;95] месяцев. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 15.

Таблица 15 — Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Признак	Число пациентов	
	абс.	%
Лихорадка		
есть	105	77,2
нет	31	22,8
Суставной синдром		
есть	43	31,6
нет	93	68,4
Патологический перелом		
есть	11	8,1
нет	125	91,9
Геморрагический синдром		
есть	77	56,6
нет	59	43,4
Периферическая лимфаденопатия		
есть	65	47,8
нет	71	52,2
Гепатомегалия		
нет	38	27,9

Продолжение таблицы 15

<3 см	54	39,7
≥3 и <5 см	24	17,7
≥5 см	20	14,7
Спленомегалия		
нет	69	50,7
<3 см	33	24,3
≥3 и <5 см	16	11,8
≥5 см	18	13,2
Инициальный уровень лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$		
<20	86	63,2
≥20 и <50	31	22,8
≥50 и <100	16	11,8
≥100	3	2,2
Гемоглобин, г/л		
<80	42	30,9
≥80 и <100	46	33,8
≥100	48	35,3
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$		
<20	23	16,9
≥20 и <50	32	23,6
≥50 и <100	35	25,7
≥100	46	33,8
Бласты периферической крови, кл/мкл		
нет	13	9,6
<100	37	27,2
≥100 и <1000	39	28,7
≥1000	47	34,5
Поражение ЦНС		
ЦНС статус 1	134	98,52
ЦНС статус 2	1	0,74
ЦНС статус 3	1	0,74
Экстранодальное поражение (кроме ЦНС)		
есть	8	5,9
нет	128	94,1

В клинической картине у пациентов наиболее часто встречалась лихорадка (субфебрильное/фебрильное повышение температуры тела), отмеченная у 105 (77,2%) детей с первично диагностированным ОЛЛ. У 98 (72,1%) больных была гепатомегалия (край печени выступал из-под реберной дуги более чем на 1 см пальпаторно), у 67 (49,3%) — спленомегалия (край селезенки выступал из-под реберной дуги более чем на 1 см пальпаторно). Периферическая лимфаденопатия (лимфоузлы более 1,5 см пальпаторно) обращала на себя внимание менее чем в половине случаев — у 65 (47,8%) детей.

При физикальном осмотре геморрагический синдром отмечался у 77 (56,6%) пациентов в виде петехиальной сыпи на слизистых и коже, экхимозов, носовых кровотечений. Суставной синдром (симптомы артралгии и оссалгии) был у 43 (31,6%) детей, патологические переломы (длинных трубчатых, позвонков) были диагностированы только у 11 (8,1%) пациентов.

У 86 (63,2%) больных при первичной диагностике инициальный уровень лейкоцитов был менее $20 \times 10^9/\text{л}$, у 50 (36,8%) отмечался лейкоцитоз выше данного значения. Выраженная анемия (гемоглобин менее 80 г/л) обращала на себя внимание только у трети наблюдаемых детей — у 42 (30,9%), тромбоцитопения (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) чаще — у 55 (40,4%) пациентов. Бластоз периферической крови был у 123 (90,4%) больных, у 47 (34,6%) детей абсолютное количество бластов превышало 1000 кл/мкл.

Поражение ЦНС (ЦНС статус 3) было отмечено только у 1 пациента, также как и ЦНС статус 2 — у 1 больного. Остальным детям (134 пациента) после проведенных исследований спинномозговой жидкости, а также по результатам РКТ/МРТ был диагностирован ЦНС статус 1. Экстранодальное поражение отмечалось у 8 (5,9%) пациентов: опухолевое мягкотканое новообразование лицевой части головы у 4 и почки у 2 больных, в позвонках L2-L3 у 1 ребенка, лейкемиды (специфическое поражение кожи) у 1 пациента. Ни у кого из мальчиков не было диагностировано первичного поражения яичек.

Согласно результатам цитологических и цитохимических исследований образцов костного мозга бластные клетки были отнесены к одному из возможных вариантов FAB-классификации. У преобладающего числа пациентов (133 больных) отмечался L2-вариант, только у 3 (2,2%) детей был L1.

Среди пациентов с ОЛЛ наиболее часто определялись бластные клетки В-линейной дифференцировки. Иммунологический подвариант пре-пре-В («common», «общий», ВII) превалировал в наблюдаемой группе пациентов. В таблице 16 представлена частота встречаемости Т- и В-ОЛЛ в исследуемой когорте, а также распределение иммунологических подвариантов.

Таблица 16 — Частота встречаемости Т- и В- острого лимфобластного лейкоза в проводимом исследовании и распределение иммунологических подвариантов

Вариант	Число больных		Иммунологический подвариант	Число больных	
	абс.	%		абс.	%
В-ОЛЛ	118	86,8	Про-В (VI)	5	3,7
			Пре-пре-В (VII)	112	82,4
			Пре-В (VIII)	1	0,7
Т-ОЛЛ	18	13,2	Про-Т (TI)	1	0,7
			Пре-Т (TII)	17	12,5

Цитогенетическое исследование было выполнено 58 (42,6%) пациентам. Чаще всего у больных была обнаружена транслокация t(12;21) и гипердиплоидный набор хромосом. В таблице 17 представлено распределение различных цитогенетических aberrаций у пациентов с ОЛЛ.

Таблица 17 — Распределение цитогенетических aberrаций у пациентов с острым лимфобластным лейкозом

Цитогенетическая aberrация	Количество пациентов	
	абс.	%
t(12;21)	11	19,0

Продолжение таблицы 17

Гипердиплоидия (в т.ч. сочетанная с del(9p))	15	25,9
t(9;22)	3	5,2
MLL t(11;19)	2	3,4
RUNX1 (t(8;21))	1	1,7
Делеция длинного плеча 11 хромосомы	1	1,7
dic(9;17)(p13;p11) сочетанная с делецией 3' конца гена PAX5	1	1,7
Моносомия 7 хромосомы в сочетании с del(9p)	1	1,7
TLX1	1	1,7
ZNF384	1	1,7
46, XY, del (11) (q14;q22) t(11;14)(q14;q11), t(14;14)(q13;11)	1	1,7
Стандартный кариотип, отсутствует митоз, стратифицирующих транслокаций не обнаружено	20	34,6
Всего	58	100

Согласно полученным результатам, пациенты имели гетерогенные клинические, иммунологические и цитогенетические характеристики, что является аналогичным мировым данным.

Все 136 (100%) пациентов начали лечение по программе ALL IC-BFM 2009 с фазы индукции ремиссии протокол I (Protocol I). На 8-й день терапии всем больным была проведена оценка лейкоцитарной формулы с подсчетом бластных клеток. У 124 (91,2%) детей отмечался «хороший» ответ на терапию, однако у 12 (8,8%) больных АКБ превышало 1000 клеток/мкл, в связи с чем пациенты уже на этом этапе лечения были стратифицированы в группу высокого риска развития рецидива.

На 15 и 33-й дни протокола для определения эффективности лечения и дальнейшей стратификации по группам риска всем 136 (100%) пациентам было проведено морфологическое исследование костного мозга; уровень МОБ был оценен 134 (98,5%) больным на 15-й день (по техническим причинам 2 детям данное исследование не проводилось). В связи с летальным исходом 1 пациента

до наступления 33-го дня терапии анализ эффективности ответа по морфологическим и иммунологическим критериям проводился 135 (99,3%) больным. В таблицах 18 и 19 представлены результаты оценки ответа на лечение по костному мозгу и МОБ.

Таблица 18 — Распределение результатов оценки эффективности терапии по костному мозгу

День терапии	Морфологический ответ по костному мозгу					
	M1		M2		M3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
15-й день	105	77,2	24	17,6	7	5,2
33-й день	133	98,5	1	0,75	1	0,75

Таблица 19 — Результаты определения минимальной остаточной болезни среди пациентов на 15 и 33-й дни терапии

День терапии	МОБ-позитивный статус		МОБ-негативный статус	
	абс.	%	абс.	%
15-й день	120	89,6	14	10,4
33-й день	55	40,7	80	59,3

Для определения МОБ дополнительно 3 (2,2%) пациентам было проведено молекулярное исследование методом ПЦР транскриптов BCR-ABL (t(9;22)) и MLL (t(11;19)). По результатам данных исследований только 1 пациент с выявляемым транскриптом BCR-ABL достиг МОБ-негативного статуса к 33-му дню. У всех 3 детей отмечалась корреляция между показателями МОБ по результатам ПЦР и ИФТ: у пациента с МОБ-негативным статусом иммунологическая ремиссия была сопряжена с молекулярной. В остальных

случаях МОБ-положительный статус, полученный по результатам ИФТ, был подтвержден обнаружением опухолеспецифического транскрипта методом ПЦР.

На 15-й день терапии большая часть пациентов — 105 (77,2%) детей — достигли ответа M1 по данным морфологического исследования костного мозга, однако при этом у 120 (89,6%) сохранялся МОБ-положительный статус, т.е. отсутствовала иммунологическая ремиссия. На рисунке 3 представлено сравнение результатов морфологического ответа по костному мозгу с оценкой МОБ. В большинстве случаев (из 105 пациентов с M1 ответом у 91 (86,7%) уровень МОБ был $\geq 0,01\%$) на 15-й день костномозговая ремиссия отмечалась с сохранением МОБ-положительного статуса, показатель которого стал решающим в стратификации пациентов по группам риска и выборе дальнейшей тактики лечения.

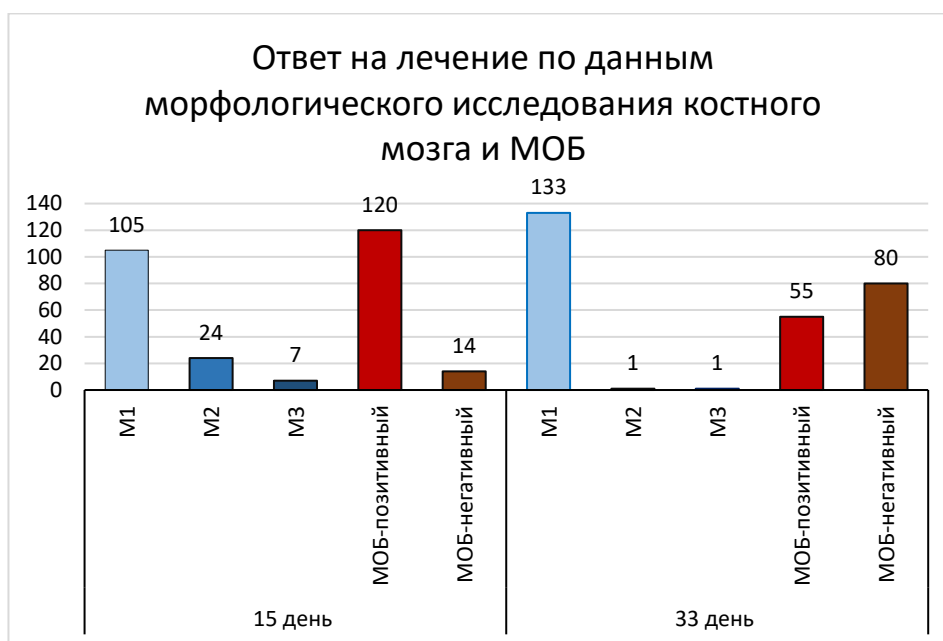


Рисунок 3 — Результаты морфологического исследования костного мозга и оценки уровня минимальной остаточной болезни

Согласно данным рисунка 3, можно сделать вывод, что хороший ответ M1 по результатам миелограммы, определяющий морфологическую ремиссию, в большинстве случаев не был сопряжен с МОБ-негативным статусом, что и

определяет важность и необходимость оценки МОБ как главного критерия стратификации пациентов на 15-й день терапии. На 33-й день морфологическая ремиссия, коррелирующая с иммунологической, была достигнута более чем у половины детей с ОЛЛ. В таблицах 20 и 21 представлены результаты оценки эффективности лечения у пациентов с различными иммуноподвариантами ОЛЛ на 15 и 33-й дни ПХТ.

Таблица 20 — Результаты распределения ответов по костному мозгу у пациентов с В- и Т- острого лимфобластного лейкоза на этапе индукции ремиссии

День терапии	В-ОЛЛ						Т-ОЛЛ					
	М1		М2		М3		М1		М2		М3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
15-й день	93	78,9	20	16,9	5	4,2	12	66,7	4	22,3	2	11,0
33-й день	116	98,2	1	0,9	1	0,9	17	94,4	0	0	1	5,6

Примечание: на 33-й день определение ответа по морфологическому исследованию костного мозга не проводилось у 1 ребенка с В-ОЛЛ из-за летального исхода до дня стратификации

Таблица 21 — Результаты распределения ответов по минимальной остаточной болезни у пациентов с В- и Т-острым лимфобластным лейкозом на этапе индукции ремиссии

День терапии	В-ОЛЛ				Т-ОЛЛ			
	МОБ «+»		МОБ «-»		МОБ «+»		МОБ «-»	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
15-й день	102	86,5	14	11,8	18	100	0	0
33-й день	43	36,4	74	62,7	12	66,7	6	33,3

Примечание: на 15-й день по техническим причинам уровень МОБ не определялся у 2 пациентов с В-ОЛЛ, на 33-й день у 1 ребенка с В-ОЛЛ из-за летального исхода до дня стратификации

Согласно полученным результатам морфологических и иммунологических исследований костного мозга и оценки уровня МОБ, ответ на проводимое лечение среди пациентов с В-ОЛЛ был лучше ($p = 0,1$ для 15-го дня и $p = 0,004$ для 33-го дня), чем среди больных с Т-ОЛЛ.

На основании данных об инициальных характеристиках заболевания, цитогенетических особенностях, ответа на лечение на 8, 15 и 33-й дни 134 (98,5%) пациента были стратифицированы по группам риска. У 1 ребенка было отмечено рефрактерное течение заболевания, в связи с чем он был переведен на вторую линию ПХТ (противорецидивную); 1 больной не достиг 33-го дня лечения из-за смерти в результате развившегося панкреонекроза (индукционная летальность составила 0,74%). На рисунке 4 представлена динамика распределения пациентов по группам риска в зависимости от дня терапии.

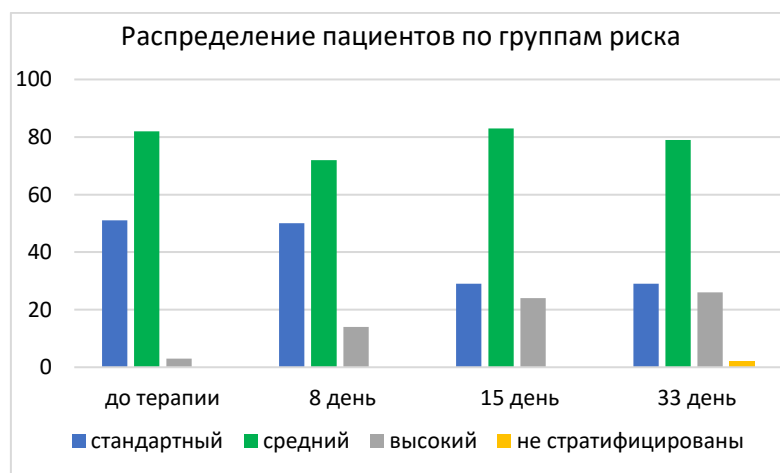


Рисунок 4 — Динамика распределения пациентов по группам риска согласно инициальным данным (до терапии) на 8, 15 и 33-й дни лечения

Несмотря на морфологический ответ по костному мозгу M1 у 13 (9,6%) больных и M2 у 6 (4,4%), пациенты были рестратифицированы из группы стандартного риска в среднюю на основании уровня МОБ более 0,01%. Помимо этого, у 2 пациентов при M1 ответе и у 4 при M2 уровень МОБ составлял более 10% на 15-й день, что также определило проведение дальнейшего лечения по ветви протокола, предусмотренной для группы высокого риска несмотря на то,

что морфологический ответ предполагал терапию по группе среднего риска. Для данных пациентов именно показатель МОБ стал индикатором необходимости более интенсивной ПХТ. Итоговые результаты стратификации пациентов после 33-го дня представлены в таблице 22.

Таблица 22 — Распределение пациентов по группам риска после 33-го дня лечения

Прогностическая группа	Число больных	
	абс.	%
Стандартного риска	29	21,3
Среднего риска	79	58,1
Высокого риска	26	19,1
Не стратифицированы	2	1,5
Всего	136	100

Наиболее многочисленной являлась группа среднего риска, в которую были стратифицированы 79 (58,1%) пациентов. Группы стандартного и высокого риска были практически одинаковы, количество больных составило 29 (21,3%) и 26 (19,1%), соответственно.

Общая выживаемость (ОВ) для всех пациентов с ОЛЛ, представленная на рисунке 4, составила $91,2 \pm 2,4\%$, Me 92 [59;118] $\pm 3,3$ месяцев. Из 12 летальных исходов 6 (50,0%) были связаны с прогрессией заболевания после диагностированного рецидива, 1 случай связан с рефрактерным течением, 2 возникли как результат неэффективного лечения вторых опухолей (ОМЛ и глиобластомы), 3 пациента умерли из-за развившейся токсичности и инфекционных осложнений во время терапии впервые установленного ОЛЛ.

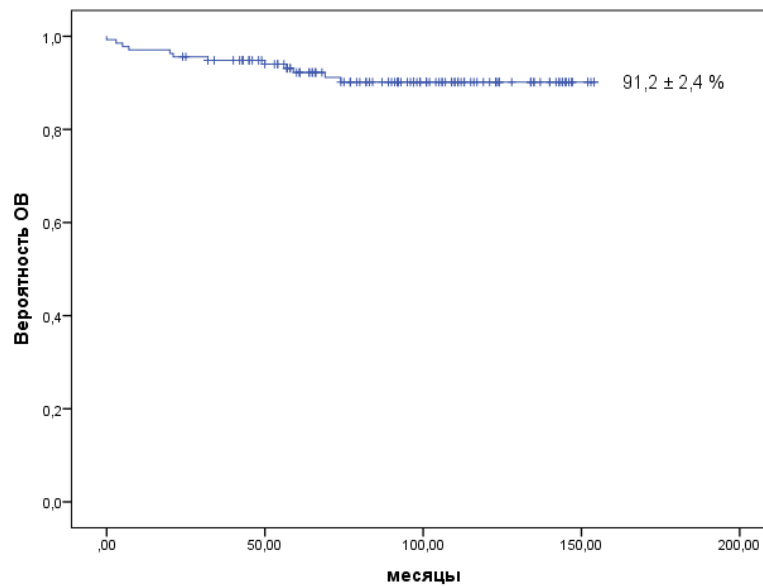


Рисунок 4 — Общая выживаемость для всех пациентов, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009

Бессобытийная выживаемость (БСВ) для всех пациентов составила $82,4 \pm 3,3\%$, Ме 87 [56;112] $\pm 3,4$ месяцев (Рисунок 5).

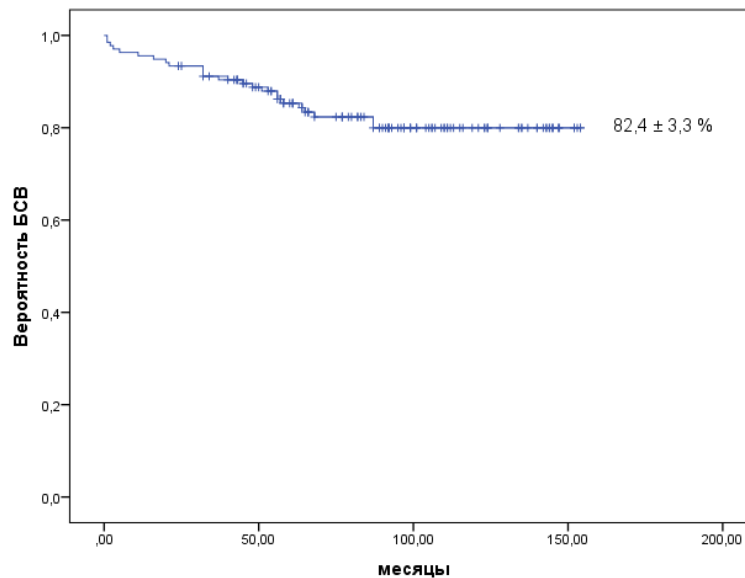


Рисунок 5 — Бессобытийная выживаемость для всех пациентов, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009

События были отмечены у 24 детей (17,6%): рецидивы у 15 больных, отсутствие полной клинико-гематологической и иммунологической ремиссии у 2 пациентов, у 1 ребенка развился панкреонекроз с летальным исходом до 33-го дня терапии; летальность, обусловленная инфекционными осложнениями во время фазы консолидации — 2 случая, из-за выраженной кардиотоксичности III степени 1 больной получал дальнейшую терапию с редукцией доз антрациклинов на 30%, 3 пациентам, сохранившим ремиссию по основному заболеванию, была необходима повторная ПХТ в связи с развитием вторых опухолей (1 — ОМЛ, 1 — ОЛЛ и 1 — глиобластома). Данные о пациентах, у которых развились события и исход случаев представлены в таблице 23.

Таблица 23 — Сводные данные о событиях, возникших у пациентов, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009

№ п/п	Событие	Время до наступления события, мес.	Исход
1	Кардиотоксичность III степени	1	Жив
2	Рефрактерное течение	1	Прогрессия первичного случая, смерть через 4 месяца
3	Рецидив	56	Жив
4	Вторая опухоль	68	Смерть
5	Рецидив	87	Жив
6	Рецидив	51	Жив
7	Рецидив	29	Жив
8	Отсутствие иммунологической ремиссии	3	Вторая линия ПХТ, жив
9	Рецидив	45	Смерть
10	Рецидив	37	Смерть
11	Вторая опухоль	87	Жив
12	Рецидив	56	Жив
13	Рецидив	58	Жив
14	Рецидив	48	Жив

Продолжение таблицы 23

15	Рецидив	17	Смерть
16	Вторая опухоль	65	Смерть
17	Рецидив	63	Жив
18	Рецидив	16	Смерть
19	Панкреонекроз	0	Смерть
20	Рецидив	26	Смерть
21	Сепсис	3	Смерть
22	Рецидив	24	Смерть
23	Рецидив	32	Жив
24	Сепсис	5	Смерть

Безрецидивная выживаемость (БРВ) для всех детей, получивших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009 и достигших полной ремиссии (132 (97,1%) человека), составила $88,6 \pm 2,8\%$, Me 89 [57;113] $\pm 3,3$ месяцев (Рисунок 6). Рецидивы заболевания возникли у 15 (11,4%) больных: сверхранный у 2 пациентов (изолированный костномозговой и изолированный экстрамедуллярный ЦНС рецидив), у 3 — ранние (2 изолированных костномозговых и 1 комбинированный костномозговой), поздние рецидивы были отмечены у 10 детей (1 комбинированный с экстрамедуллярным поражением и 9 изолированных костномозговых).

При анализе исхода лечения между пациентами с разными иммуноподвариантами ОЛЛ общая выживаемость была лучше среди больных В-ОЛЛ, для которых ОВ составила $92,4 \pm 2,4\%$ Me 92 [58;113] $\pm 3,5$ месяцев, с Т-ОЛЛ ОВ = $83,3 \pm 9,0\%$ Me 105 [80;140] $\pm 9,6$ месяцев ($p = 0,28$, здесь и далее в главе 3 статистический критерий «р» определялся логранговым критерием). Показатели ОВ данных двух групп отображены на рисунке 7.

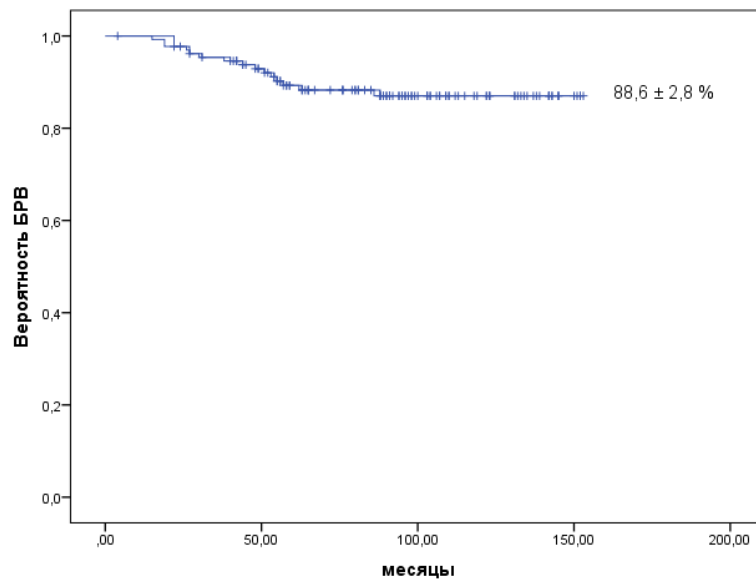
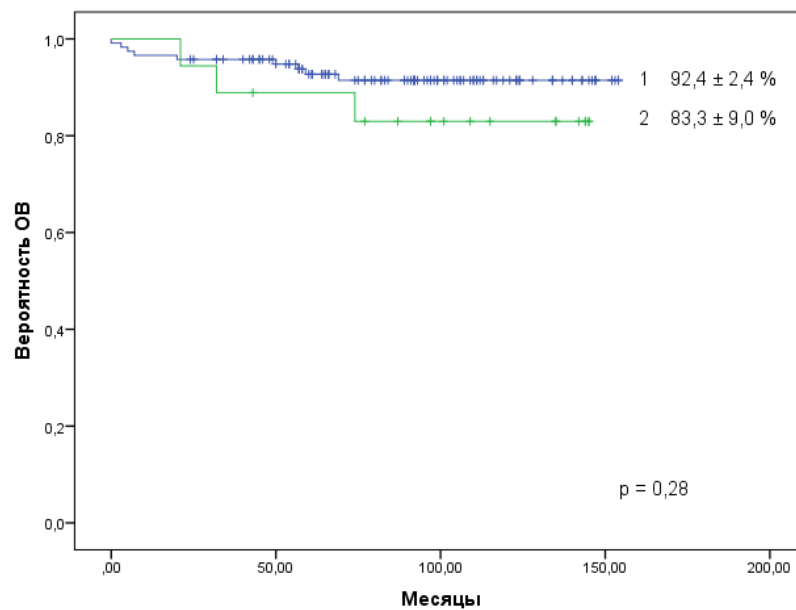


Рисунок 6 — Безрецидивная выживаемость для всех пациентов, получивших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009 и достигших полной ремиссии



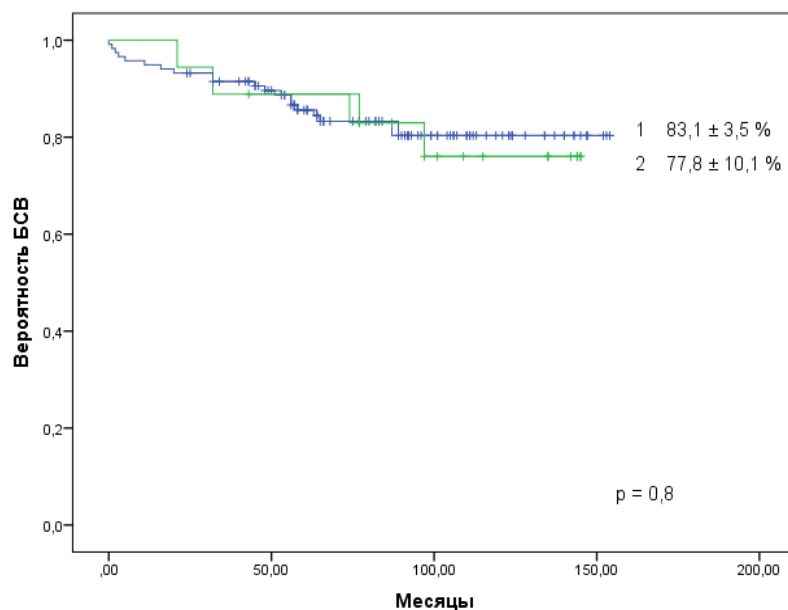
1 — ОВ для пациентов с В-ОЛЛ, 2 — ОВ для пациентов с Т-ОЛЛ

Рисунок 7 — Общая выживаемость пациентов в зависимости от иммунологического подварианта, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009

Показатель ОВ оказался ниже среди пациентов с Т-ОЛЛ в связи с худшими показателями ответа на терапию и как результат стратификации большего числа больных в группу высокого риска: из 18 детей с Т-ОЛЛ приблизительно половина наблюдаемой группы — 8 человек — были отнесены в данную группу риска. Только 1 пациент получал ПХТ по программе группы стандартного риска, 9 детей — из группы среднего риска.

БСВ в группе пациентов с В-ОЛЛ составила $83,1 \pm 3,5\%$, Me 83 [55;110] \pm 3,6 месяцев. Большую часть из 20 (16,9%) событий составили рецидивы ОЛЛ, возникшие у 12 (10,2%) пациентов. У 1 ребенка развились признаки кардиотоксичности III степени, в связи с чем он был переведен на схему химиотерапии с редукцией доз антрациклинов (II протокол с полным исключением антрациклиновых антибиотиков, ЛТ на область головного мозга в профилактической дозе, поддерживающая терапия с «пульс-терапией» дексаметазоном, винкристином и L-аспарагиназой). Также 2 пациентам с В-ОЛЛ было необходимо проведение терапии второй линии (ALL-REZ VFM 2002) из-за рефрактерного течения и отсутствия иммунологической ремиссии. Вторые опухоли возникли у 2 пациентов с В-ОЛЛ (1 — ОЛЛ через 63 месяца и 1 — глиобластома через 41 месяц после завершения программного лечения). Летальные исходы были у 3 пациентов в связи с панкреонекрозом (до 33-го дня фазы индукции) и инфекционными осложнениями (фаза консолидации).

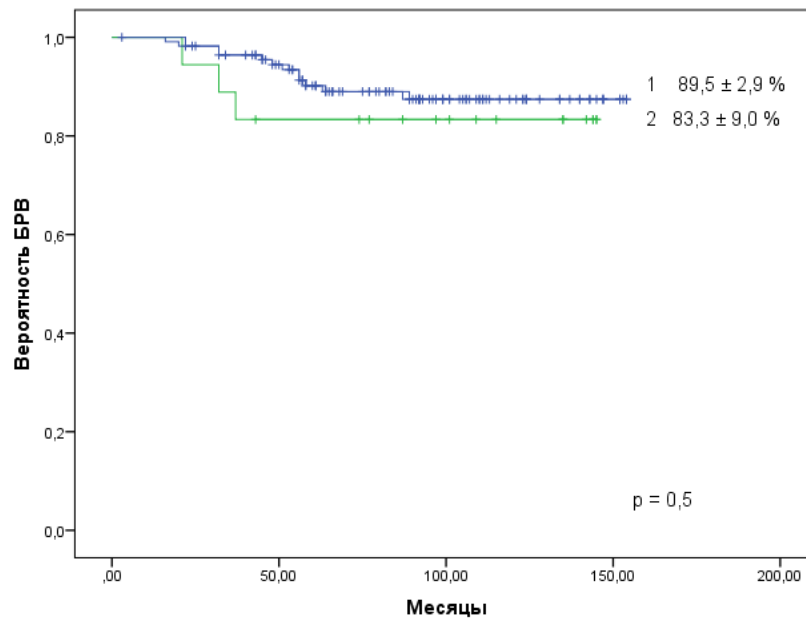
Для больных Т-ОЛЛ показатель БСВ составил $77,8 \pm 10,1\%$, Me 105 [71;140] \pm 10,3 месяцев ($p = 0,8$). К событиям были отнесены 3 случая рецидива и 1 случай второй опухоли (ОМЛ через 44 месяца от окончания лечения ОЛЛ). На рисунке 8 представлена БСВ для пациентов с В- и Т-ОЛЛ.



1 — БСВ для пациентов с В-ОЛЛ, 2 — БСВ для пациентов с Т-ОЛЛ

Рисунок 8 — Бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от иммунологического подварианта, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009

БРВ для пациентов с В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ составила $89,5 \pm 2,9\%$, Me 84 [56;111] $\pm 3,4$ месяцев и $83,3 \pm 9,0\%$, Me 105 [75;140] $\pm 10,2$ месяцев соответственно. Среди пациентов с Т-ОЛЛ было 3 рецидива, с В-ОЛЛ — 12 (10,5%). На рисунке 9 представлена БРВ пациентов с В- и Т-ОЛЛ.



1 — пациенты с В-ОЛЛ, 2 — пациенты с Т-ОЛЛ

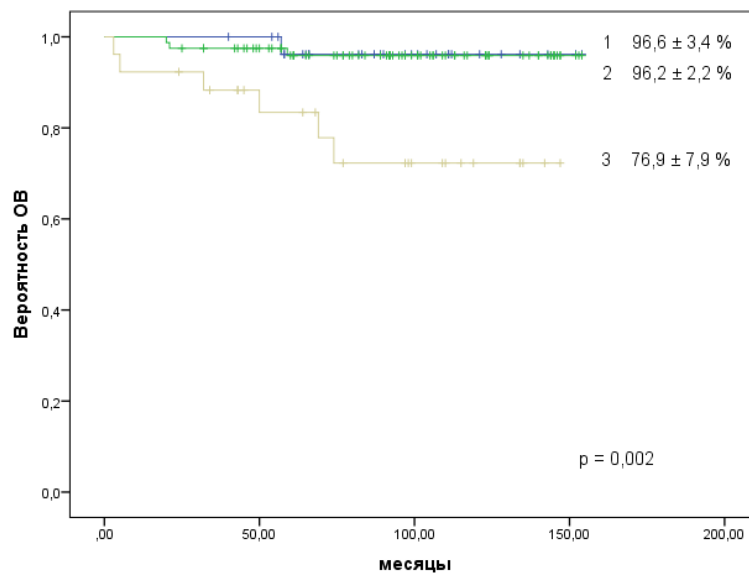
Рисунок 9 — Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от иммунологического подварианта, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009

Прогностически наиболее благоприятной оказалась группа стандартного риска (29 (21,6%) пациентов), в которой ОВ, БСВ и БРВ составили $96,6 \pm 3,4\%$ (за весь период наблюдения только у 1 пациента возник рецидив ОЛЛ, лечение которого завершилось летальным исходом на фоне прогрессии заболевания), Ме 90 [65;111] $\pm 5,9$, Ме 80 [61;108] $\pm 5,8$, Ме 79 [60;106] $\pm 5,8$ месяцев соответственно.

Для 79 (59,0%) пациентов группы среднего риска ОВ = $96,2 \pm 2,2\%$ (Ме 93 [61;123] $\pm 4,1$ месяцев), БСВ = $84,8 \pm 4,17\%$ (Ме 91 [57;120] $\pm 4,4$ месяцев), БРВ = $88,3 \pm 3,7\%$ (Ме 92 [57;123] $\pm 4,3$ месяцев). Среди больных данной группы у 9 (11,7 %) детей возникли рецидивы, у 1 вторая опухоль (ОЛЛ), 1 кардиотоксичность III степени.

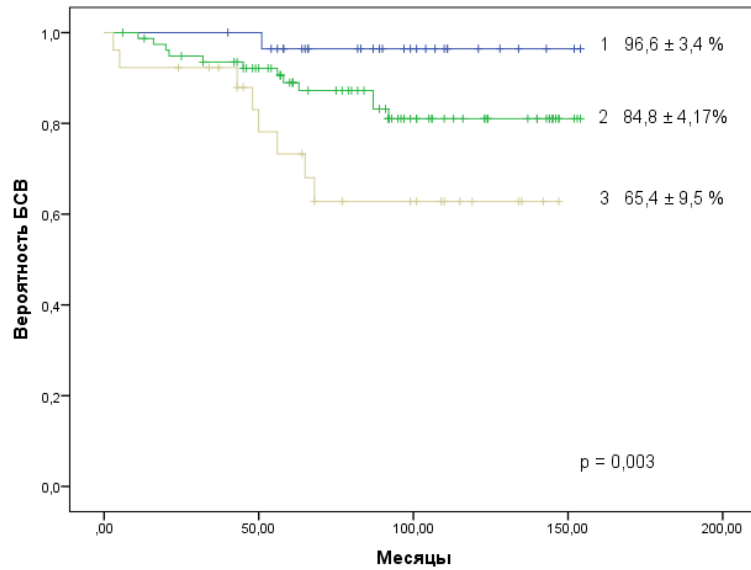
Прогностически наименее благоприятной была группа высокого риска, в которую были стратифицированы 26 (19,4%) больных. В данной когорте

пациентов были отмечены наиболее низкие показатели выживаемости: ОВ = $76,9 \pm 7,9\%$ при Ме 76 [44;114] $\pm 8,4$ месяцев, БСВ = $65,4 \pm 9,5\%$ при Ме 65 [36;108] $\pm 8,3$ месяцев, БРВ = $80,7 \pm 7,9\%$ при Ме 66 [39;110] $\pm 8,1$ месяцев. У 2 детей после терапии развились вторые опухоли (глиобластома, ОМЛ), у 5 — рецидивы ОЛЛ. В связи с выраженной токсичностью высокодозных блоков химиотерапии лечение 2 пациентов завершилось летальным исходом из-за инфекционных (бактериальных) осложнений, приведших к полиорганной недостаточности вследствие сепсиса на фоне тотальной аплазии кроветворения. На рисунках 10, 11, 12 представлены показатели выживаемости для разных прогностических групп больных.



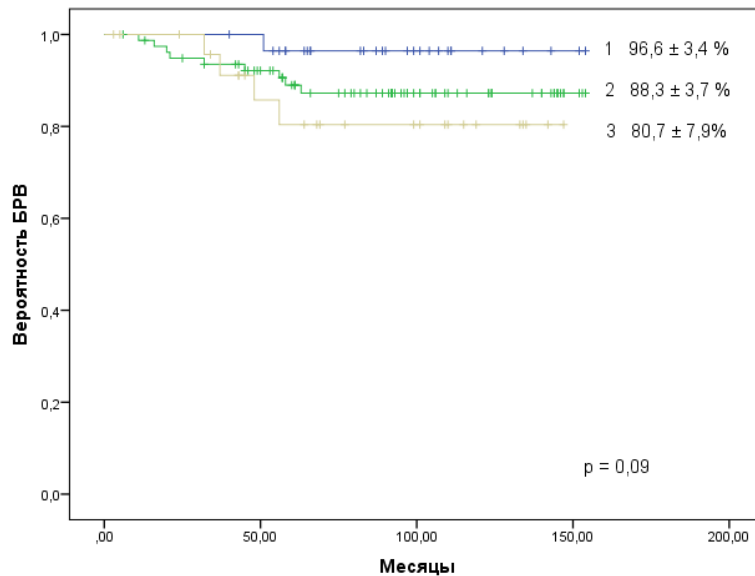
1 — стандартный риск, 2 — средний риск, 3 — высокий риск

Рисунок 10 — Общая выживаемость пациентов в зависимости от группы риска, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009



1 — стандартный риск, 2 — средний риск, 3 — высокий риск

Рисунок 11 — Бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от группы риска, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009

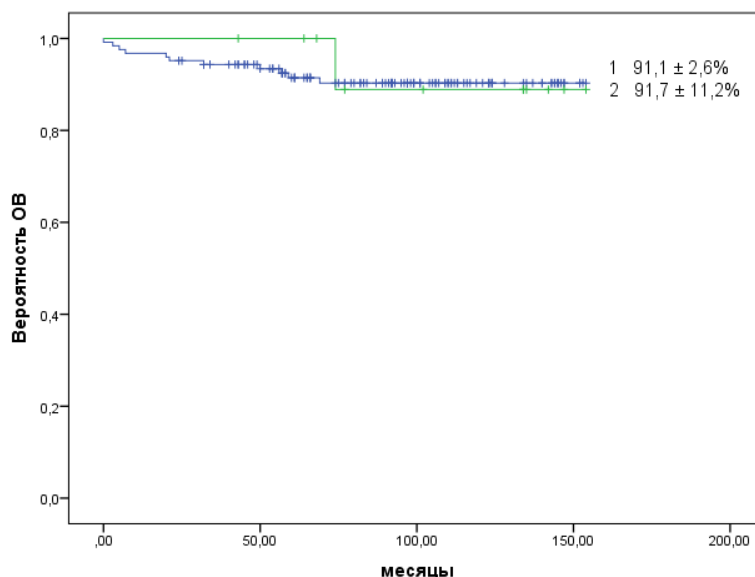


1 — стандартный риск, 2 — средний риск, 3 — высокий риск

Рисунок 12 — Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от группы риска, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009

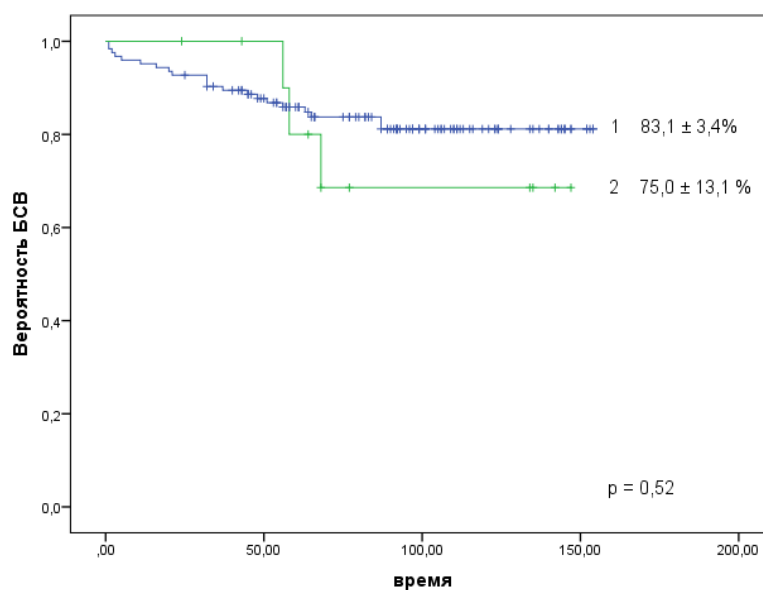
Анализ показателей выживаемости пациентов в зависимости от абсолютного количества бластных клеток периферической крови на 8-й день

терапии преднизолоном показал, что ОВ для двух групп пациентов с «хорошим» и «плохим» ответом не является статистически значимой: для 124 (91,2%) пациентов с «хорошим» ответом (<1000 бластных клеток/мкл) ОВ составила $91,1 \pm 2,6\%$ при Ме 92 [58;115] $\pm 3,4$ месяцев, для 12 (8,8%) больных с «плохим» ответом ОВ была $91,7 \pm 11,2\%$ при Ме 90 [67;134] $\pm 12,1$ месяцев ($p = 0,9$). Показатели БСВ и БРВ больше отличаются в данных двух группах: БСВ = $83,1 \pm 3,4\%$ (Ме 88 [54;111] $\pm 3,6$ месяцев) и БРВ = $89,2 \pm 2,8\%$ (Ме 91 [57;112] $\pm 2,6$ месяцев) при «хорошем» ответе и БСВ = $75,0 \pm 13,1\%$ (Ме 68 [58; 134] $\pm 12,4$ месяцев) и БРВ = $83,3 \pm 11,2\%$ (Ме 71 [57;134] $\pm 13,7$ месяцев) при «плохом» ($p = 0,52$ и $p = 0,55$ соответственно), хотя разница оказалась статистически не значимой. На рисунках 13, 14, 15 представлены показатели выживаемости для групп пациентов, распределенных на основании ответа на 8-й день терапии преднизолоном.



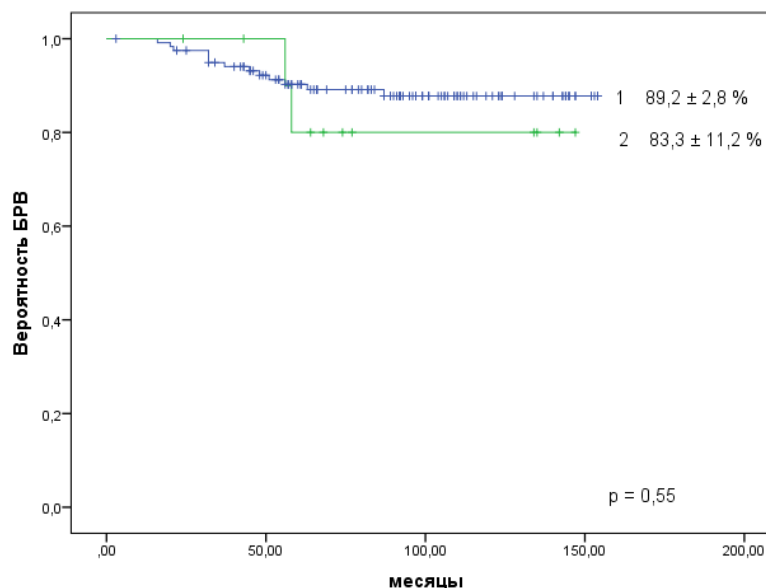
1 — пациенты с «хорошим» ответом, 2 — пациенты с «плохим» ответом

Рисунок 13 — Общая выживаемость пациентов в зависимости от ответа на 8-й день терапии преднизолоном, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009



1 — пациенты с «хорошим» ответом, 2 — пациенты с «плохим» ответом

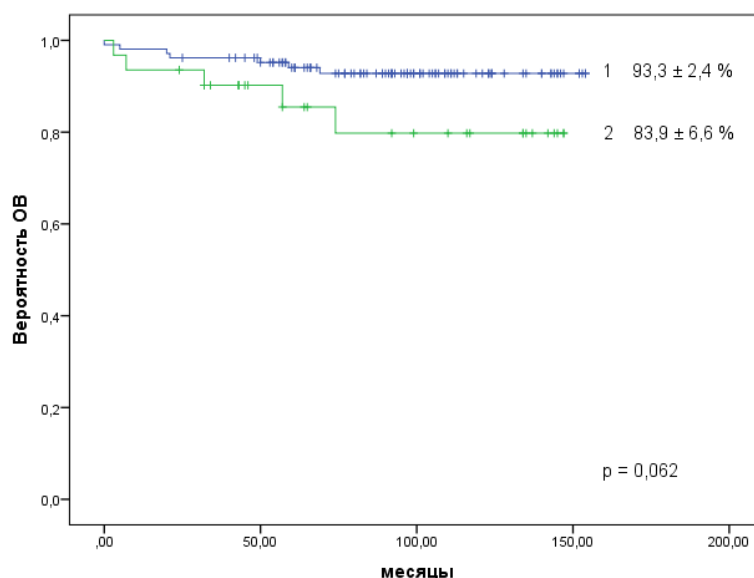
Рисунок 14 — Бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от ответа на 8-й день терапии преднизолоном, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009



1 — пациенты с «хорошим» ответом, 2 — пациенты с «плохим» ответом

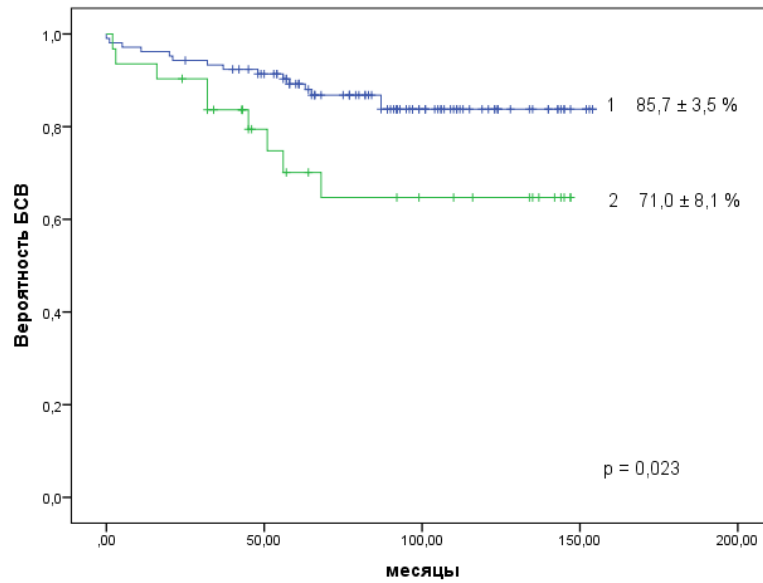
Рисунок 15 — Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от ответа на 8-й день терапии преднизолоном, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009

Показатели выживаемости достоверно коррелировали с ответом по костному мозгу на 15 и 33-й дни. В зависимости от количества бластов в миелограмме ($\leq 5\%$ или $> 5\%$) у пациентов с ответом M1 на 15-й день (105 (77,2%) человек) ОВ = $93,3 \pm 2,4\%$ при Ме 93 [65; 113] $\pm 3,4$ месяцев, БСВ = $85,7 \pm 3,5\%$ при Ме 89 [60;111] $\pm 3,6$ месяцев, БРВ = $91,2 \pm 2,8\%$ при Ме 92 [61;112] $\pm 3,4$ месяцев. Данные показатели значительно ниже среди 31 (22,8%) пациента с неудовлетворительным ответом M2 и M3 на 15-й день: ОВ = $83,9 \pm 6,6\%$ при Ме 65 [43;134] $\pm 8,5$ месяцев, БСВ = $71,0 \pm 8,1\%$ при Ме 56 [39;125] $\pm 8,6$ месяцев и БРВ = $80,0 \pm 7,3\%$ при Ме 57 [43;130] $\pm 8,5$ месяцев. На рисунках 16, 17, 18 представлены показатели выживаемости двух групп, статистически значимый критерий «р» составляет 0,062, 0,023 и 0,031, соответственно.



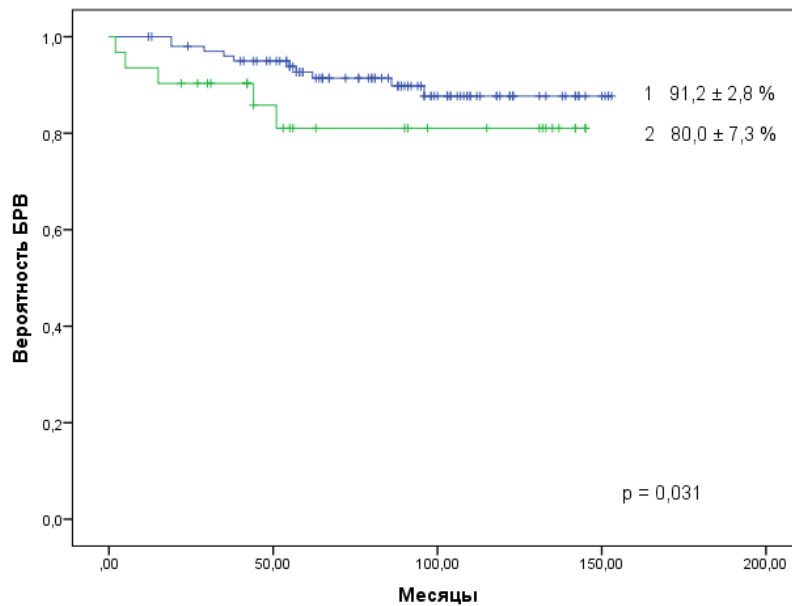
1 — пациенты с ответом M1, 2 — пациенты с M2 и M3

Рисунок 16 — Общая выживаемость пациентов в зависимости от количества бластов в миелограмме на 15-й день терапии



1 — пациенты с ответом M1, 2 — пациенты с M2 и M3

Рисунок 17 — Бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от количества бластов в миелограмме на 15-й день терапии



1 — пациенты с ответом M1, 2 — пациенты с M2 и M3

Рисунок 18 — Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от количества бластов в миелограмме на 15-й день терапии

Неудовлетворительный ответ (M2, M3) по результатам морфологического исследования костного мозга на 33-й день был только у 2 пациентов (Таблица 24).

Таблица 24 — Результаты лечения пациентов с «плохим» ответом по костному мозгу на 33-й день

№ п/п	Ответ	Исход	Время наблюдения, мес.
1	M2	Смерть в связи с рецидивом заболевания	35
2	M3	Смерть в связи с прогрессией во время первичного лечения	4

Для группы (133 (98,5%) больных) с «хорошим» ответом M1 при морфологическом исследовании костного мозга ОВ составила $93,2 \pm 2,3\%$ при Me 92 [61;119] $\pm 3,2$ месяцев, БСВ = $84,2 \pm 3,2\%$ при Me 87 [56; 113] $\pm 3,4$ месяцев, БРВ = $89,3 \pm 2,7\%$ при Me 89 [57;114] $\pm 3,3$ месяцев. Критерий «р» при сравнении результатов показателей выживаемости данных двух групп оказался менее 0,01. На рисунках 19, 20 и 21 представлены показатели выживаемости для пациентов с «хорошим» ответом по результатам морфологического исследования костного мозга на 33-й день программной терапии.

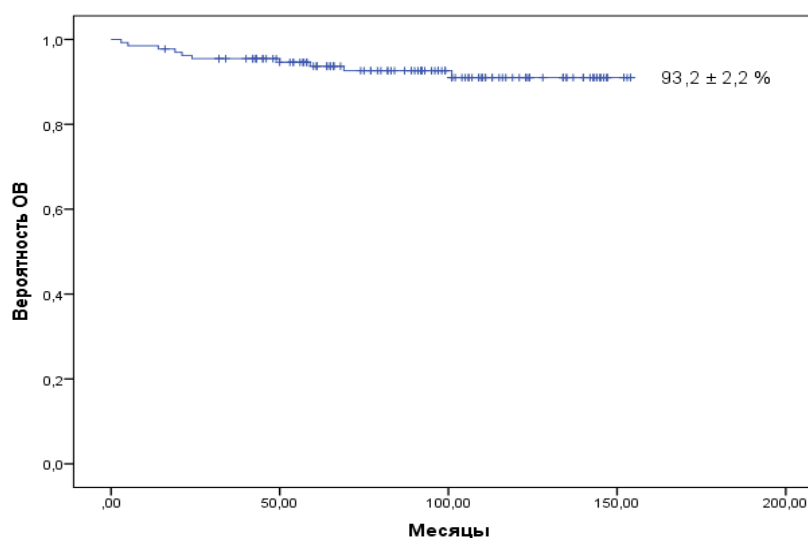


Рисунок 19 — Общая выживаемость пациентов с количеством бластов $\leq 5\%$ (ответ M1) в миелограмме на 33-й день терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009

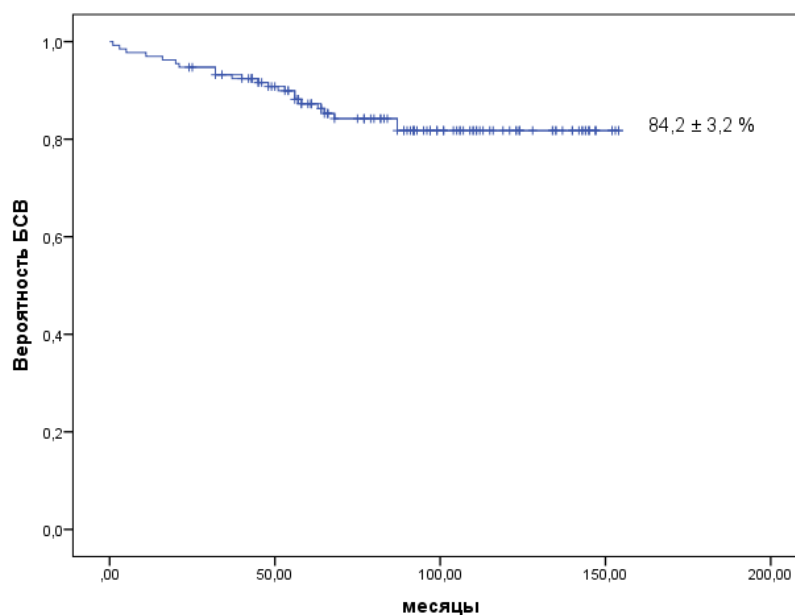


Рисунок 20 — Бессобытийная выживаемость пациентов с количеством бластов $\leq 5\%$ (ответ M1) в миелограмме на 33-й день терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009

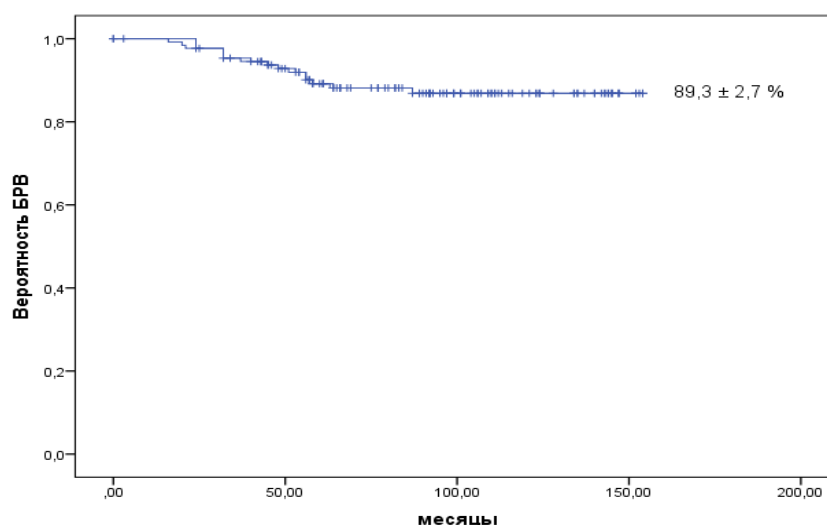
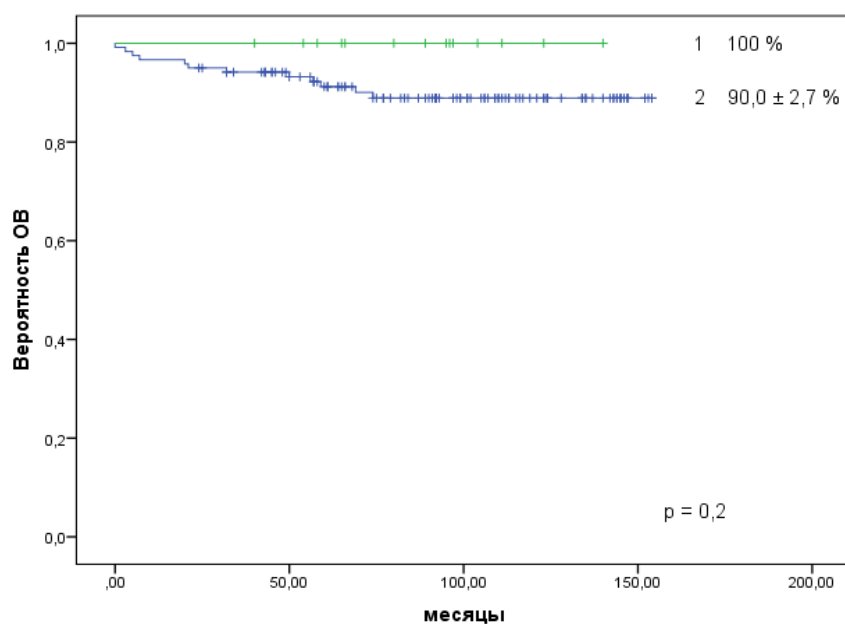


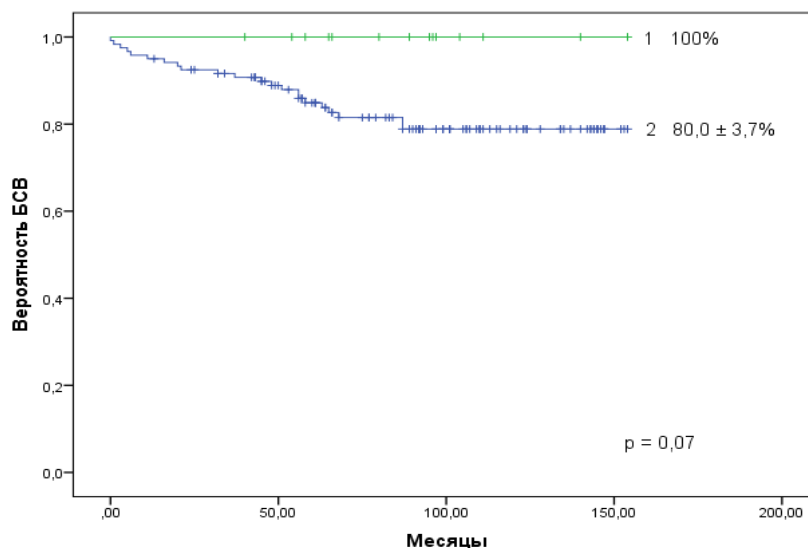
Рисунок 21 — Безрецидивная выживаемость пациентов с количеством бластов $\leq 5\%$ (ответ M1) в миелограмме на 33-й день терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009

Согласно результатам данного исследования, важнейшим прогностическим критерием исхода заболевания является уровень МОБ на 15 и 33-й дни терапии. У всех пациентов (14 (10,4%) детей), достигших иммунологической ремиссии к 15-му дню, не отмечалось развитие событий или рецидивов заболевания: ОВ, БСВ и БРВ составили 100% при Ме 92 [65;102] \pm 7,6, Ме 92 [65;102] \pm 7,6 и Ме 89 [62;100] \pm 7,1 месяцев, соответственно. Для 120 (89,6%) больных, сохранивших МОБ-положительный статус к 15-му дню, показатели выживаемости оказались ниже: ОВ = 90,0 \pm 2,7% при Ме 92 [59;122] \pm 3,6 месяцев ($p = 0,2$, Рисунок 22), БСВ = 80,0 \pm 3,7% при Ме 87 [33;115] \pm 3,8 месяцев, ($p = 0,07$, Рисунок 23), БРВ = 87,1 \pm 3,1% при Ме 89 [56;117] \pm 3,6 месяцев ($p = 0,16$, Рисунок 24).



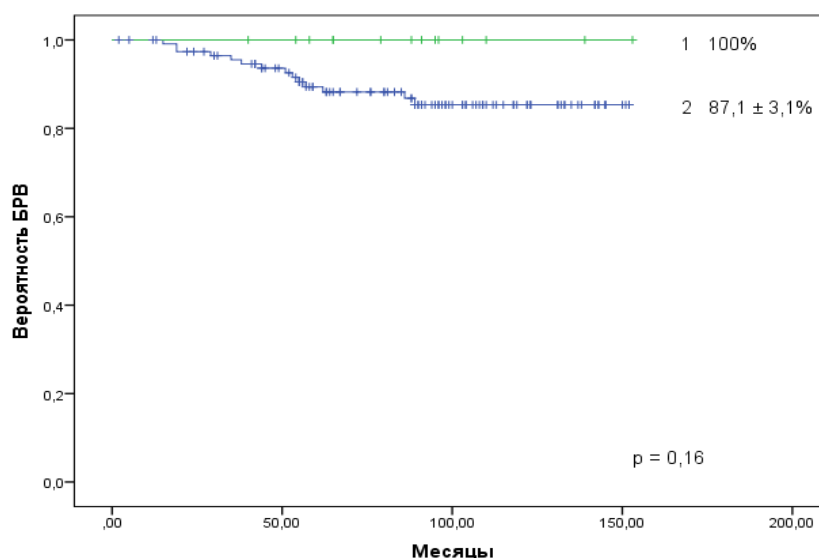
1 — пациенты с МОБ-негативным статусом, 2 — пациенты с МОБ-позитивным статусом

Рисунок 22 — Общая выживаемость пациентов в зависимости от уровня минимальной остаточной болезни на 15-й день терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009



1 — пациенты с МОБ-негативным статусом, 2 — пациенты с МОБ-позитивным статусом

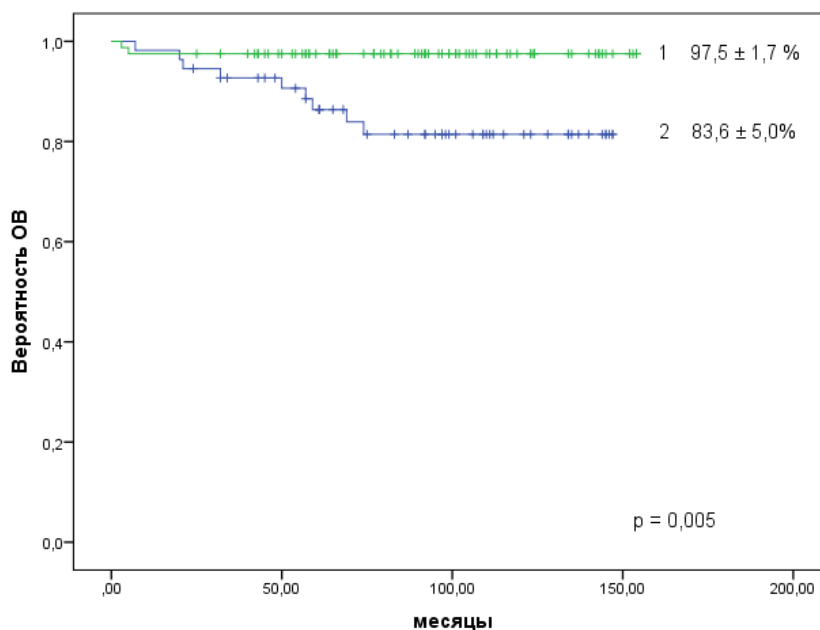
Рисунок 23 — Бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от уровня минимальной остаточной болезни на 15-й день терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009



1 — пациенты с МОБ-негативным статусом, 2 — пациенты с МОБ-позитивным статусом

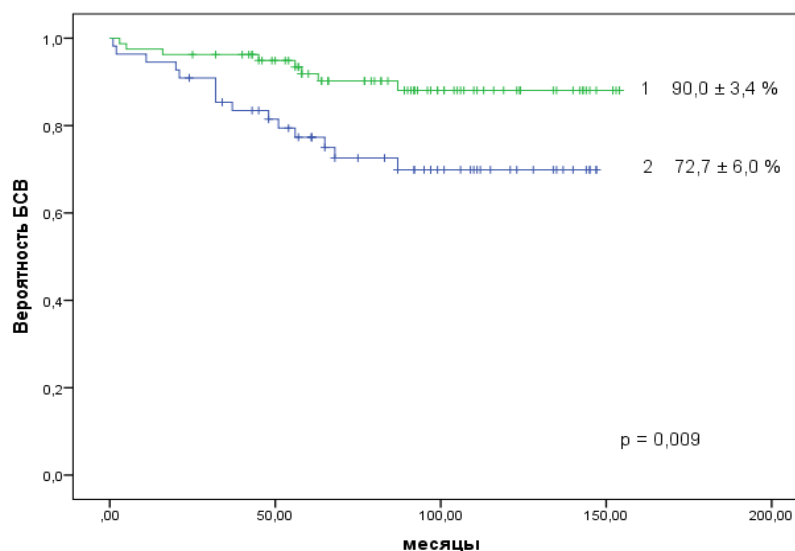
Рисунок 24 — Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от уровня минимальной остаточной болезни на 15-й день терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009

У 80 (59,3%) пациентов, достигших МОБ-негативного статуса к 33-му дню ПХТ, показатели выживаемости также были достоверно выше, чем у больных с МОБ-позитивным статусом: при иммунологической и молекулярной ремиссии ОВ = $97,5 \pm 1,7\%$ при Ме 92 [63;118] $\pm 4,2$ месяцев, БСВ = $90,0 \pm 3,4\%$ при Ме 89 [57;113] $\pm 4,3$ месяцев, БРВ = $92,5 \pm 2,9\%$ при Ме 89 [58;114] $\pm 4,2$ месяцев; при отсутствии иммунологической ремиссии и молекулярной ремиссии ОВ = $83,6 \pm 5,0\%$ при Ме 95 [58;118] $\pm 5,1$ месяцев, БСВ = $72,7 \pm 6,0\%$ при Ме 83 [48;112] $\pm 5,6$ месяцев, БРВ = $82,7 \pm 5,1\%$ при Ме 89 [53;113] $\pm 4,3$ месяцев. Различия между показателями являются статистически значимыми при $p = 0,005$ для ОВ (Рисунок 25), $p = 0,009$ для БСВ (Рисунок 26) и $p = 0,08$ для БРВ (Рисунок 27).



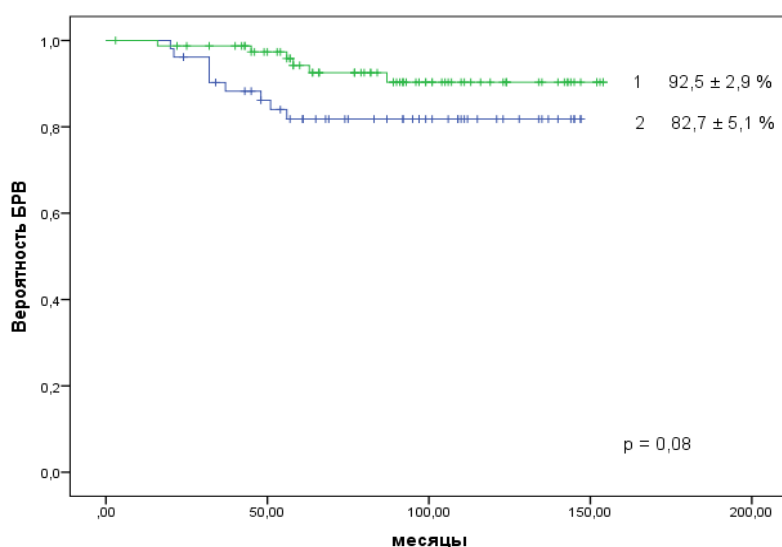
1 — пациенты с МОБ-негативным статусом, 2 — пациенты с МОБ-позитивным статусом

Рисунок 25 — Общая выживаемость пациентов в зависимости от уровня минимальной остаточной болезни на 33-й день терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009



1 — пациенты с МОБ-негативным статусом, 2 — пациенты с МОБ-позитивным статусом

Рисунок 26 — Бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от уровня минимальной остаточной болезни на 33-й день терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009



1 — пациенты с МОБ-негативным статусом, 2 — пациенты с МОБ-позитивным статусом

Рисунок 27 — Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от уровня минимальной остаточной болезни на 33-й день терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009

Таким образом, полученные данные подтверждают высокую эффективность протокола ALL IC-BFM 2009 для пациентов с ОЛЛ. Риск-адаптированная терапия, основанная на стратификации больных по данным первичного обследования, ответа на 8, 15 и 33-й дни, в том числе по уровню МОБ, позволяет получить высокие показатели выживаемости в группах стандартного и среднего риска, а также провести более интенсивную ПХТ для пациентов высокого риска для минимизации вероятности возникновения рецидива. Именно уровень МОБ позволяет проводить более точную стратификацию больных, дополняя данные о наличии или отсутствии иммунологической ремиссии. Отсутствие значимой статистической разницы между показателями выживаемости больных В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ определяет тенденцию к улучшению прогноза у детей с Т-ОЛЛ за счет оптимизации стратификации данных больных, основанной на показателях МОБ. Помимо этого, исход заболевания, в том числе отдаленный прогноз, достоверно коррелирует с ответом по данным морфологического исследования костного

мозга и МОБ на 15 и 33-й дни, что обуславливает рассмотрение данных показателей как основных предикторов результата лечения.

ГЛАВА 4.

ТОКСИЧНОСТЬ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ ПО ПРОТОКОЛУ ALL IC-BFM 2009

Оценка токсичности терапии ОЛЛ у детей по протоколу ALL IC-BFM 2009 была проведена согласно критериям шкалы СТСАЕ v. 5.0 (Таблица А.1 Приложения А) [30].

4.1 Токсичность протокола I

Анализ проводился среди 135 (99,3%) пациентов, получивших лечение по данному протоколу, в том числе были включены данные 1 пациента с кардиотоксичностью III степени (переведен на другую схему ПХТ после протокола I) и 1 пациента с панкреонекрозом во время проведения фазы индукции ремиссии (протокол I). Из анализа был исключен 1 пациент с рефрактерным течением, переведенный на вторую линию ПХТ (ALL REZ BFM 2002) после 33-го дня.

При проведении ПХТ по протоколу I у 74 (54,8%) пациентов отмечено развитие нефротоксичности I степени, у 4 (3,0%) — II. Только у 1 (0,74%) пациента развилась III–IV степень тяжести данного осложнения за счет повышения уровня мочевины до 5,5N и креатинина крови более 6N, что было связано с синдромом острого лизиса опухоли. В таблице 25 отображена характеристика общей токсичности протокола I. В таблице Б.1 (Приложение Б) представлены результаты анализа по каждому критерию оценки шкалы СТСАЕ 5.0.

Гепатотоксичность I степени была только у 3 (2,2%) больных, II — у 11 (8,1%). Наиболее часто отмечалась токсичность III и IV степени (у 69 (51,1%) и 37 (27,4%) детей соответственно), которая в большинстве случаев проявлялась в

виде гипербилирубинемии (у 60 больных (44,4%) — III и у 37 (27,4%) — IV) и повышении концентрации трансаминаз печени в крови (у 56 (41,8%) — III степени и у 12 (8,9%) — IV степени). Результаты анализа по каждому критерию шкалы STCAE 5.0 представлены в таблице Б.1. (Приложение Б).

Важно отметить, что у 9 (6,7%) из 25 (18,5%) пациентов с гипербилирубинемией IV степени был подтвержден синдром Жильбера (по результатам исследования промоторной области гена UG1A1), в связи с чем можно предположить, что при данном синдроме гепатотоксичность протокола I будет достоверно более выраженной ($p < 0,01$), чем среди пациентов без данного сопутствующего диагноза. Ни у кого из пациентов не отмечалось клинической симптоматики гепатотоксичности III–IV степени (Таблица 25).

Явления диспепсического синдрома (стоматит, тошнота и рвота, диарея, задержка стула, панкреатит) были отмечены у большинства пациентов: I степени у 21 (15,6%) ребенка, II степени — у 49 (36,3%), III — у 24 (17,8%) и IV степени — у 3 (2,2%). Наиболее часто встречался стоматит (Таблица Б.1, Приложение Б) — у 60 (44,4%) пациентов и эметический синдром — у 48 (35,6%) — разной степени тяжести (Таблица 25). У 1 пациента на фоне ПХТ по данным клинико-лабораторных показателей развился панкреатит с последующим панкреонекрозом, приведший к летальному исходу. Несмотря на диспепсический синдром IV степени, 2 (1,5%) пациентам (у 1 задержка стула более 96 часов с паралитическим илеусом и у 1 диарея чаще 10 раз в день) редукции доз цитостатиков не потребовалось в связи с регрессией симптомов на фоне проведения сопроводительной терапии.

Нейротоксические эффекты цитостатиков наиболее часто проявлялись в виде болевого синдрома I–III степени, который отмечался у 38 (28,1%) пациентов. Также приблизительно у равного количества больных — 17 (12,6%) и 20 (14,8%) человек — наблюдалось ухудшение настроения и изменение психологического состояния, эмоций преимущественно I степени (Таблица Б.1, Приложение Б). В итоге признаки нейротоксичности были выявлены в 59 (43,7%) случаях: I степени

— у 33 (24,4%) детей, II — у 20 (14,8%), III — у 6 (4,4%). Ни у кого из пациентов не отмечалось IV степени тяжести.

Группа больных с побочными кардиотоксическими эффектами является самой малочисленной: проявления I степени были только у 5 (3,7%) пациентов, II степени — у 9 (6,7%), III — 1 (0,74%). Кардиотоксичность в большинстве случаев была обусловлена изменением показателей артериального давления (АД) I–II степени (у 13 (9,6%) детей). В связи с развитием осложнений III степени 1 пациент был исключен из исследования с последующими изменениями в программе ПХТ. В таблице Б.1 (Приложение Б) представлены результаты анализа по каждому критерию оценки осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

У всех 135 (100%) пациентов отмечалась дерматологическая токсичность II степени в виде умеренного очагового облысения. Дополнительно у 11 (8,1%) детей была отмечена реакция кожи I–II степени в виде эритемы у 10 (7,4%) человек и сухого шелушения у 1 (0,74%) пациента (Таблица Б.1, Приложение Б).

Проявления коагулопатии были у 54 (40,0%) человек: I степень — у 6 (4,4%) детей, II степень — у 14 (10,4%), III степень — у 30 (22,2%) и IV — у 2 (1,5%) больных. Выраженная токсичность у такого большого количества пациентов связана со снижением уровня фибриногена ниже 0,49N. Однако кровотечения I–II степени, возникшие по данной причине изолированно от выраженной тромбоцитопении, были только у 3 (2,2%) человек (Таблица Б.1).

Температурная реакция после введения цитостатического препарата (цитарабин) была отмечена у 8 (5,9%) больных: I степени — у 1 (0,74%) детей и II — у 2 (1,5%).

В исследуемой группе пациентов побочные эффекты со стороны дыхательной системы были у 11 (8,1%) больных, у которых возникла реакция гиперчувствительности немедленного типа на препараты L-аспарагиназы с преобладанием респираторных проявлений III–IV степени (одышка в покое, снижение показателей SO_2 менее 90%). Помимо этого, у 7 (5,2%) человек

отмечались проявления дыхательной недостаточности I–IV степени из-за инфекционного синдрома с развитием пневмонии. В таблице Б.1 (Приложение Б) отображены данные о возникновении признаков дыхательной недостаточности согласно критериям шкалы токсичности СТСАЕ 5.0.

Гематологическая токсичность была оценена у 65 (100%) пациентов старше 5 лет: III степень была у 3 (4,6%) человек, IV — у 62 (95,4%). Данная тяжесть побочных эффектов обусловлена в большинстве случаев развитием нейтропении и лимфопении IV степени (у 62 (95,4%) и 52 (80,0%) больных соответственно). Тромбоцитопения и анемия возникали у пациентов значительно реже — уровень тромбоцитов ниже 25 тыс/мкл отмечался у 29 (44,6%) детей, гемоглобин менее 6,5 г/дл — у 12 (18,5%). Показатели гематологической токсичности представлены в таблицах 25 и таблице Б.1. (Приложение Б).

Из побочных метаболических нарушений у пациентов чаще всего отмечалось изменение концентрации калия и натрия в крови I–II степени — у 76 (56,3%) и 77 (57,0%) больных соответственно. III–IV степень встречалась значительно реже — у 13 (9,6%) и 2 (1,5%) человек, что может быть обусловлено возможностью коррекции состояния метаболических нарушений на ранних этапах. Изменения концентрации кальция I–IV степени были у 80 (59,3%) детей, магния — у 21 (15,6%). Повышение уровня амилазы отмечалось у 11 (8,1%) пациентов.

Снижение массы тела I степени (на 5,5–9,0% от исходной) зафиксировано у 52 (38,5%) человек, II–IV степени в исследуемой группе при проведении протокола I не отмечалось.

Соматический статус пациента был оценен при помощи индекса Карновского/Ланского: 0 степень (90–100%) была у 22 (16,3%) пациентов, I (70–90%) наиболее многочисленная — у 59 (43,7%) детей, II (50–70%) — у 29 (21,5%), III (30–50%) — у 19 (14,1%) и IV — у 3 (2,2%).

При проведении терапии по протоколу I инфекционные осложнения отмечены у преобладающего большинства пациентов — 105 (77,8%):

возможность применения антибактериальных препаратов per os (II степень токсичности) была только у 3 (2,2%) больных, большинству детей — 98 (72,6%) — было необходимо внутривенное введение антибиотиков. Среди возбудителей были чаще бактерии рода *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Neisseria*, а также грибы рода *Candida*. В 18 (13,3%) случаях возбудитель не был идентифицирован на фоне успешного проведения противомикробной терапии, подобранной эмпирически. Жизнеугрожающее течение инфекции (IV степень) развилось у 4 (3,0%) детей.

Таблица 25 — Общая характеристика токсичности протокола I ALL IC-BFM 2009

Токсичность	I степень		II степень		III степень		IV степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нефротоксичность	74	55,2	4	2,9	0	0	1	0,74
Гепатотоксичность	3	2,2	11	8,2	69	51,5	37	27,6
Диспепсический синдром	21	15,7	48	35,8	24	17,9	3	2,2
Нейротоксичность	33	24,6	20	14,9	6	4,5	0	0
Кардиологическая	5	3,7	9	6,7	1	0,74	0	0
Кожная	0	0	132	100	0	0	0	0
Коагулопатия	8	5,9	14	10,4	30	22,4	2	1,5
Дыхательная	0	0	0	0	0	0	11	8,2
Гематологическая	0	0	0	0	3	4,6	62	95,4
Метаболическая	37	27,6	50	37,3	11	8,2	15	11,2
Примечание: гематологическая токсичность оценивалась у 65 (48,5%) пациентов старше 5 лет; «0» — пациентов с данной степенью токсичности не наблюдалось								

При сравнении степени тяжести токсичности среди пациентов разных групп риска только нефротоксичность I–II степени статистически значимо ($p = 0,042$, здесь и далее «р» определялся критерием Фишера) встречалась чаще у больных группы высокого риска — у 20 (76,9%) человек — по сравнению с 11 (37,9%) детьми группы стандартного риска, у которых данное осложнение было I степени,

и 48 (61,5%) больных группы среднего риска с I–II степенью. Данная картина обусловлена более выраженной опухолевой массой в дебюте заболевания, которая увеличивает вероятность стратификации пациентов в группу высокого риска в связи с худшим ответом на 8, 15 и 33-й дни. Также у детей группы высокого риска выше вероятность развития инфекционных осложнений III–IV степени по сравнению с другими группами ($p = 0,063$).

Анализ нефротоксичности в зависимости от иммунологического подварианта показал, что у пациентов с Т-ОЛЛ отмечалась тенденция к более частому возникновению осложнений со стороны почек по сравнению с В-ОЛЛ, что также может быть обусловлено более выраженной опухолевой нагрузкой до лечения и симптомами острого лизиса опухоли во время индукции ремиссии по протоколу I ($p = 0,08$). Также тяжелые нарушения III–IV степени возникают достоверно чаще ($p = 0,024$) у детей с Т-ОЛЛ в связи с гиперкальциемией IV степени (4 (22,2%) больных), гиперкалиемией III–IV степени (3 (16,7% детей), гипонатриемией III степени (2 (11,1%) пациентов) и повышения уровня амилазы III–IV степени (у 2 (11,1%) человек).

К осложнению протокола I, не входящее в критерии шкалы токсичности CTCvE 5.0, но оцениваемое в данном исследовании, было отнесено развитие реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) на введение препаратов L-аспарагиназы (L-АСП): у 22 (16,3%) детей возникла острая аллергическая реакция непосредственно во время введения нативной L-АСП (у 18 (13,3%) человек) и пегилированной формы L-АСП (у 4 (2,9%) больных). На рисунке 28 отображена частота возникновения реакции ГНТ в зависимости от количества введений препаратов L-АСП.

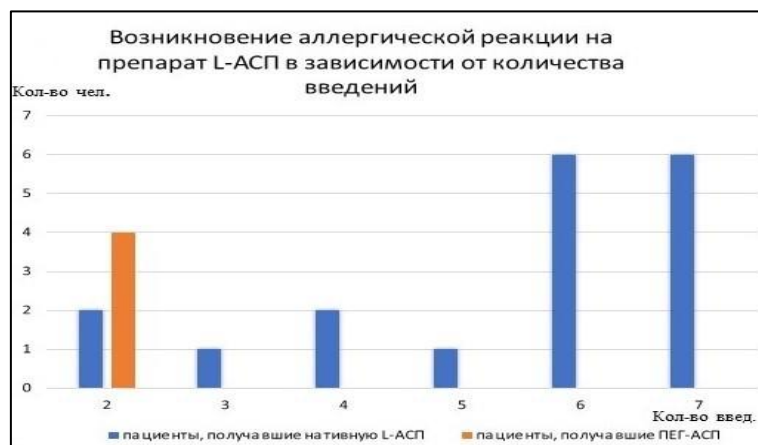


Рисунок 28 — Возникновение аллергической реакции на препараты L-аспарагиназы в зависимости от формы лекарства (нативная/пегилированная) и количества введений в течение протокола I ALL IC-BFM 2009

Исходя из данных рисунка 28 можно сделать вывод, что для пациентов, получавших нативную форму L-аспарагиназы, вероятность развития аллергической реакции повышалась с увеличением количества введений: 12 случаев данного осложнения возникли на 6 и 7-м введения. У всех 4 пациентов, получавших ПЕГ-АСП, ГНТ возникла при 2-м введении лекарственного препарата.

Таким образом, при проведении ПХТ по протоколу I развитие нефротоксичности достоверно коррелировало с прогностической группой риска пациентов. Также возникновение метаболических нарушений среди пациентов достоверно зависело от линейности ОЛЛ (тяжелые изменения концентрации кальция, калия, натрия и амилазы III–IV степени встречались чаще) в связи с более выраженной опухолевой нагрузкой до лечения и симптомами острого лизиса опухоли. Для других видов токсичности достоверная связь с группой риска или иммуноподвариантом ОЛЛ не была установлена, что обуславливает равную вероятность развития осложнений у всех пациентов, получающих фазу индукции ремиссии.

4.2 Токсичность протокола М/мМ

Оценка токсичности данного этапа лечения проводилась у 106 (79,1%) пациентов (29 (22,0%) человек стандартного и 77 (58,3%) среднего риска), так как 2 (1,5%) пациента завершили терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009 после фазы индукции ремиссии (протокол I) из-за кардиотоксичности III степени и панкреонекроза с летальным исходом, 2 — из-за рефрактерного течения ОЛЛ, а 26 (19,4%) пациентов были стратифицированы в группу высокого риска, программа лечения которой не предполагала проведение протокола М/мМ.

Среди всех пациентов, получивших протокол М/мМ, у 25 (23,6%) отмечалась нефротоксичность I степени, которая выражалась в виде повышения мочевины крови в пределах 1,26–2,5N у 5 (4,7%) человек, креатинина крови <1,5N у 2 (1,9%), протеинурии I степени у 11 (10,4%) и гематурии I степени у 4 (3,8%) больных (Таблица 26 и Таблица Б.2 Приложение Б).

Проявления гепатотоксичности отмечались у преобладающего числа пациентов: I степени — у 32 детей (30,2%), II — у 33 (31,1%), III — у 27 (25,5%) и IV — у 7 (6,6%) больных (Таблица 26). В таблице Б.2 (Приложение Б) представлены результаты анализа по каждому критерию данного осложнения шкалы СТСАЕ 5.0.

Синдром Жильбера в данной группе был у 5 (4,7%) человек, однако достоверного различия ($p = 0,416$) между выраженностью гипербилирубинемии III–IV степени и наличия сопутствующего диагноза не получено.

Диспепсический синдром отмечался у 52 (49,1%) пациентов: у большинства — 45 (42,5%) человек — осложнения были I–II степени, более тяжелые формы — только у 7 (6,6%) детей (Таблица 26). Эметические расстройства были ведущими признаками данной токсичности, I степень которых была у 21 (19,8%) ребенка, II — у 9 (8,5%) и IV — в 1(0,94%) случае. Другие критерии данного вида токсичности представлены в таблице Б.2 (Приложение Б).

Признаки нейротоксичности развились у 16 (15,1%) пациентов: I степень — у 12 (11,3%) и II степень — у 4 (3,8%) больных (Таблица 26), которые преимущественно были представлены болевым синдромом у 7 (6,6%) человек I степени и у 3 (2,8%) II степени. Изменения настроения I–II степени отмечались у 4 (3,8%) детей, психологические изменения — у 4 (3,8%), периферические неврологические расстройства и мозжечковые нарушения I степени — у 1 (0,94%) больного (Приложение Б, Таблица Б.2).

Кардиологическая токсичность на данном этапе ПХТ была отмечена только у 1 (0,94%) пациента в виде повышения систолического и диастолического артериального давления II степени (Таблицы 26 и Б.2. Приложение Б).

Дерматологическая токсичность в виде умеренного очагового облысения (II степень) сохранялась у всех 106 (100%) пациентов. Эритема (I степень) была у 7 (6,6%) больных.

Клинико-лабораторные признаки коагулопатии были у 6 (5,7%) пациентов I, у 2 (1,9%) — II и 1 (0,94%) — III степени. Данное осложнение было обусловлено снижением уровня фибриногена I–III степени у 4 (3,8%) детей, увеличением протромбинового времени до 1,25N (I степень) у 5 (4,7%) больных и кровотечением I–II степени у 4 (3,8%) человек (Таблица 26 и Б.2. Приложение Б).

При проведении терапии по протоколу M/mM возникновение дыхательной токсичности и температурной реакции непосредственно на введение цитостатиков не отмечалось.

Гематологическая токсичность II–IV степени была определена у 46 (71,9%) из 64 детей старше 5 лет (Таблица 26). В большинстве случаев (23 (50,0%) больных) возникала нейтропения IV степени и лимфопения III степени. Тромбоцитопения и анемия у преобладающей части пациентов были I и II степени тяжести: у 21 (45,7%) и 31 (67,4%) человека соответственно. В таблице Б.2 (Приложение Б) представлены результаты анализа по каждому критерию оценки шкалы СТСАЕ 5.0.

Побочные метаболические нарушения, обусловленные действием цитостатиков определялись у 31 (29,3%) пациента I степени, у 7 (6,6%) человек — II и у стольких же — III, у 2 (1,9%) детей была IV степень токсичности (Таблица 26). Чаще всего встречалось изменение уровня калия и кальция в крови I–III степени — у 25 (23,6%) и 18 (16,9%) больных соответственно (Таблица Б.2 Приложения Б).

Снижение массы тела I степени (на 5,0–9,9% от исходной) выявлено у 11 (10,4%) пациентов, более тяжелых форм при проведении данного этапа терапии у больных не отмечалось (Приложение Б, Таблица Б.2).

При определении общего статуса детей с ОЛЛ во время проведения протокола М/мМ у 37 (34,5%) больных индекс Карновского/Ланского был 90–100% (0 степень), у 84 (79,2%) составлял 70–90% (I степень), у 8 (7,5%) — 50–70% (II степень) и только у 3 (2,8%) пациентов отмечался показатель 30–50% (III степень) (Приложение Б, Таблица Б.2).

Таблица 26 — Общая характеристика токсичности протокола М/мМ ALL IC-BFM 2009

Токсичность	I степень		II степень		III степень		IV степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нефротоксичность	14	13,2	0	0	0	0	0	0
Гепатотоксичность	32	30,2	33	31,1	27	25,5	7	6,6
Диспепсический синдром	21	19,8	24	22,6	6	5,7	1	0,94
Нейротоксичность	12	11,3	4	3,8	0	0	0	0
Кардиологическая	0	0	2	1,9	0	0	0	0
Кожная	0	0	132	100	0	0	0	0
Коагулопатия	6	5,7	2	1,9	1	0,94	0	0
Дыхательная	0	0	0	0	0	0	0	0
Гематологическая	0	0	6	13,0	11	23,9	26	56,5
Метаболическая	31	29,2	7	6,6	7	6,6	2	1,9
Примечание: гематологическая токсичность оценивалась у 46 (43,4%) пациентов старше 5 лет; «0» — пациентов с данной степенью токсичности не наблюдалось								

Инфекционные осложнения были зафиксированы только у трети пациентов — 41 (38,7%), которые определялись преимущественно как III степень тяжести у 37 (34,9) детей).

Так как основное отличие терапии по протоколу М (для 8 (7,5%) пациентов с Т-ОЛЛ) и mM (для 98 (92,5%) с В-ОЛЛ) заключалась в разовой дозе метотрексата (5000 мг/м² и 2000 мг/м² соответственно), токсичность ПХТ для пациентов данных двух групп стандартного и среднего риска была различной.

При сравнении нефротоксичности у пациентов с Т-ОЛЛ достоверно чаще определялось повышение уровня мочевины крови (у 3 (37,5%) детей с Т-ОЛЛ и 2 (2,0%) с В-ОЛЛ, $p = 0,003$) и протеинурия (у 6 (75,0%) больных с Т-ОЛЛ и 3 (3,1%) с В-ОЛЛ, $p = 0,019$). Данные критерии отображены в таблице 27.

Среди признаков гепатотоксичности также только 2 показателя статистически значимо различались у пациентов с В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ: гипербилирубинемия II–IV степени отмечалась у 33 (33,7%) и 5 (62,5%) больных ($p = 0,004$) и гипоальбуминемия I–III степени была у 27 (27,6%) и 6 (75,0%) человек ($p = 0,001$) соответственно (Таблица 27).

Частота и выраженность стоматита и тошноты/рвоты также достоверно различались в данных двух группах пациентов: стоматит I–III степени встречался у 23 (23,5%) детей, тошнота и рвота I–II степени — у 26 (26,5%). Для больных Т-ОЛЛ данные клинические проявления диспепсического синдрома отмечались у 6 (75,0%) и 7 (87,5%) человек при $p = 0,006$ и $p = 0,002$ соответственно (Таблица 27).

Нейротоксичность, кардиотоксичность, побочные эффекты со стороны системы свертывания и дыхательной системы, а также метаболические нарушения не коррелировали с дозой метотрексата в проводимой ПХТ в зависимости от линейности ОЛЛ. Так как доза метотрексата при Т-ОЛЛ в 2,5 раза превышает дозу при В-ОЛЛ дерматологическая токсичность I степени в виде эритемы у пациентов с Т-ОЛЛ встречалась чаще (у 5 (5,1%) и 2 (25,0%) человек соответственно, $p = 0,045$).

Из показателей гематологической токсичности, которые были проанализированы у 37 (56,9%) детей с В-ОЛЛ и 5 (7,7%) с Т-ОЛЛ в возрасте старше 5 лет, только уровень гемоглобина достоверно различался в данных двух группах ($p = 0,015$): при В-ОЛЛ анемия отмечалась преимущественно I–II степени — у 29 (78,4%) человек, III–IV только в 8 (21,6%) случаях. При Т-ОЛЛ у 1 пациента — II и у 2 из 5 — III степени.

Таблица 27 — Критерии токсичности протоколов M и mM ALL IC-BFM 2009 со статистической значимой разницей

Степень токсичности	В-ОЛЛ		Т-ОЛЛ	
	абс.	%	абс.	%
Мочевина крови				
I	2	2,1	3	37,5
II	0	0	0	0
III	0	0	0	0
IV	0	0	0	0
Протеинурия				
I	6	6,1	3	37,5
II	0	0	0	0
III	0	0	0	0
IV	0	0	0	0
Билирубин крови				
I	-	-	-	-
II	16	16,3	2	25,0
III	14	14,3	2	25,0
IV	3	3,1	1	12,5
Альбумин крови				
I	22	22,4	5	62,5
II	4	4,1	1	12,5
III	1	1,0	0	0
IV	0	0	0	0
Стоматит				
I	10	10,2	3	37,5

Продолжение таблицы 27

II	8	8,2	3	37,5
III	5	5,1	0	0
IV	0	0	0	0
Тошнота и рвота				
I	17	17,3	5	62,5
II	9	9,2	2	25,0
III	0	0	0	0
IV	1	1,0	0	0
Кожные проявления				
I	4	4,1	2	25,0
II	0	0	0	0
III	0	0	0	0
IV	0	0	0	0
Инфекция				
I	-	-	-	-
II	1	1,0	2	25,0
III	34	34,7	5	62,5
IV	2	2,0	1	12,5
Анемия				
I	14	14,3	1	12,5
II	15	15,3	2	25,0
III	6	6,1	2	25,0
IV	2	2,0	0	0

Инфекционные осложнения II–IV степени были у всех 8 (100%) пациентов с Т-ОЛЛ, в группе с В-ОЛЛ они зафиксированы только у 37 (37,8%) человек. Значение статистического критерия значимости «р» при сравнении данного вида токсичности менее 0,01.

Таким образом, при проведении ПХТ по протоколам М или mM получена значимая разница в частоте возникновения и тяжести проявления нефротоксичности, гепатотоксичности, диспепсического синдрома, дерматологической, гематологической токсичности (гемоглобин) и инфекционных осложнений, что является результатом назначения большей дозы

метотрексата (5000 мг/м^2) при Т-ОЛЛ и менее агрессивного лечения при В-ОЛЛ (2000 мг/м^2). Такой подход позволяет уменьшить риски и выраженность побочных эффектов от ПХТ при В-ОЛЛ при сохранении высоких показателей выживаемости и провести оптимальное лечение для детей с Т-ОЛЛ для минимизации вероятности развития рецидива заболевания.

4.3 Токсичность «блоковой» полихимиотерапии

Оценка токсичности «блоковой» терапии проводилась на основании данных 26 пациентов группы высокого риска, среди которых возникли 2 (7,7%) летальных случая в связи с инфекционными осложнениями и сепсисом на фоне аплазии кроветворения. Анализ токсичности включал максимально выраженные проявления на протяжении всех 6 «блоков» лечения.

У 20 (46,2%) пациентов отмечались лабораторные признаки нефротоксичности I–III степени за счет увеличения концентрации мочевины до $5,0\text{N}$ у 7 (26,7%) человек, креатинина крови до $6,0\text{N}$ у 4 (15,4%), клиренса креатинина до 75% — у 2 (7,7%), протеинурии до 3 г/л — у 6 (23,1%) и гематурии (микроскопическое выявление) — у 2 (7,7%). Клинико-лабораторных проявлений нефротоксичности IV степеней ни у кого из пациентов зафиксировано не было (Таблица 28 и Б.3, Приложение Б).

Проявления гепатотоксичности отмечались у всех пациентов группы высокого риска выраженной степени тяжести — III у 13 (50,0%) и IV — также у 13 (50,0%) больных. Чаще всего у детей была гипербилирубинемия III и IV степени (у 13 (50,0%) и 7 (26,9%) пациентов соответственно), повышение уровня печеночных аминотрансфераз III степени — у 19 (73,1%) и IV — у 6 (23,1%) больных. Гипопротеинемия I–II степени зафиксирована у 18 (69,2%) человек, гипоальбуминемия отмечалась у 23 (88,5%) детей также I–II степени. Более тяжелые формы не отмечались в связи с использованием с заместительной целью у данных пациентов 20% раствора альбумина человеческого. Результаты оценки

гепатотоксичности по всем критериям шкалы СТСАЕ 5.0, а также общая характеристика представлены в таблицах 28 и Б.3 (Приложение Б).

При проведении «блоковой» ПХТ у больных развивались тяжелые формы диспепсического синдрома: у 7 (26,9%) детей данное осложнение было II степени, у 6 (23,1%) III и у наибольшего количества детей — 11 (42,3%) человек — IV степени. Чаще всего у больных отмечалось развитие стоматита I–IV степени (у 22 (84,6%) пациентов), а также диареи I–IV (у 17 (65,4%) человек) и тошноты и рвоты I–III (у 11 (42,3%) детей). Задержка стула II–IV степени была в 7 (26,9%) случаях. Клинико-лабораторных и инструментальных признаков панкреатита ни у кого из пациентов зафиксировано не было (Таблицы 28 и Б.3, Приложение Б).

Наиболее частым симптомом нейротоксичности (15 (57,7%) человек) являлась боль I–IV степени: у 9 (34,6%) детей данное осложнение было I–II степени, у 6 (23,1%) — III–IV. Ухудшение настроения в виде депрессии и тревожности (I–II степень нейротоксичности) выявлено у 6 (23,1%) человек. Изменение психики и поведения в качестве преходящей вялости отмечалось у 6 (23,1%) больных (I степень нейротоксичности). Периферические неврологические расстройства были отмечены у 3 (11,5%) больных I степени, мозжечковые нарушения только у 1 (3,8%) человека I степени тяжести.

Кардиотоксичность выявлена у 6 (23,1%) пациентов: I степень у 1 (3,8%) больного, II у 3 (11,5%) и была обусловлена отклонением систолического и диастолического АД на 5–20 мм. рт. ст. от возрастной нормы (Таблицы 28, Приложение Б, Таблица Б.3). У 2 (7,7%) пациенток с летальным исходом из-за бактериальной инфекции и септического состояния вплоть до полиорганной недостаточности на фоне аплазии кроветворения отмечалась кардиотоксичность IV степени.

У всех 26 (100%) пациентов на фоне проводимой «блоковой» терапии отмечалось полное обратимое облысение, что является признаком дерматологической токсичности III степени (Таблицы 28, Приложение Б, Таблица Б.3). Помимо данного критерия, у 7 (26,9%) детей отмечено появление

эритемы (I степень побочных дерматологических эффектов), у 1 (3,8%) — сухого шелушения кожи (II степень), а также у 1 (3,8%) — мокнущих сыпей (III степень), которые связаны с введением высокодозного метотрексата.

Коагулопатия возникла у 12 (46,2%) детей: у 9 (34,6%) — I–II степени и у 3 (11,5%) — III–IV. Наиболее часто отмечалось снижение уровня фибриногена до 0,25N — в 8 (30,8%) случаях — и удлинение протромбинового времени более 2,0N — в 7 (26,9%). Кровотечение I–II степени, обусловленное коагулопатией из-за введения цитостатиков, было у 5 (19,2%) пациентов (Таблица 28, Приложение Б, Таблица Б.3).

Температурная реакция, обусловленная введением цитостатиков, отмечена только у 1 (3,8%) пациента.

К осложнениям со стороны дыхательной системы был отнесен бронхообструктивный синдром при реакции гиперчувствительности немедленного типа на фоне введения препаратов аспарагиназы, который был отмечен у 11 (42,3%) пациентов из 15 (57,7%) с аллергической реакцией. Также у 3 (11,5%) детей были признаки дыхательной недостаточности IV степени из-за пневмонии. Результаты оценки побочных эффектов со стороны дыхательной системы по всем критериям шкалы СТСАЕ 5.0 и общая характеристика токсичности данного этапа терапии представлены в таблицах 28 и Б.3. (Приложение Б).

Гематологическая токсичность IV степень выявлена у всех 18 (69,2%) исследуемых пациентов старше 5 лет после каждого блока ПХТ, которая была обусловлена сочетанной лейкопенией, нейтропенией, лимфопенией и тромбоцитопенией IV степени. Анемия III степени была у 13 (72,2%) детей. Несмотря на проведение заместительной терапии эритроцитной взвесью, IV степень анемии была выявлена у 5 (27,8%) пациентов.

Метаболические нарушения I степени отмечены у 5 (19,2%) человек, II — у 8 (30,8%), III — у 4 (15,4%) и IV — у 5 (19,2%). Чаще всего у больных были зафиксированы нарушения концентрации калия I–IV степени (20 (76,9%) детей) и

натрия I–IV (18 (69,2%) ребят). Изменение уровня кальция I–IV и магния I–III степени были у 12 (46,2%) и 8 (30,8%) человек соответственно (Таблицы 28 и Б.3 Приложения Б).

Потеря веса на 5–9,9% от исходной в начале «блоковой» терапии было отмечено у 3 (11,5%) пациентов, 10,0–19,9% — у 2 (7,7%). Индекс Карновского/Ланского 0 степени — у 3 (11,5%) детей, I — у 12 (46,2%), II — у 6 (23,1%), III — у 3 (11,5%) и IV — у 2 (7,7%) человек.

На фоне аплазии кроветворения у всех 26 (100%) больных развился инфекционный синдром III–IV степени, что требовало назначения парентеральной антибактериальной и противогрибковой терапии. Жизнеугрожающие осложнения (сепсис, проведение инотропной поддержки, пневмония с дыхательной недостаточностью II–IV степени) были у 5 (19,2%) пациентов.

Таблица 28 — Общая характеристика токсичности 6 «блоков» химиотерапии ALL IC-BFM 2009 для высокого риска

Токсичность	I степень		II степень		III степень		IV степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нефротоксичность	9	34,6	2	7,7	1	3,8	0	0
Гепатотоксичность	0	0	0	0	13	50,0	13	50,0
Диспепсический синдром	0	0	7	26,9	6	23,1	11	42,3
Нейротоксичность	4	15,4	7	26,9	3	11,5	5	19,2
Кардиологическая	1	3,8	3	11,5	0	0	0	0
Кожная	0	0	0	0	26	100	0	0
Коагулопатия	6	23,1	3	11,5	2	7,7	1	3,8
Дыхательная	0	0	0	0	0	0	11	42,3
Гематологическая	0	0	0	0	0	0	18	100
Метаболическая	5	19,2	8	30,8	4	15,4	5	19,2

Примечание: гематологическая токсичность оценивалась у 18 (69,2%) пациентов старше 5 лет; «0» — пациентов с данной степенью токсичности не наблюдалось

Аллергическая реакция на препараты аспарагиназы (нативная L-АСП и ПЕГ-АСП) отмечалась у 15 человек (57,7%). В 6 случаях (23,1%, из них 4 (66,7%) на ПЕГ-АСП) гиперчувствительность развилась при первом введении нативной L-АСП первого «блока» ПХТ, у 9 человек (34,6%, из них 2 (22,2%) на ПЕГ-АСП) — при первом введении на втором «блоке». На рисунке 29 отображена частота возникновения реакции ГНТ у пациентов в зависимости от формы препарата (нативная/пегилированная) и числа введений.

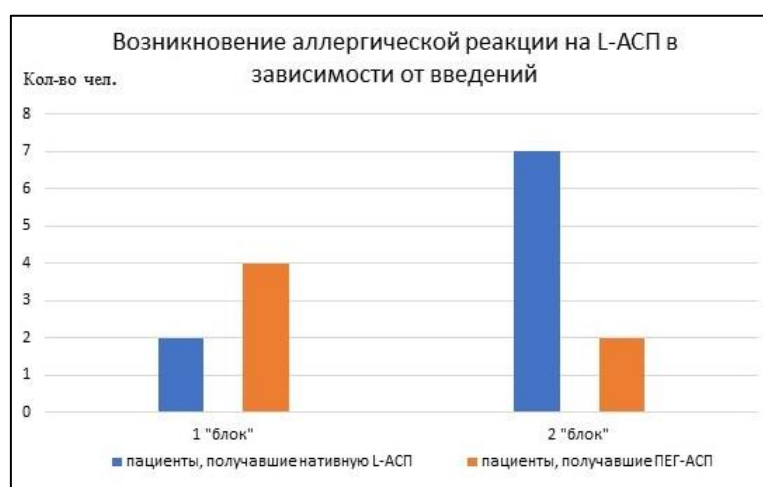


Рисунок 29 — Возникновение аллергической реакции на препараты L-аспарагиназы в зависимости от формы лекарства (нативная/пегилированная) и количества введений во время «блоковой» ПХТ ALL IC-BFM 2009

Исходя из данных рисунка 29 можно сделать вывод, что вероятность возникновения аллергической реакции на препараты L-АСП во время «блоковой» ПХТ является наиболее высокой при проведении первых двух блоков.

Статистически достоверной разницы при сравнении частоты и выраженности побочных эффектов после каждого «блока» не получено.

Из 26 пациентов группы высокого риска 17 (65,4%) были больные с В-ОЛЛ и 9 (34,6%) с Т-ОЛЛ. Статистически значимой разницы между частотой и тяжестью проявлений токсичности и иммуноподвариантом лейкоза получено не было (статистический критерий значимости «р» варьировался от 0,208 до 1).

При сравнении токсичности между протоколами M/mM и «блоковой» ПХТ как двух альтернативных схем фазы консолидации ремиссии для разных групп риска, все критерии токсичности шкалы СТСАЕ 5.0 достоверно чаще встречались и тяжелее проявлялись у пациентов, получающих 6 «блоков» ПХТ (нефротоксичность $p < 0,004$, остальные — $p < 0,001$), что обусловлено высокоагрессивным, но крайне необходимым лечением для пациентов высокой группы с целью минимизации риска развития рецидива.

4.4 Токсичность протокола II

Оценка токсичности протокола II проводилась на основании данных 130 (95,6%) больных. В анализ не вошли 2 пациента с рефрактерным течением и отсутствием полной ремиссии, а также 1 пациент, переведенный на другую линию ПХТ после протокола I из-за развившейся кардиотоксичности III степени и 3 случая летальных исходов (1 — во время протокола I в связи с панкреонекрозом и 2 — в течение «блоковой» ПХТ из-за полиорганной недостаточности вследствие бактериальной инфекции и сепсиса на фоне аплазии кроветворения).

Нефротоксичность I степени отмечалась у 55 (42,3%) пациентов, II — у 2 (1,5%). Чаще всего побочные эффекты цитостатиков проявлялись в виде увеличения показателей мочевины 1,26–2,5N у 46 (35,4%) детей, протеинурии до 3 г/л у 17 (13,1%). В 4 (3,1%) случаях уровень мочевины достигал ровно 1,25N, что определяло 0 степень тяжести осложнения. II степень нефротоксичности была только у 2 (1,5%) больных в связи с развитием гематурии (макроскопические признаки) и повышением концентрации креатинина крови 1,5–3,0N. Данные по каждому критерию нефротоксичности шкалы СТСАЕ 5.0 представлены в таблицах 29 и Б.4 (Приложение Б).

Гепатотоксичность была зафиксирована у преобладающего числа пациентов — 118 (90,1%) человек: I степень — у 10 (7,7%), II — у 31 (23,8%), III — у 62 (47,4%) и IV — 15 (11,5%) (Таблица 29). Чаще всего отмечалось повышение

уровня печеночных аминотрансминаз I–IV степени — у 112 человек (86,2%), среди которых превалировала III степень осложнения гепатобилиарной системы — 48 (36,9%) детей. Гипопротеинемия всех степеней тяжести была выявлена у 109 больных (83,8%), чаще всего у пациентов отмечалась I–II степень данного осложнения (88 (67,7%) случаев). Гипоальбуминемия I–IV степени определялась среди 83 (63,8%) больных, 80 (61,5%) из которых имели I–II степень токсичности. У наименьшего количества человек — 73 (56,2%) — зафиксирована гипербилирубинемия II–IV степени, у 42 (32,3%) преобладала II степень (Таблица Б.4 Приложения Б). Так как у 10 пациентов во время проведения первого этапа лечения — протокола I — был подтвержден синдром Жильбера при помощи ПЦР-исследования промоторной области гена *UGT1A1*, анализ частоты и тяжести возникновения гипербилирубинемии в течение протокола II достоверно ($p < 0,01$) зависели от наличия или отсутствия данного сопутствующего диагноза.

Среди критериев диспепсического синдрома (I и II степень по 33 (25,4%) человека, III — 25 (19,2%) и IV — 3 (2,3%) ребенка) стоматит I–II степени являлся превалирующим признаком данного осложнения, встречавшийся у 50 (38,5%) пациентов. Тошнота и рвота отмечалась у 38 (29,2%) больных только I–II степени, III–IV в исследуемой группе не зафиксирована. У 26 (20,0%) детей была диарея I–III степени, у 12 — задержка стула II–III степени (Таблицы 29 и Б.4 Приложения Б).

Нейротоксичность, как побочное действие от введения цитостатических препаратов, возникла у 43 (33,1%) пациентов: I–II степень — у 36 (27,7%), III–IV — у 7 (5,4%) детей (Таблица 29). Ухудшение настроения было у 14 человек I–II степени, так же как и изменения психики у такого же количества детей. Периферические неврологические расстройства I–II степени появились у 4 (3,1%), мозжечковые нарушения только у 1 (0,77%) больного. Тяжесть III–IV степени среди данных признаков в наблюдаемой группе пациентов не отмечалась. У 29 (22,3%) человек был болевой синдром I–IV степени (Таблица Б.4 Приложения Б).

Таблица 29 — Общая характеристика токсичности протокола II ALL IC-BFM 2009

Токсичность	I степень		II степень		III степень		IV степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нефротоксичность	55	42,3	2	1,5	0	0	0	0
Гепатотоксичность	10	7,7	31	23,8	62	47,7	15	11,5
Диспепсический синдром	33	25,4	33	25,4	25	19,2	3	2,3
Нейротоксичность	24	18,5	12	9,2	3	2,3	4	3,1
Кардиологическая	1	0,77	3	2,3	0	0	0	0
Кожная	0	0	130	100	0	0	0	0
Коагулопатия	7	5,4	11	8,5	8	6,2	0	0
Дыхательная	0	0	0	0	0	0	21	16,2
Гематологическая	0	0	0	0	8	12,5	56	87,5
Метаболическая	46	35,4	32	24,6	13	10,0	4	3,1
Примечание: гематологическая токсичность оценивалась у 64 (49,2%) пациентов старше 5 лет; «0» — пациентов с данной степенью токсичности не наблюдалось								

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы были отмечены у 1 (0,77%) пациента I степени и 3 — (2,3%) II степени и связаны с изменением систолического и диастолического АД на 5–10 мм. рт. ст., что отображено в таблицах 29 и Б.4 приложения Б.

У всех 130 (100%) пациентов сохранялось умеренное очаговое облысение (II степень) во время проведения лечения по протоколу II. Эритема как дерматологическая реакция I степени на введение цитостатических препаратов была у 10 (7,7%) человек, сухое шелушение кожи (II степень) — у 5 (3,8%) больных (Таблица 29 и Б.4 Приложения Б).

Осложнения со стороны свертывающей системы крови отмечались у 26 (20,0%) детей: у 2 (1,5%) — I, у 11 (8,5%) — II и 8 (6,2%) — III степени (Таблица 29). Наиболее часто выявлялось снижение уровня фибриногена I степени у 3 (2,3%) пациентов и у 8 (%) детей с осложнениями II и III степени в каждой

группе. Удлинение протромбинового времени было у 9 (6,9%) человек I степени, более выраженная тяжесть данного признака не отмечалась. Кровотечение I степени зафиксировано у 3 (2,3%) и II степени также у 3 (2,3%) больных (Таблица Б.4 Приложения Б).

Повышение температуры тела II степени, связанное введением цитостатических препаратов, отмечалось у 3 (2,3%) детей.

Побочные эффекты со стороны дыхательной системы были выявлены у 21 (16,2%) из 30 (23,1%) пациентов IV степени (Таблица 29) по клиническим признакам и связаны с развитием острой аллергической реакции с преобладанием бронхообструктивного синдрома на введение препаратов L-АСП. У всех пациентов была III степень нарушения дыхательной функции (нуждались в кислороде), так как снижение SO_2 у 16 (12,3%) отмечалось II степени и у 5 (3,8%) — III степени (Приложение Б, Таблица Б.4). Помимо аллергических реакций на L-АСП, у 4 (3,1%) детей возникла дыхательная недостаточность IV степени из-за пневмонии.

Гематологическая токсичность оценивалась у 64 (98,5%) пациентов из 65 старше 5 лет (1 (1,5%) пациент не вошел в анализ из-за кардиотоксичности III степени и изменении программы ПХТ после фазы индукции ремиссии протокола I). У всех больных были отмечены тяжелые формы токсичности: III степень — у 8 (12,5%) и IV — у 56 (87,5%) детей. Лейкопения II–IV степени, так же как и нейтропения и лимфопения, отмечались у всех 64 (100%) пациентов. Тромбоцитопения в 13 (20,3%) случаях была I степени, в 17 (26,5%) — II, 18 (28,1%) — III и 15 (23,4%) — IV степени. Анемия только у 3 детей была представлена I степенью тяжести, в остальных случаях токсичность была более выраженной: у 19 (29,7%) — II, у 36 (56,3%) — III и 5 (7,8%) — IV степенью (Таблица 27 и Б.4 Приложения Б).

Среди метаболических нарушений превалировало изменение уровня калия I–IV степени (74 (56,9%) пациентов, из них I степень — у 46 (35,4%) и II — у 21 (16,2%) больных) и натрия I–III степени (58 (44,6%) человек, из которых 46

(35,4%) случая относились к I степени тяжести). Отклонения в показателях кальция и магния отмечались у 32 (24,5%) I–IV степени и 23 (17,7%) I–III степени соответственно. Увеличение концентрации амилазы в крови было у 9 (6,9%) человек I степени, 1 (0,77%) — II и 1 (0,77%) — III степени. Данные по каждому критерию метаболической токсичности по шкале представлены в таблицах 29 и Б.4 (Приложение Б).

Снижение массы тела на 5–10% от исходной в протоколе II отмечалось у 2 (1,2%) детей. Индекс Карновского/Ланского 90–100% (0 степень) был у 41 (31,5%) ребенка, 70–90% (I степень) — у 71 (54,6%), 50–70% — у 18 (13,8%). Более тяжелое общее состояние среди исследуемой не зафиксировано.

Инфекционные осложнения отмечались у преобладающего числа пациентов на данном этапе ПХТ: у 2 (1,5%) — II степени и пероральным приемом антибиотиков и противогрибковых препаратов, у 88 (67,7%) — III степени, требующих парентеральной противомикробной терапии и у 3 (2,3%) — IV степени с развитием жизнеугрожающих состояний.

Аллергическая реакция на препараты аспарагиназы, не входящая в анализ токсичности шкалы СТСАЕ 5.0, но оцениваемая в данном исследовании, развивалась у 30 (23,1%) пациентов: у 25 (19,2%) на нативную L-АСП и 5 (3,8%) — на пегилированную форму. В большинстве случаев — 26 (20,0%) — реакция возникала на первое введение препарата в протоколе II. На рисунке 30 отображена частота возникновения аллергической реакции в зависимости от формы препарата и количества введений в течение данного этапа лечения.

На данном этапе лечения отмечалось наибольшее количество ГНТ на препараты L-АСП, преимущественно в начале протокола II, что обусловлено сенсibilизацией организма к L-АСП бактериального происхождения в течение предшествующего лечения.



Рисунок 30 — Возникновение аллергической реакции на препараты L-аспарагиназы в зависимости от формы лекарства (нативная/пегилированная) и количества введений в течение протокола II ALL IC-BFM 2009

Сравнительный анализ возникновения токсичности в зависимости от иммунологического варианта ОЛЛ не выявил достоверной разницы между линейностью заболевания с развитием осложнений во время проведения протокола II.

При сравнении тяжести и частоты возникновения различных признаков токсичности у пациентов разных группы риска статистически значимо ($p = 0,04$) чаще возникали тяжелые осложнения со стороны системы кроветворения у больных группы высокого риска: у всех пациентов (24 человек) данной группы отмечалась гематологическая токсичность IV степени. В группе стандартного риска у 1 (25,0%) ребенка была III степень и у 3 (75,0%) — IV степень, в средней у 1 (2,3%) — II, у 6 (14,3%) — III и 35 (83,3%) — IV степень. Данная картина обусловлена более агрессивной предшествующей «блоковой» ПХТ для пациентов группы высокого риска, что приводит к выраженному истощению регенераторной способности костного мозга.

Помимо гематологической токсичности, при $p = 0,065$, у пациентов группы высокого риска при проведении ПХТ чаще отмечалось развитие нейротоксичности с преобладанием болевого синдрома, что также связано с более

интенсивным лечением «блоковой» ПХТ и использованием цитостатических агентов в большей дозе. Так у пациентов группы стандартного риска в 3 (10,3%) случаях отмечалась нейротоксичность I степени, в 3 (10,3%) — II и 1 (3,4%) — IV степени. Среди больных группы среднего риска у 14 (18,2%) — I степени, 6 (7,8%) — II, 2 (2,6%) — III, IV степени отмечено не было. У 4 (16,7%) детей группы высокого риска отмечалось данное осложнение I степени, у 3 (12,5%) — II, 1 (4,2%) — III и у 3 (12,5%) — IV степени тяжести.

В таблице 30 представлены сводные данные о тяжелых проявлениях токсичности на каждом этапе протокола ALL IC-BFM 2009.

Таблица 30 — Частота встречаемости III и IV степени тяжести токсичности на каждом этапе протокола ALL IC-BFM 2009

Вид токсичности	Частота встречаемости III–IV степени, %			
	Протокол I	Протокол М/мМ	«Блоки»	Протокол II
Нефротоксичность	0,75	0	3,8	0
Гепатотоксичность	79,1	32,1	100	59,2
Диспепсический синдром	20,1	6,6	65,4	21,5
Нейротоксичность	4,5	0	23	5,4
Кардиологическая	10,8	0	0	0
Кожная	0	0	100	0
Коагулопатия	23,9	1	11,5	6,2
Дыхательная	8,2	0	42,3	16,2
Гематологическая	100	80,4	100	100
Метаболическая	19,4	8,5	34,6	13,1
Инфекция	76,0	36,8	100	70,0

Неотъемлемой частью ПХТ у детей с ОЛЛ является проведение современной сопроводительной терапии, цель которой заключается в уменьшении частоты и степени выраженности осложнений от терапии. Так, для предупреждения развития или уменьшения проявлений синдрома острого лизиса

опухоли пациентам был назначен аллопуринол (ингибитор ксантиноксидазы) в суточной дозе 200–400 мг/м² (10 мг/кг/сут), который приводил к уменьшению концентрации мочевой кислоты и ее солей в организме во время деструкции опухолевых клеток. В качестве альтернативной терапии (при гиперурикемии \geq 420 ммоль/л, сопутствующей почечной недостаточности, инициальным лейкоцитозом более 100 кл/мкл) пациентам мог быть назначен препарат с действующим веществом расбуриказой в суточной дозе 0,15–0,20 мг/кг. Данная терапия проводилась на фоне гипергидратации 3000–5000 мл/м² без добавления раствора калия в связи с высоким риском развития гиперкалиемии. В случае метаболического ацидоза пациентам проводилось введение NaHCO₃ из расчета 1–2 ммоль/кг внутривенно струйно. При гипокальциемии и регистрации связанных с ней изменений на ЭКГ пациентам вводился 10%-й раствор кальция глюконата в дозе 0–2 мл/кг за 5–10 минут внутривенно. Для восстановления нормального уровня магния при его снижении было необходимо введение раствора MgSO₄ (доза 0,2–0,8 ммоль/кг) внутривенно медленно. Коррекция гипонатриемии производилась раствором натрия дозой, рассчитанной по формуле:

$$\text{Na [ммоль]} = C \times \text{вес [кг]} \times \Delta \text{Na [ммоль/л]}, \quad (1)$$

где C=0,75–0,8 для детей в возрасте 0–6 месяцев, 0,70–0,75 в возрасте 6–12 месяцев, 0,70–0,65 в 1–12 лет и 0,65–0,60 для детей старше 12 лет.

Уменьшить проявления гепатотоксичности позволяло проведение гипергидратации из расчета 3000–5000 мл/м², использование препаратов урсодезоксихолевой кислоты (суточная доза для детей 10–15 мг/кг).

При неадекватном диурезе по сравнению с введенной/потребленной больным назначался «петлевой» диуретик фуросемид в суточной дозе 1–10 мг/кг.

Одним из самых важных аспектов сопроводительной терапии являлось использование лейковорина для предотвращения токсического действия МТХ на

здоровые клетки организма после введения высоких доз (2000–5000 гр/м²) данного препарата. Определение концентрации МТХ проводилось каждые 6 часов начиная с 42-го часа после начала введения МТХ до полной его элиминации из организма, а также вводился лейковорин (Рисунок 2). При развитии метотрексат индуцированной энцефалопатии рекомендовано введение аминофиллина в дозе 2,5 мг/кг внутривенно.

Так как гематологическая токсичность являлась наиболее встречаемым осложнением на каждом этапе протокола ALL IC-BFM 2009 и проявлялась преимущественно III–IV степенью тяжести, пациентам было необходимо проведение заместительной терапии. Для детей старше 1 года трансфузия донорской крови и (или) эритроцитсодержащих компонентов проводилась при уровне гемоглобина менее 70 г/л при отсутствии признаков анемического синдрома из расчета 10–15 мл со скоростью 5 мл/кг/час с обязательным контролем показателей гемодинамики, дыхания и функции почек. При уровне тромбоцитов менее 20×10^3 /мкл с признаками геморрагического синдрома была необходима трансфузия тромбоцитного концентрата из расчета $50\text{--}70 \times 10^9$ тромбоцитов на каждые 10 кг массы тела или $200\text{--}250 \times 10^9$ тромбоцитов на 1 м² поверхности тела реципиента. Трансфузия донорских гранулоцитов проводилась при снижении абсолютного количества гранулоцитов у реципиента менее $0,5 \times 10^9$ при наличии неконтролируемой антибактериальной терапией инфекции в дозе $1,5\text{--}3,0 \times 10^8$ /кг. Основным показанием для трансфузии криопреципитата являлась гипофибриногемия, для расчета дозы были использованы следующие правила: Масса тела (кг) \times 70 мл = объем циркулирующей крови ОЦК (мл); ОЦК (мл) \times (1,0 – гематокрит) = объем циркулирующей плазмы ОЦП (мл); ОЦП (мл) \times (необходимый уровень фактора VIII – имеющийся уровень фактора VIII) = необходимое количество фактора VIII для переливания (в ед.). Необходимое количество фактора VIII (в ед.): 100 ед. = количество доз криопреципитата, необходимого для разовой трансфузии. Одна единица фактора VIII соответствует

1 мл свежезамороженной плазмы. Доза свежезамороженной плазмы подбиралась из расчета 20–30 мл/кг веса ребенка.

Важную роль играла профилактика и лечение инфекционных осложнений. Все пациенты на протяжении всего протокола получали сопроводительную терапию сульфаметоксазол + триметоприм 25 + 5 мг/кг в сутки 3 раза в неделю для предупреждения развития пневмонии, вызванной *Pneumocystis Carinii*.

При присоединении инфекции на фоне фебрильной нейтропении больным проводилась антибактериальная терапия. Стартовая терапия включала антибиотик группы аминогликозидов (амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки) в комбинации с цефалоспоридами 3-го поколения/ингибиторозащищенными бета-лактамами антибиотиками (цефтазидим 30–100 мг/кг/сут в 2–3 введения или пиперацillin/тазобактам 150–300 мг/кг/сут за 3 введения). При отсутствии эффекта в течение 24–48 часов или прогрессии признаков инфекции антибактериальная терапия была интенсифицирована имипенемом (60 мг/кг/сут за 4 введения) / меропенемом (60 мг/кг/сут за 3 введения) + ванкомицином (40 мг/кг/сут за 4 введения) / тейкоплатином (6–10 мг/кг/сут в 2 введения). При подозрении/подтверждении анаэробной инфекции к терапии добавлялся клиндомицин (20–40 мг/кг/сут за 3–4 введения) / метронидазол (22,5 мг/кг/сут за 3 введения). Коррекция антибактериальной терапии проводилась после получения результатов микробиологического исследования с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Длительность терапии зависела от клинического статуса пациента. В случае подозрения/доказанную системную инфекцию грибковой этиологии (или отсутствии эффекта антибактериальной терапии в течение 3–7 дней) пациентам назначались противогрибковые препараты (амфотерицин В липосомальный 1–5 мг/кг/сут за 1 введение / флуконазол 6–12 мг/кг/сут за 1 введение / вориконазол 12 мг/кг/сут за 2 введения). Так как пациенты группы высокого риска подвержены наибольшему риску развития тяжелых инфекционных осложнений, с 7-го дня «блока» детям

необходимо введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в суточной дозе 5 мг/кг.

Полученные в данной работе результаты оценки токсичности определяют важность оптимальной стратификации пациентов по группам риска, в том числе с учетом показателей МОБ. Это необходимо для снижения частоты и выраженности осложнений у пациентов групп стандартного и среднего риска. Использование современных подходов сопроводительной терапии позволяет не только уменьшить проявления токсичности у пациентов группы высокого риска и Т-ОЛЛ, но и минимизировать вероятность возникновения непосредственных и отдаленных побочных эффектов у всех пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с тем, что ОЛЛ является самым распространенным злокачественным заболеванием детского возраста, в настоящее время во всем мире ведутся многоцентровые исследования по улучшению его лечения, ведущими из которых являются объединенные исследовательские группы COG, POG, CCLG, NOPHO, BFM и др. Каждая исследовательская группа имеет свой протокол полихимиотерапии, и, несмотря на то что везде используются идентичные лекарственные средства с доказанной эффективностью против лейкемических клеток, дозы химиопрепаратов и режимы введения отличаются, что приводит к разным результатам лечения и вариации показателей выживаемости и токсичности.

В Российской Федерации одним из подходов терапии ОЛЛ у детей является протокол группы BFM (ALL IC-BFM 2009), используемый в НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2010 года. Впервые в рамках данного протокола стала оцениваться минимальная остаточная болезнь как ведущий критерий для стратификации пациентов по группам риска развития рецидива и вероятности выхода в долгосрочную ремиссию.

В данной работе проанализирован и описан опыт применения ALL IC-BFM 2009 в НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России как одного из современных протоколов лечения ОЛЛ у детей. К настоящему времени аналогичных работ в РФ не проводилось. С учетом того, что исследование было проведено на большом клиническом материале за период наблюдения, превышающий 10 лет, полученные результаты являются актуальными не только для отечественного, но и мирового сообщества.

Анализ эффективности протокола ALL IC-BFM 2009 был проведен среди 136 детей в возрасте от 1 до 18 лет с впервые установленным диагнозом ОЛЛ.

При оценке эффективности лечения у пациентов в течение фазы индукции получены данные о том, что морфологическая ремиссия на 15-й день была достигнута среди 105 (77,2%) человек. Однако при этом МОБ-положительный статус сохранялся в 120 (89,6%) случаях, что не позволяло зафиксировать иммунологическую ремиссию. Поэтому именно показатель МОБ стал решающим в стратификации больных по группам риска и выборе дальнейшей тактики лечения. На 33-й день ответ M1 по костному мозгу был уже у преобладающего числа пациентов — 133 (98,5%), МОБ-негативный статус был достигнут у 80 (59,3%) больных.

Для всех пациентов ОВ составила $91,2 \pm 2,4\%$ при Me 92 [59;118] $\pm 3,3$ месяцев, БСВ — $82,4 \pm 3,3\%$ при Me 87 [56;112] $\pm 3,4$ месяцев, БРВ — $88,6 \pm 2,8\%$ при Me 89 [57;113] $\pm 3,3$ месяцев. Полученные результаты отражают высокую эффективность протокола ALL IC-BFM 2009 [1,18].

При сравнении показателей выживаемости между пациентами разных групп риска, наиболее высокие были достигнуты среди больных группы стандартного риска: ОВ, БСВ и БРВ составили $96,6 \pm 3,4\%$ при Me 90 [65;111] $\pm 5,9$, Me 80 [61;108] $\pm 5,8$, Me 79 [60;106] $\pm 5,8$ месяцев соответственно. Также значимые результаты отмечались у пациентов группы среднего риска: ОВ = $96,2 \pm 2,2\%$ (Me 93 [61;123] $\pm 4,1$ месяцев), БСВ = $84,8 \pm 4,17\%$ (Me 91 [57;120] $\pm 4,4$ месяцев), БРВ = $88,3 \pm 3,7\%$ (Me 92 [57;123] $\pm 4,3$ месяцев). Прогностически наиболее неблагоприятная группа высокого риска ассоциирована с самыми низкими показателями выживаемости в проводимом исследовании: ОВ = $76,9 \pm 7,9\%$ при Me 76 [44;114] $\pm 8,4$ месяцев, БСВ = $65,4 \pm 9,5\%$ при Me 65 [39;110] $\pm 8,3$ месяцев, и БРВ = $80,7 \pm 7,9\%$ при Me 66 [39;110] $\pm 8,1$ месяцев.

Показатели выживаемости варьировались от ответа на терапию, определяемого на 8, 15 и 33-й дни протокола ALL IC-BFM 2009. Несмотря на то, что полученные результаты ОВ в зависимости от ответа на преднизолон на 8-й день не подтвердили прогностическое значение данного критерия (при «хорошем» ответе ОВ = $91,1 \pm 2,6\%$, Me 92 [58;115] $\pm 3,4$ месяцев, при «плохом»

ОВ = $91,7 \pm 11,2\%$, Ме 90 [67;134] $\pm 12,1$ месяцев), БСВ и БРВ существенно отличались в данных двух группах: БСВ = $83,1 \pm 3,4\%$ (Ме 88 [54;111] $\pm 3,6$ месяцев) и БРВ = $89,2 \pm 2,8\%$ (Ме 91 [57;112] $\pm 2,6$ месяцев) при «хорошем» ответе и БСВ = $75,0 \pm 13,1\%$ (Ме 68 [58;134] $\pm 12,4$ месяцев) и БРВ = $83,3 \pm 11,2\%$ (Ме 71 [57;134] $\pm 13,7$ месяцев) при «плохом» ($p = 0,52$ и $0,55$ соответственно).

Показатели выживаемости достоверно коррелировали с ответом по костному мозгу на 15 и 33-й дни. Для пациентов с М1 на 15-й день ОВ = $93,3 \pm 2,4\%$ при Ме 93 [65;113] $\pm 3,4$ месяцев, БСВ = $85,7 \pm 3,5\%$ при Ме 89 [60;111] $\pm 3,6$ месяцев, БРВ = $91,2 \pm 2,8\%$ при Ме 92 [61;112] $\pm 3,4$ месяцев. Данные показатели значительно ниже среди больных с М2 и М3 на 15-й день: ОВ = $83,9 \pm 6,6\%$ при Ме 65 [43;134] $\pm 8,5$ месяцев, БСВ = $71,0 \pm 8,1\%$ при Ме 56 [39;125] $\pm 8,6$ месяцев и БРВ = $80,0 \pm 7,3\%$ при Ме 57 [43;130] $\pm 8,5$ месяцев.

По данным морфологического исследования костного мозга на 33-й день ответ М1 коррелировал с исходом заболевания: ОВ = $93,2 \pm 2,3\%$ при Ме 92 [61;119] $\pm 3,2$ месяцев, БСВ = $84,2 \pm 3,2\%$ при Ме 87 [56;113] $\pm 3,4$ месяцев и БРВ = $89,3 \pm 2,7\%$ при Ме 89 [57;114] $\pm 3,3$ месяцев. Ответ М2, М3 на 33-й день был только у 2 (1,5%) пациентов, исход которых в обоих случаях был летальным в связи с прогрессией заболевания во время первичного лечения и неудачей в лечении рецидива.

Важнейшим прогностическим критерием исхода заболевания стал уровень МОБ. Для группы пациентов с МОБ-негативным статусом к 15-му дню ОВ, БСВ и БРВ составили 100% при Ме 92 [65;102] $\pm 7,6$, Ме 92 [65;102] $\pm 7,6$ и Ме 89 [62;100] $\pm 7,1$ месяцев соответственно. Среди больных, сохранивших МОБ-позитивный статус к данному дню, показатели выживаемости значительно ниже: ОВ = $90,0 \pm 2,7\%$ при Ме 92 [59;122] $\pm 3,6$ месяцев, БСВ = $80,0 \pm 3,7\%$ при Ме 87 [53;115] $\pm 3,8$ месяцев, БРВ = $87,1 \pm 3,1\%$ при Ме 89 [56;117] $\pm 3,6$ месяцев ($p = 0,2$ для ОВ, $0,07$ для БСВ и $0,16$ для БРВ).

Прогностическое значение МОБ-статуса на 33-й день стало ключевым предиктором исхода заболевания: у больных с МОБ-негативным статусом ОВ =

97,5 ± 1,7% при Me 92 [63;118] ± 4,2 месяцев, БСВ = 90,0 ± 3,4% при Me 89 [57;113] ± 4,3 месяцев, БРВ = 92,5 ± 2,9% при Me 89 [58;114] ± 4,2 месяцев. МОБ-позитивный статус на 33-й день коррелировал с худшими результатами: ОВ = 83,6 ± 5,0% при Me 95 [58;118] ± 5,1 месяцев, БСВ = 72,7 ± 6,0% при Me 83 [48;112] ± 5,6 месяцев, БРВ = 82,7 ± 5,1% при Me 89 [53;113] ± 4,3 месяцев (p = 0,005 для ОВ, p = 0,009 для БСВ и p = 0,08 для БРВ).

Отсутствие статистически значимой разницы в показателях выживаемости среди пациентов с разными иммунологическими вариантами определяет тенденцию к улучшению исходов у больных с Т-ОЛЛ (ОВ = 83,3 ± 9,0% при Me 105 [80;140] ± 9,6 месяцев, БСВ = 77,8 ± 10,1% при Me 105 [71;140] ± 10,3 месяцев, БРВ = 83,3 ± 9,0% при Me 105 [75;140] ± 10,2 месяцев, у которых в течение длительного времени выживаемость была значительно ниже, чем с В-ОЛЛ (ОВ = 92,4 ± 2,4% при Me 92 [58;113] ± 3,5 месяцев, БСВ = 83,1 ± 3,5% при Me 83 [55;110] ± 3,6 месяцев, БРВ = 89,5 ± 2,9% при Me 84 [56;111] ± 3,4 месяцев). Такие результаты стали возможны благодаря проведению риск-адаптированного лечения с выбором оптимальной схемы ПХТ, основанной не только на инициальных, клинико-лабораторных, морфологических и генетических критериях, но и на показателях МОБ.

Помимо оценки показателей выживаемости, отражающих эффективность протокола ALL IC-BFM 2009, в данной диссертационной работе проанализирована токсичность по шкале СТСАЕ 5.0 каждого этапа программы. Так при проведении фазы индукции ремиссии (протокол I) чаще всего у пациентов отмечались признаки гепатотоксичности I–IV степени у 120 (89,6%) человек, диспепсический синдром преимущественно I–II степени у 69 (51,5%), а также развитие нефротоксичности I–II степени у 78 (58,1%) и метаболических нарушений I–IV степени у 113 (84,3%) детей. Частота и тяжесть развития последних двух осложнений достоверно коррелировали с иммунологическим подвариантом ОЛЛ. Также у больных группы высокого риска достоверно чаще (p = 0,042) встречалась нефротоксичность I–II степени, что связано с более

выраженной опухолевой массой в дебюте заболевания и возникновения лизиса опухолевых клеток (в том числе синдром острого лизиса опухоли) на данном этапе лечения.

В течение протокола I гематологическая токсичность III–IV степени встречалась у всех 65 (100%) пациентов старше 5 лет. Лейкопения III–IV степени была у 60 (92,3%) детей, нейтропения III–IV — у 63 (96,9%), лимфопения и анемия III–IV — также у 63 (96,9%) человек. Тяжелые формы тромбоцитопении отмечались значительно реже: снижения уровня тромбоцитов менее 49,0 тыс/мкл было зафиксировано в 51 (78,5%) случае.

В течение протокола M/mM, основанного на использовании высокодозного метотрексата (5000 мг/м² для Т-ОЛЛ и 2000 мг/м² для В-ОЛЛ), основными проявлениями токсичности стали гепатотоксичность I–IV степени, выявленная у 99 (93,4%) детей, и диспепсический синдром I–III степени, который у большинства детей проявлялся в виде тошноты, рвоты (у 30 (28,3%) пациентов) и стоматита (у 25 (23,6%) больных).

При сравнении тяжести токсичности протокола M и mM между пациентами с разными иммунологическими подвариантами только 2 критерия гепатотоксичности статистически значимо различались в группах В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ: гипербилирубинемия II–IV степени отмечалась у 33 (33,7%) и 5 (62,5%) больных ($p = 0,004$) и альбуминемия I–III степени была у 27 (27,6%) и 6 (75,0%) человек ($p = 0,001$) соответственно. Проявления диспепсического синдрома также достоверно различались: среди больных с В-ОЛЛ стоматит I–III степени встречался у 23 (23,5%) детей, тошнота и рвота I–II степени — у 26 (26,5%). Для больных Т-ОЛЛ данные клинические проявления синдрома отмечались у 6 (75,0%) и 7 (87,5%) человек при $p = 0,006$ и $p = 0,002$ соответственно.

Помимо этого, у пациентов с Т-ОЛЛ нефротоксичность встречалась достоверно чаще, чем у пациентов с В-ОЛЛ: повышение уровня мочевины крови до 2,5N было у 3 (37,5%) детей с Т-ОЛЛ и 2 (2,0%) с В-ОЛЛ ($p = 0,003$) и

протеинурия до 3 г/л была у 6 (75,0%) больных с Т-ОЛЛ и 3 (3,1%) с В-ОЛЛ ($p = 0,019$).

Из 106 пациентов, получивших терапию по протоколу М/мМ, только у трети — 37 (34,9%) человек — была зафиксирована гематологическая токсичность III–IV степени, обусловленная лейкопенией — у 23 (21,7%) детей, нейтропенией — у 29 (27,4%) и лимфопенией — у 26 (24,5%). Тяжелые формы тромбоцитопении и анемии выявлены значительно реже — у 7 (6,6%) и 11 (10,4%) человек соответственно.

Гематологическая токсичность как одна из главных причин развития тяжелых септических состояний в период аплазии кроветворения при проведении протокола М/мМ не являлась частым осложнением, что позволило уменьшить риск возникновения тяжелых инфекций среди детей с ОЛЛ, а также оптимизировать назначение противомикробной терапии. Так, инфекционные осложнения были приблизительно у трети пациентов — 41 (38,7%) человек, — которые у больных с Т-ОЛЛ встречались достоверно чаще ($p < 0,01$), чем с В-ОЛЛ.

Наиболее токсичной программой лечения стала «блоковая» ПХТ высокого риска. У всех пациентов отмечались проявления гепатотоксичности выраженной степени тяжести — III у 13 (50,0%) и IV также у 13 (50,0%) больных — за счет гипербилирубинемии III и IV степени (у 13 (50,0%) и 7 (26,9%) пациентов соответственно) и повышения уровня печеночных аминотрансфераз III степени — у 19 (73,1%) и IV — у 6 (23,1%) человек. Диспепсический синдром II–III был у преобладающего числа пациентов — 22 (84,6%). Чаще всего у больных отмечалось развитие стоматита I–IV степени (у 22 (84,6%) пациентов), а также диареи I–IV (у 17 (65,4%) человек) и тошноты и рвоты I–III (у 11 (42,3%) детей). Нефротоксичность I–III была выявлена в 20 (46,2%) случаях. Наиболее частым симптомом нейротоксичности (15 (57,7%) человек) являлась боль I–IV степени, связанная с введением цитостатиков: у 9 (34,6%) детей данное осложнение было I–II степени, у 6 (23,1%) — III–IV. Практически у половины больных — 12

(46,2%) — выявлена коагулопатия, наиболее часто отмечалось снижение уровня фибриногена до 0,25N (в 8 (30,8%) случаях).

Гематологическая токсичность IV степени выявлена у всех 26 (100%) пациентов. На фоне аплазии кроветворения также у всех больных отмечалось развитие инфекционного синдрома, у 5 (19,2%) возникли жизнеугрожающие состояния. Летальным исходом окончились 2 (7,7%) случая из-за развития сепсиса на фоне бактериальной инфекции с последующей полиорганной недостаточностью.

Статистической значимой разницы между частотой/степенью токсичности и линейностью ОЛЛ не выявлено. При сравнении осложнений протокола M/mM и «блоков» как двух аналогичных схем консолидации ремиссии токсичность ПХТ высокого риска достоверно ($p < 0,004$) выше, чем у среднего и стандартного.

Для протокола II наиболее характерна гепатотоксичность I–IV степени (у 118 (90,1%) человек) и возникновение диспепсического синдрома, превалирующим признаком которого являлся стоматит I–II степени (у 50 (38,5%) детей). У трети пациентов — 43 (33,1%) — отмечены проявления нейротоксичности, среди которых наиболее часто возникал болевой синдром (29 (22,3%) человек).

У всех больных отмечены тяжелые формы гематологической токсичности. Лейкопения II–IV степени, так же как и нейтропения и лимфопения, отмечались у всех 64 (100%) пациентов. Тромбоцитопения в 13 (20,3%) случаях была I степени, в 17 (26,5%) — II, 18 (28,1%) — III и 15 (23,4%) — IV степени. Анемия только у 3 детей была представлена I степенью тяжести, у 19 (29,7%) — II, у 36 (56,3%) — III и 5 (7,8%) — IV степенью.

На данном этапе лечения инфекционный синдром отмечался у 93 (71,5%) человек, чаще всего представленный III степенью тяжести — у 88 (67,7%) людей.

Сравнительный анализ возникновения токсичности в зависимости от иммунологического варианта ОЛЛ не выявил достоверной разницы между линейностью заболевания с развитием осложнений во время проведения

протокола II. Однако, тяжелые осложнения со стороны системы кроветворения у больных группы высокого риска (у всех 18 (100%) пациентов была IV степень) отмечались достоверно чаще, чем у пациентов группы стандартного и среднего риска (у 1 (2,2%) — II, у 7 (15,2%) — III и у 38 (82,6%) — IV степень).

Анализ токсичности показал, что сопроводительная терапия протокола ALL IC-BFM 2009 должна включать использование современных схем назначения антибактериальных, противогрибковых препаратов, а также активное применение гемокомпонентных лекарств и компонентов крови в заместительных целях. В исследуемой группе пациентов тактика сопроводительной терапии, рекомендованная протоколом ALL IC-BFM 2009, позволила минимизировать летальные случаи токсичности до 1 (0,74%) человека с развившимся панкреонекрозом во время протокола I (индукционная летальность) и 2 (1,5%) детей с септическими осложнениями, возникших из-за бактериальной инфекции на фоне тотальной аплазии кроветворения после «блока» ПХТ. У остальных пациентов не отмечалось развитие крайне тяжелых форм токсичности на протяжении всего лечения, требующих проведения гемодиализа/гемофильтрации. Важнейшую роль в минимизации токсических эффектов от терапии сыграл лекарственный мониторинг концентрации метотрексата в крови пациентов и своевременное и адекватное назначение фолината кальция.

Таким образом, протокол ALL IC-BFM 2009 является высокоэффективной программой первичного лечения ОЛЛ у детей за счет не только риск-адаптированного подхода, но и появления нового способа оценки ответа на лечение — минимальной остаточной болезни. Данный подход позволил более точно стратифицировать больных по группам риска развития рецидива, в зависимости от МОБ интенсифицировать или, наоборот, деэскалировать терапию. Также показатель МОБ стал важным предиктором исхода заболевания. Осложнения от проводимой ПХТ являются приемлемыми при использовании современной стратегии сопроводительной терапии, рекомендованной протоколом ALL IC-BFM 2009.

Несмотря на значительный прогресс и появляющиеся актуальные данные о молекулярно-биологических особенностях ОЛЛ, методы контроля эффективности проводимого лечения, показатели выживаемости у отдельных групп пациентов, например высокого риска, остаются низкими. Так как интенсификация лечения доведена до предела, необходимо внедрение в практику новых терапевтических подходов, в том числе использование таргетных препаратов или клеточной терапии, что позволит сохранить и ускорить рост показателей выживаемости при снижении токсичности лечения.

ВЫВОДЫ

1. Протокол ALL IC-BFM 2009, используемый для терапии впервые диагностированного острого лимфобластного лейкоза у детей, является высокоэффективным: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила $91,2 \pm 2,4\%$, бессобытийная выживаемость (БСВ) — $82,4 \pm 3,3\%$ и безрецидивная выживаемость (БРВ) — $88,6 \pm 2,8\%$.

2. Показатели выживаемости при остром лимфобластном лейкозе коррелируют с морфологическим ответом по костному мозгу на 15 и 33-й дни терапии: при ответе M1 на 15-й день ОВ = $93,3 \pm 2,4\%$, БСВ = $85,7 \pm 3,5\%$, БРВ = $91,2 \pm 2,8\%$; тогда как при M2/3 — ОВ = $83,9 \pm 6,6\%$, БСВ = $71,0 \pm 8,1\%$, БРВ = $80,0 \pm 7,3\%$ ($p = 0,062$ для ОВ, $p = 0,023$ для БСВ, $p = 0,031$ для БРВ). Для пациентов с M1 ответом к 33-му дню ОВ = $93,2 \pm 2,3\%$, БСВ = $84,2 \pm 3,2\%$, БРВ = $89,3 \pm 2,7\%$, с M2/3 у 2 (1,5%) больных — летальный исход в обоих случаях.

3. Иммунологический ответ на 15 и 33-й дни коррелирует с исходом заболевания: при сохранении минимальной остаточной болезни (МОБ-позитивного статуса) на 15-й день ОВ = $90,0 \pm 2,7\%$, БСВ = $80,0 \pm 3,7\%$, БРВ = $87,1 \pm 3,1\%$, при МОБ-негативном статусе все показатели выживаемости — 100% ($p = 0,2$ для ОВ, $p = 0,07$ для БСВ и $p = 0,16$ для БРВ). В случае МОБ-негативного статуса на 33-й день выживаемость достоверно выше, чем у больных с МОБ-позитивным статусом: ОВ = $97,5 \pm 1,7\%$, БСВ = $90,0 \pm 3,4\%$, БРВ = $92,5 \pm 2,9\%$ и ОВ = $83,6 \pm 5,0\%$, БСВ = $72,7 \pm 6,0\%$, БРВ = $82,7 \pm 5,1\%$ соответственно ($p = 0,005$ для ОВ, $p = 0,009$ для БСВ и $p = 0,08$ для БРВ).

4. Минимальная остаточная болезнь является одним из основных риск-стратифицирующих факторов в протоколе ALL IC-BFM 2009. 5-летняя ОВ в группе больных стандартного риска составила $96,6 \pm 3,4\%$, среднего риска — $96,2 \pm 2,2\%$, высокого риска — $76,9 \pm 7,9\%$ ($p = 0,002$).

5. Анализ токсичности выявил, что наиболее выражены токсические эффекты цитостатиков в группе высокого риска на этапе «блоковой»

полихимиотерапии (гематологическая токсичность IV степени — 100%, гепатотоксичность III–IV степени — 100%, инфекционный синдром III–IV степени — 100%, диспепсический синдром III–IV степени — 65,2%, метаболическая токсичность III–IV — 34,6%). Наименее токсичным является протокол M/mM для пациентов группы стандартного и среднего риска (гематологическая токсичность III–IV стадии — 80,4%, гепатотоксичность III–IV степени — 32,1%, инфекционный синдром III–IV степени — 36,8%, диспепсический синдром III–IV степени — 6,6%, метаболическая токсичность III–IV степени — 8,5%). Современные схемы сопроводительной терапии, рекомендованные протоколом ALL IC-BFM 2009, позволяют значительно снизить риск развития летального исхода при развитии тяжелой степени токсичности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Протокол ALL IC-BFM 2009 должен быть использован для лечения впервые диагностированного острого лимфобластного лейкоза у детей в возрасте от 1 года до 18 лет на момент постановки диагноза.

2. Обязательным условием использования протокола ALL IC-BFM 2009 является проведение оценки минимальной остаточной болезни на 15 и 33-й дни.

3. Для точного определения группы риска развития рецидива и тактики лечения необходимо опираться на возраст пациента в дебюте заболевания, инициальный уровень лейкоцитов, результаты цитогенетического исследования, абсолютное количество бластных клеток периферической крови на 8-й день, морфологический ответ по костному мозгу на 15 и 33-й дни, показатель минимальной остаточной болезни на 15-й день лечения.

4. Токсичность терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009 может быть спрогнозирована в зависимости от иммунологического подварианта острого лимфобластного лейкоза и группы риска, так как она коррелирует с этапом терапии и используемыми препаратами.

5. Лекарственный мониторинг концентрации метотрексата в плазме крови и введение необходимой дозы фолината кальция являются обязательными для уменьшения степени выраженности токсических эффектов.

6. Для предупреждения развития тяжелых форм осложнений и летальных исходов необходимо использовать современную сопроводительную терапию, рекомендованную протоколом ALL IC-BFM 2009.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКБ — Абсолютное количество бластов
- БРВ — Безрецидивная выживаемость
- БСВ — Бессобытийная выживаемость
- ИФТ — Иммунофенотипирование
- ГНТ — Гиперчувствительность немедленного типа
- ЛТ — Лучевая терапия
- МОБ — Минимальная остаточная болезнь
- МРТ — Магнитно-резонансная томография
- ОВ — Общая выживаемость
- ОЛЛ — Острый лимфобластный лейкоз
- ПР — Полная ремиссия
- ПХТ — Полихимиотерапия
- ПЦР — Полимеразная цепная реакция
- РД — Разовая доза
- РКТ — Рентгеновская компьютерная томография
- СД — Суммарная доза
- ТГСК — Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- Т-ОЛЛ — Т-линейный острый лимфобластный лейкоз
- УЗИ — Ультразвуковое исследование
- ЦВК — Центральный венозный катетер
- ЦНС — Центральная нервная система
- В-ОЛЛ – В-линейный острый лимфобластный лейкоз
- АIEOP — Итальянская ассоциация детской гематологии и онкологии
- ALL IC-BFM 2009 — Acute Lymphoblastic Leukemia International Cooperation
Berlin - Frankfurt - Munster 2009)
- BFM — Berlin-Frankfurt-Munster
- СCLG — Детская группа по борьбе с раком и лейкемией

CTCAE — Common Terminology Criteria for adverse events (общие терминологические критерии для нежелательных явлений)

COG — Детская онкологическая группа

DCOG — Голландская группа детской онкологии

ETP-ОЛЛ — Острый лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников

FAB (ФАБ) классификация — Франко-Американо-Британская классификация

FISH — Флуоресцентная гибридизация in situ

GRAAL — Группа по изучению острого лимфобластного лейкоза у взрослых

NORHO — Северное общество детской гематологии и онкологии

POG — Группа педиатрической онкологии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алескерова, Г.А. Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Алескерова Гюнель Алик кызы. – М., 2018. – 118 с.
2. Валиев, Т.Т. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002 / Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, Т.С. Бельшева // Онкогематология. – 2022. – № 17. – С. 130–152.
3. Волкова, М.А. Rh-позитивный острый лимфобластный лейкоз / М.А. Волкова // Клиническая онкогематология. – 2009. – № 1. – С. 103–110.
4. Гиндина, Т.Л. Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1: результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых / Т.Л. Гиндина, Н.Н. Мамаев, Паина О.В. и др. // Клиническая онкогематология. – 2017. – № 10. – С. 342–350.
5. 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.
6. Ермолин, А.Э. Дифференциальная диагностика и лечение острых и хронических лейкозов / А.Э. Ермолин. – М.: Бином, 2008. – 200 с.
7. Зуева, Е.Е. Иммунофенотипическая диагностика острых лейкозов методом проточной цитометрии / Е.Е. Зуева, Б.В. Афанасьев, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. – 2004. – № 1-2. – С. 9–24.
8. Коркина, Ю.С. L-аспарагиназа: новое об известном препарате / Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т. 18. – № 3. – С. 227–232.
9. Коркина, Ю.С. Острый лейкоз из ранних Т-клеток предшественников: вопросы диагностики, лечения, описание собственного клинического наблюдения / Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022. – Т. 9. – № 4. – С. 107–113.

10. Коцкая, Н.Н. Медико-статистические характеристики и комплексная оценка результатов лечения острых лимфобластных лейкозов у детей / Н.Н. Коцкая // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 6. – С. 8–13.
11. Лейкозы у детей / под ред. Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. – М.: Практическая медицина, 2009. – 381 с.
12. Литвинов, Д.В. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы / Д.В. Литвинов, А.Ф. Карелин, К.И. Романова и др. // Педиатрия Онкогематология. – 2015. – № 10. – С. 30–37.
13. Маркова, И.В. Применение таргетных моноклональных антител в терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.21 / Маркова Инна Викторовна. – СПб., 2021. – 133 с.
14. Мисюрин, А.В. Цитогенетические и молекулярно-генетические факторы прогноза острых лимфобластных лейкозов / А.В. Мисюрин // Клиническая онкогематология. – 2017. – № 10. – С. 317–323.
15. Печенкина, А.А. Механизм формирования филадельфийской хромосомы и ее роль в развитии хронического миелоидного лейкоза / А.А. Печенкина // Молодой ученый. – 2018. – № 25. – С. 183–187.
16. Политова, Е.А. Функциональное состояние периферического нервно-мышечного аппарата у детей и подростков с острыми лейкозами и лимфомами при проведении современной программной терапии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08, 14.01.11 / Политова Екатерина Алексеевна. – М., 2017. – 129 с.
17. Румянцев, А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты / А.Г. Румянцев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2015. – № 14. – С. 5–15.

18. Цаур, Г.А. BCR-ABL1-подобный острый лимфобластный лейкоз у детей / Г.А. Цаур, Ю.В. Ольшанская, А.Е. Друй // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – № 18. – С. 112–126.
19. Цаур, Г.А. Значение определения химерного транскрипта ETV6-RUNX1 методом полимеразной цепной реакции у детей с острым лимфобластным лейкозом из В-линейных предшественников с наличием транслокации t(12;21.(p13;q22)) / Г.А. Цаур, Т.О. Ригер, А.М. Попов и др. // Онкогематология. – 2017. – № 12. – С. 57–70.
20. Шервашидзе, М.А. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь / М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев // Онкогематология. – 2020. – № 15. – С. 12–26.
21. Шервашидзе, М.А. Перспективы оценки минимальной остаточной болезни в постиндукционном периоде при В-линейном остром лимфобластном лейкозе у детей / М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев, Н.Н. Тупицин // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – № 7. – С. 15–22.
22. Ahmad, A. CAR-T Cell Therapy / A. Ahmad // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, N. 12. – P. 4303–4305.
23. Armenian, S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity / S. Armenian, S. Bhatia // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. – 2018. – Vol. 38. – P. 3–12.
24. Aur, R.J. Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia / R. J. Aur, J. Simone, H.O. Hustu [et al.] // Blood. – 1971. – Vol. 37, N. 3. – P. 272–281.
25. Bergeron, J. Prognostic and oncogenic relevance of TLX1/HOX11 expression level in T-ALLs / J. Bergeron, E. Clappier, I. Radford [et al.] // Blood. – 2007. – Vol. 110, N. 7. – P. 2324–2330.
26. Bharti, A.H. Yellapragada SubbaRow – The unsung Indian biochemist behind methotrexate and other drugs / A.H. Bharti, Y.S. Marfatia // Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol. – 2017. – Vol. 83, N. 6. – P. 733–735.

27. Bhojwani, D. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia / D. Bhojwani, J.J. Yang, C.H. Pui // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 2015. – Vol. 62, N. 1. – P. 47–60.
28. Bride, K.L. Rational drug combinations with CDK4/6 inhibitors in acute lymphoblastic leukemia / K.L. Bride, H. Hu, A. Tikhonova [et al.] // *Haematologica.* – 2022. – Vol. 107, N. 8. – P. 1746–1757.
29. Chiaretti, S. BCR/ABL1-like acute lymphoblastic leukemia: How to diagnose and treat / S. Chiaretti, M. Messina, R. Foà // *Cancer.* – 2019. – Vol. 125, N. 2. – P. 194–204.
30. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE. Version 5.0) [Электронный ресурс] // U.S. Department of health and human services National Cancer Institute. – 2017. – URL: https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2015/04/CTCAE_v5.pdf.
31. Den Hoed, M.A. Aggravated bone density decline following symptomatic osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia / M.A. Den Hoed // *Haematologica.* – 2015. – Vol. 100, N. 12. – P. 1564–1570.
32. Diller, L. Clinical practice. Adult primary care after childhood acute lymphoblastic leukemia / L. Diller // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, N. 15. – P. 1417–1424.
33. Fardell, J.E. Health-related quality of life of children on treatment for acute lymphoblastic leukemia: A systematic review / J.E. Fardell, J. Vetsch, T. Trahair [et al.] // *Pediatr. Blood. Cancer.* – 2017. – Vol. 64, N. 64. – P. 1–13.
34. Felice, M.S. Prognostic impact of t(1;19) / TCF3-PBX1 in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of Berlin-Frankfurt-Münster-based protocols / M.S. Felice, M.S. Gallego, C.N. Alonso [et al.] // *Leuk. Lymphoma.* – 2011. – Vol. 52, N. 7. – P. 1215 – 1221.
35. Greaves, M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia / M. Greaves // *Nat. Rev. Cancer.* – 2018. – Vol. 18, N. 8. – P. 471–484.
36. Haider, M.Z. Genetics, Philadelphia Chromosome / M.Z. Haider, F. Anwer. – New York: StatPearls Publishing, 2021.

37. Hein, D. Insights into the prenatal origin of childhood acute lymphoblastic leukemia / D. Hein, A. Borkhardt, U. Fischer // *Cancer. Metastasis. Rev.* – 2020. – Vol. 39, N. 1. – P. 161–171.
38. Henze, G. Ergebnisse der Studie BFM 76/79 zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen / G. Henze, H.J. Langermann, J. Brämwig [et al.] // *Klin. Padiatr.* – 1981. – Vol. 193, N. 3. – P. 145–154.
39. Inaba, H. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia / H. Inaba, C.H. Pui // *Cancer. Metastasis. Rev.* – 2019. – Vol. 38, N. 4. – P. 595–610.
40. Jeha, S. Clinical significance of novel subtypes of acute lymphoblastic leukemia in the context of minimal residual disease-directed therapy / S. Jeha, J. Choi, K.G. Roberts [et al.] // *Blood. Cancer. Discov.* – 2021. – Vol. 2, N. 4. – P. 326–337.
41. Kato, M. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia / M. Kato, A. Manabe // *Pediatr. Int.* – 2018. – Vol. 60, N. 1. – P. 4–12.
42. Kees, U.R. Expression of HOX11 in childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia can occur in the absence of cytogenetic aberration at 10q24: a study from the Children's Cancer Group (CCG) / U.R. Kees, N.A. Heerema, R. Kumar [et al.] // *Leukemia.* – 2003. – Vol. 17, N. 5. – P. 887–893.
43. Kimura, S. Molecular markers in ALL: Clinical implications / S. Kimura, C.G. Mullighan // *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2020. – Vol. 33, N. 3. – P.101193.
44. Kizilocak, H. Late Effects of Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors / H. Kizilocak, F. Okcu // *Turk. J. Haematol.* – 2019. – Vol. 36, N. 1. – P. 1–11.
45. Kruse, A. Minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia / A. Kruse, N. Abdel-Azim, H.N. Kim [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, N. 3. – P. 1054.
46. Lato, M.W. The new therapeutic strategies in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia / M.W. Lato, A. Przysucha, S. Grosman [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, N. 9. – P. 4502.

47. Lejman, M. Comprehensive chromosomal aberrations in a case of a patient with TCF3-HLF-positive BCP-ALL / M. Lejman, M. Włodarczyk, J. Zawitkowska, J.R. Kowalczyk // *BMC Med. Genomics.* – 2020. – Vol.13, N. 1. – P. 58.
48. Loh, M.L. Prospective analysis of TEL/AML1-positive patients treated on Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 95-01 / M.L. Loh, M.A. Goldwasser, L.B. Silverman [et al.] // *Blood.* – 2006. – Vol. 107, N. 11. – P. 4508 – 4513.
49. Malard, F. Acute lymphoblastic leukaemia / F. Malard, M. Mohty // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, N. 10230. – P. 1146–1162.
50. McKinnon, K.M. Flow Cytometry: An Overview / K.M. McKinnon // *Curr. Protoc. Immunol.* – 2018. – Vol. 120, Suppl. 5.1.1 – 5.1.11.
51. Montaña, A. ETV6/RUNX1 Fusion Gene Abrogation Decreases the Oncogenicity of Tumour Cells in a preclinical model of acute lymphoblastic leukemia / A. Montaña, J.L. Ordoñez, V. Alonso-Pérez [et al.] // *Cells.* – 2020. – Vol. 9, N. 1. – P. 215.
52. Moorman, A.V. Risk-directed treatment intensification significantly reduces the risk of relapse among children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and intrachromosomal amplification of chromosome 21: a comparison of the MRC ALL97/99 and UKALL2003 trials / A.V. Moorman, H. Robinson, C. Schwab [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, N. 27. – P. 3389–3396.
53. Moorman, A.V. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia / A.V. Moorman // *Haematologica.* – 2016. – Vol. 101, N. 4. – P. 407–416.
54. Mouttet, B. Durable remissions in TCF3-HLF positive acute lymphoblastic leukemia with blinatumomab and stem cell transplantation / B. Mouttet, L. Vinti, P. Ancliff [et al.] // *Haematologica.* – 2019. – Vol. 104, N. 6. – P. 244–247.
55. Mroczek, A. Comprehensive overview of gene rearrangements in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia / A. Mroczek, J. Zawitkowska, J. Kowalczyk, M. Lejman // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, N. 2. – P. 808.

56. Mullighan, C.G. ERG deletions define a novel subtype of B-Progenitor acute lymphoblastic leukemia / C.G. Mullighan, C.B. Miller, X. Su, I. Radtke [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol. 110, N. 11. – P. 691–691.
57. O'Connor, D. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003 / D. O'Connor, J. Bate, R. Wade [et al.] // *Blood*. – 2014. – Vol. 124, N. 7. – P. 1056–1061.
58. Onciu, M. Acute lymphoblastic leukemia / M. Onciu // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 2009. – Vol. 23, N. 4. – P. 655–674.
59. Pelland-Marcotte M.C. Incidence of infections after therapy completion in children with acute lymphoblastic leukemia or acute myeloid leukemia: a systematic review of the literature / M.C. Pelland-Marcotte, J. Hwee, J.D. Pole [et al.] // *Leuk. Lymphoma*. – 2019. – Vol. 60, N. 9. – P. 2104–2114.
60. Pikman, Y. Synergistic drug combinations with a CDK4/6 Inhibitor in T-cell acute lymphoblastic leukemia / Y. Pikman, G. Alexe, G. Roti [et al.] // *Clin. Cancer. Res.* – 2017. – Vol. 23, N. 4. – P. 1012–1024.
61. Pui, C.H. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia / C.H. Pui, W.E. Evans // *Semin. Hematol.* – 2013. – Vol. 50, N. 3. – P. 185–196.
62. Queudeville, M. Blinatumomab in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia-From Salvage to First Line Therapy (A Systematic Review) / M. Queudeville, M. Ebinger // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, N. 12. – P. 2544.
63. Rodríguez-Hernández, G. The second oncogenic hit determines the cell fate of ETV6-RUNX1 positive leukemia / G. Rodríguez-Hernández, A. Casado-García, M. Isidro-Hernández [et al.] // *Front. Cell. Dev. Biol.* – 2021. – Vol. 9, N. 704591. – P. 1–15.
64. Salkade, P.R. Methotrexate-induced acute toxic leukoencephalopathy / P.R. Salkade, T.A. Lim // *J. Cancer. Res. Ther.* – 2012. – Vol. 8, N. 2. – P. 292–296.
65. Sallan, S.E. Influence of intensive asparaginase in the treatment of childhood non-T-cell acute lymphoblastic leukemia / S.E. Sallan, S. Hitchcock-Bryan, R. Gelber // *Cancer Res.* – 1983. – Vol. 43, N. 11. – P. 5601–5607.

66. Schäfer, D. Five percent of healthy newborns have an ETV6-RUNX1 fusion as revealed by DNA-based GIPFEL screening / D. Schäfer, M. Olsen, D. Lähnemann [et al.] // *Blood*. – 2018. – Vol. 131, N. 7. – P. 821–826.
67. Secker-Walker, L.M. Prognostic implications of chromosomal findings in acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis / L.M. Secker-Walker, S.D. Lawler, R.M. Hardisty // *Br. Med. J.* – 1978. – Vol. 2, N. 6151. – P. 1529–1530.
68. Siegele, B.J. Laboratory testing in BCR-ABL1-like (Philadelphia-like. B-lymphoblastic leukemia/lymphoma) / B.J. Siegele, V. Nardi. // *Am. J. Hematol.* – 2018. – Vol. 93, N. 7. – P. 971–977.
69. Sonowal, R. Nutritional status in children with acute lymphoblastic leukemia, and its correlation with severe infection / R. Sonowal, V. Gupta // *Indian. J. Cancer.* – 2021. – Vol. 58, N. 2. – P. 190–194.
70. Sun, C. Pathogenesis of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia and mechanisms underlying its relapse / C. Sun, L. Chang, X. Zhu // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, N. 21. – P. 35445–35459.
71. Tasian, S.K. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. / S.K. Tasian, M.L. Loh, S.P. Hunger // *Blood*. – 2017. – Vol. 130, Suppl. 19. – P. 2064–2072.
72. Van Dongen, J.J. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies / J.J. Van Dongen, V.H. van der Velden, M. Brüggemann, A Orfao // *Blood*. – 2015. – Vol. 125, N. 26. – P. 3996–4009.
73. Watanabe, A. Resistance of t(17;19)-acute lymphoblastic leukemia cell lines to multiagents in induction therapy / A. Watanabe, T. Inukai, K. Kagami [et al.] // *Cancer. Med.* – 2019. – Vol. 8, N. 11. – P. 5274–5288.
74. Wolf, J. Levofloxacin Prophylaxis During Induction Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia / J. Wolf, L. Tang, P.M. Flynn [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 65, N. 11. – P. 1790–1798.

75. Zaliova, M. ERG deletions in childhood acute lymphoblastic leukemia with DUX4 rearrangements are mostly polyclonal, prognostically relevant and their detection rate strongly depends on screening method sensitivity / M. Zaliova, E. Potuckova, L. Hovorkova [et al.] // *Haematologica*. – 2019. – Vol. 104, N. 7. – P. 1407–416.
76. Zhang, J. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia / J. Zhang, L. Ding, L. Holmfeldt [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 481, N. 7380. – P. 157–163.
77. Zuna, J. ETV6/RUNX1 (TEL/AML1) is a frequent prenatal first hit in childhood leukemia / J. Zuna, J. Madzo, O. Krejci [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 117, N. 1. – P. 368–371.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 — Шкала токсичности СТСАЕ version 5.0

Показатель	0 степень	I степень	II степень	III степень	IV степень
1. Побочные нефротоксические эффекты цитостатиков					
Мочевина крови	1,25 N	1,26–2,5 N	2,6–5,0 N	5,1–10,0 N	>10,0 N
Креатинин крови	N	< 1,5 N	1,5–3 N	3,1–6 N	> 6 N
Протеинурия, г/л	—	< 3	3–10	> 10	Нефротич. синдром
Клиренс креатинина, %	N	75	50–74	25–49	<25
Гематурия	—	Эр. в моче (микр.)	Кровь в моче (макр.)	Сгустки крови в моче	Требуется трансфузия эр. массы
2. Побочные гепатотоксические эффекты цитостатиков					
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

Продолжение таблицы А.1

3. Степень выраженности диспепсического синдрома					
Стоматит (состояние слизистых полости рта)	—	Гиперемия	Гиперемия / воспаление, изъязвления, возможность принимать твердую пищу	Язвы, возможность принимать только жидкую пищу	Питание per os не представляется возможным
Тошнота и рвота	—	Тошнота, рвота 1 раз/д	Кратковременная рвота (2–5 раз/д)	Рвота, необходима коррекция (6–10 раз/д)	Неукрот. 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	Геморрагическая, обезвоживание, стул >10 раз/д
Задержка стула	—	—	Задержка стула на 48 часов	Паралитический илеус < 96 ч	Паралитический илеус > 96 ч
Панкреатит, клиническая картина	—	—	Симптомы	Требуется госпитализация	Панкреонекроз
Панкреатит, УЗИ	—	—	Увеличение размеров <2 раз	Увеличение размеров >2 раз	Псевдокисты
4. Побочные нейротоксические эффекты цитостатиков					
Настроение	N	Легкая депрессия или тревожность	Депрессия или тревожность средней степени	Тяжелая депрессия или тревожность	Суицидальные мысли

Продолжение таблицы А.1

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. Кардиотоксичность					

Продолжение таблицы А.1

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 сист., мм.рт.ст	N	±10	±20	±30	±40
АД диас., мм.рт.ст	N	±5	±10	±15	±20
6. Кожные проявления					
Реакции и поражения кожи	-	Эритема	Сухое шелушение кожи	Мокнущие сыпи	Экфолиативный дерматит, некрозы
Выпадение волос	-	Минимальное облысение	Умеренное очаговое облысение	Полное обратимое облысение	Необратимая аллопеция

Продолжение таблицы А.1

7. Нарушения свертываемости крови					
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	N	38 °С	38–40 °С <24 часов	Выше 40 °С >24 часов	—
9. Побочные эффекты цитостатиков со стороны дыхательной системы					
Клинические данные	N	—	Одышка при значительном физ. усилии	Одышка при обычной физ. нагрузке	Одышка в покое
Функция	N	Тахипноэ	Диспноэ	Нуждается в O ₂	ИВЛ
Жизненная емкость легких	N	Снижена на 10–20%	Снижена на 21–35%	Снижена на 36–50%	Снижена >50%
РаО ₂ , мм.рт.ст	>90	80–89	65–79	50–64	<49
SO ₂ , %	>95	94–95	91–93	86–90	≤85
10. Гематологическая токсичность цитостатиков (в отношении лимфоцитов и нейтрофилов применимо к детям старше 5 лет)					
Лейкоциты, х10 ⁹ /л	>4,0	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	< 1,0

Продолжение таблицы А.1

Нейтрофилы, x10 ⁹ /л	>2,0	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	< 0,5
Лимфоциты, x10 ⁹ /л	>2,0	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	< 0,5
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	N	75,0– N	50,0–74,9	25,0–49,0	< 25,0
Гемоглобин, г/дл	N	10,0– N	8,0–9,9	6,5–7,9	< 6,5
11. Побочные метаболические нарушения, обусловленные действием цитостатиков					
Са, мг/дл	N	8,4–7,8 или 10,6– 11,5	7,7–7,0 или 11,6–12,5	6,9–6,1 или 12,6– 13,5	< 6,1 или >13,5
Mg, ммоль/л	N	1,4–1,2	1,1–0,9	0,8–0,6	< 0,5
К, ммоль/л	N	3,1–3,4 или 5,5–5,9	2,6–3,0 или 6,0–6,4	2,1–2,5 или 6,5–6,9	< 2,0 или >7,0
Na, ммоль/л	N	130–134 или 146– 149	125–129 или 150–155	116–124 или 156– 164	<115 или >165
Амилаза	N	<1,5N	1,5–2,0N	2,1–5,0N	>5,0 N
12. Другая токсичность					
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

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 — Результаты анализа лабораторных, инструментальных и клинических критериев токсичности протокола I ALL IC-BFM 2009 по шкале CTCAE version 5.0

Показатель	Количество пациентов							
	I степень		II степень		III степень		IV степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	Нефротоксичность							
Мочевина крови	69	51,1	2	1,5	1	0,74	0	0
Креатинин крови	11	8,1	3	2,2	0	0	1	0,74
Протеинурия	21	15,5	0	0	0	0	0	0
Клиренс креатинина	1	0,74	0	0	0	0	0	0
Гематурия	6	4,4	0	0	0	0	0	0
	Гепатотоксичность							
Билирубин крови	-	-	24	17,8	60	44,4	25	18,5
Трансаминазы крови	11	8,1	36	26,7	56	41,5	12	8,9
Щелочная фосфатаза крови	2	1,5	1	0,74	0	0	0	0
Общий белок крови	25	18,5	59	43,7	22	16,3	7	5,2
Альбумин крови	68	50,4	35	25,9	2	1,5	0	0
Клиническая картина	-	-	-	-	0	0	0	0
	Диспепсический синдром							
Стоматит	22	16,3	27	20,0	9	6,7	2	1,5
Тошнота и рвота	25	18,5	21	15,6	2	1,5	0	0

Продолжение таблицы Б.1

Диарея	16	11,8	17	12,6	9	6,7	1	0,74
Задержка стула	-	-	27	20,0	6	4,4	1	0,74
Панкреатит (клиническая картина)	-	-	0	0	0	0	1	0,74
Панкреатит (данные УЗИ)	-	-	0	0	1	0,74	0	0
	Нейротоксичность							
Настроение	15	11,1	1	0,74	1	0,74	0	0
Изменение психики и поведения	14	10,4	5	3,7	1	0,74	0	0
Периф. неврологические расстройства	3	2,2	2	1,5	0	0	0	0
Мозжечковые нарушения	1	0,74	0	0	0	0	0	0
Боль	20	14,8	14	10,4	4	3,0	0	0
	Кардиологическая токсичность							
Ритм	2	1,5	1	0,74	1	0,74	0	0
Перикард	0	0	1	0,74	0	0	0	0
Фракция укорочения	0	0	0	0	1	0,74	0	0
АД систолическое	5	3,7	8	5,9	0	0	0	0
АД диастолическое	5	3,7	7	5,2	0	0	0	0
	Кожные проявления							
Реакции и поражения кожи	10	7,4	1	0,74	0	0	0	0
Выпадение волос	0	0	135	100	0	0	0	0
	Коагулопатия							
Фибриноген	6	4,4	12	8,9	30	22,2	3	2,2

Продолжение таблицы Б.1

Протромбиновое время	25	18,5	2	1,5	2	1,5	0	0
Кровотечения	1	0,74	2	1,5	0	0	0	0
	Температура тела							
Температура	1	0,74	2	1,5	0	0	0	0
	Токсичность со стороны дыхательной системы							
Клинические данные	0	0	0	0	0	0	11	8,1
Дыхательная функция	0	0	0	0	11	8,1		
Жизненная емкость легких	0	0	0	0	0	0	0	0
PaO ₂	4	3,0	2	1,5	1	0,74	0	0
SO ₂	1	0,74	10	7,4	0	0	0	0
	Гематологическая токсичность цитостатиков							
Лейкопения	1	1,5	4	6,2	13	20,0	47	72,3
Нейтропения	0	0	2	3,1	1	1,5	62	95,4
Лимфопения	0	0	2	3,1	11	16,9	52	80,0
Тромбоцитопения	7	10,8	7	10,8	22	33,8	29	44,6
Анемия	1	1,5	1	1,5	51	78,5	12	18,5
	Побочные метаболические нарушения, обусловленные действием цитостатиков							
Кальций	29	21,5	36	26,7	6	4,4	9	6,7
Магний	13	9,6	5	3,7	2	1,5	1	0,74
Калий	45	33,3	31	23,0	7	5,2	6	4,4
Натрий	62	45,9	15	11,1	2	1,5	0	0
Амилаза	4	3,0	3	2,2	1	0,74	3	2,2
	Прочее							
Снижение массы тела	52	38,5	0	0	0	0	0	0

Продолжение таблицы Б.1

Индекс Карновского / Ланского	59	43,7	29	21,5	19	14,1	3	2,2
Инфекция	-	-	3	2,2	98	73,3	4	3,0
Примечание: гематологическая токсичность оценивалась у 65 (48,5%) пациентов старше 5 лет; «-» данная степень токсичности в шкале СТСАЕ 5.0 отсутствует, «0» — пациентов с данной степенью токсичности не наблюдалось								

Таблица Б.2 — Результаты анализа лабораторных, инструментальных и клинических критериев токсичности протокола M/mM ALL IC-BFM 2009 по шкале CTCAE v. 5.0

Показатель	Количество пациентов							
	I степень		II степень		III степень		IV степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	Нефротоксичность							
Мочевина крови	18	17,0	0	0	0	0	0	0
Креатинин крови	2	1,9	0	0	0	0	0	0
Протеинурия	11	10,4	0	0	0	0	0	0
Клиренс креатинина	0	0	0	0	0	0	0	0
Гематурия	4	3,8	0	0	0	0	0	0
	Гепатотоксичность							
Билирубин крови	-	-	18	17,0	19	17,9	4	3,8
Трансаминазы крови	31	29,2	17	16,0	14	13,2	3	2,8
Щелочная фосфатаза крови	2	1,9	0	0	0	0	0	0
Общий белок крови	57	53,8	26	24,5	3	2,8	0	0
Альбумин крови	28	26,4	5	4,7	1	0,94	0	0
Клиническая картина	-	-	-	-	0	0	0	0
	Диспепсический синдром							
Стоматит	11	10,4	9	8,5	5	4,7	0	0
Тошнота и рвота	21	19,8	9	8,5	0	0	1	0,94
Диарея	4	3,8	3	2,8	1	0,94	0	0
Задержка стула	-	-	10	9,4	1	0,94	1	0,94

Продолжение таблицы Б.2

Панкреатит (клиническая картина)	-	-	0	0	0	0	0	0
Панкреатит (данные УЗИ)	-	-	0	0	0	0	0	0
	Нейротоксичность							
Настроение	3	2,8	1	0,94	0	0	0	0
Изменение психики и поведения	4	3,8	0	0	0	0	0	0
Периф. неврологические расстройства	1	0,94	0	0	0	0	0	0
Мозжечковые нарушения	1	0,94	0	0	0	0	0	0
Боль	7	6,6	3	2,8	0	0	0	0
	Кардиологическая токсичность							
Ритм	0	0	0	0	0	0	0	0
Перикард	0	0	0	0	0	0	0	0
Фракция укорочения	0	0	0	0	0	0	0	0
АД систолическое	0	0	1	0,94	0	0	0	0
АД диастолическое	0	0	1	0,94	0	0	0	0
	Кожные проявления							
Реакции и поражения кожи	7	6,6	0	0	0	0	0	0
Выпадение волос	0	0	132	100	0	0	0	0

Продолжение таблицы Б.2

	Коагулопатия							
Фибриноген	2	1,9	1	0,94	1	0,94	0	0
Протромбиновое время	5	4,7	0	0	0	0	0	0
Кровотечения	3	2,8	1	0,94	0	0	0	0
	Температура тела							
Температура	0	0	0	0	0	0	0	0
	Токсичность со стороны дыхательной системы							
Клинические данные	0	0	0	0	0	0	0	0
Дыхательная функция	0	0	0	0	0	0	0	0
Жизненная емкость легких	0	0	0	0	0	0	0	0
PaO ₂	0	0	0	0	0	0	0	0
SO ₂	0	0	0	0	0	0	0	0
	Гематологическая токсичность цитостатиков							
Лейкопения	5	10,9	14	30,4	18	39,1	5	10,9
Нейтропения	3	6,5	9	19,6	6	13,0	23	50,0
Лимфопения	1	2,2	6	13,0	23	50,0	13	28,3
Тромбоцитопения	14	30,4	7	15,2	5	10,9	2	4,3
Анемия	16	34,8	15	32,6	9	19,6	2	4,3
	Побочные метаболические нарушения, обусловленные действием цитостатиков							
Кальций	11	10,4	3	2,8	2	1,9	2	1,9
Магний	2	1,9	0	0	4	3,8	1	0,94
Калий	20	18,9	3	2,8	2	1,9	0	0

Продолжение таблицы Б.2

Натрий	15	14,2	2	1,9	0	0	0	0
Амилаза	3	2,8	1	0,94	2	1,9	0	0
	Прочее							
Снижение массы тела	11	10,4	0	0	0	0	0	0
Индекс Карновского / Ланского	84	79,2	8	7,5	3	2,8	0	0
Инфекция	-	-	2	1,9	37	34,9	2	1,9

Примечание: гематологическая токсичность оценивалась у 46 (43,4%) пациентов старше 5 лет; «-» данная степень токсичности в шкале СТСАЕ v. 5.0 отсутствует, «0» — пациентов с данной степенью токсичности не наблюдалось

Таблица Б.3 — Результаты анализа лабораторных, инструментальных и клинических критериев токсичности 6 «блоков» ПХТ ALL IC-BFM 2009 для высокого риска по шкале CTCAE 5.0

Показатель	Количество пациентов							
	I степень		II степень		III степень		IV степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	Нефротоксичность							
Мочевина крови	6	23,1	1	3,8	0	0	0	0
Креатинин крови	2	7,7	1	3,8	1	3,8	0	0
Протеинурия	6	23,1	0	0	0	0	0	0
Клиренс креатинина	2	7,7	0	0	0	0	0	0
Гематурия	2	7,7	0	0	0	0	0	0
	Гепатотоксичность							
Билирубин крови	-	-	4	15,4	13	50,0	7	26,9
Трансаминазы крови	0	0	1	3,8	19	73,1	6	23,1
Щелочная фосфатаза крови	1	3,8	0	0	0	0	0	0
Общий белок крови	5	19,2	13	50,0	5	19,2	1	3,8
Альбумин крови	12	46,2	11	42,3	0	0	0	0
Клиническая картина	-	-	0	0	0	0	0	0
	Диспепсический синдром							
Стоматит	2	7,7	7	26,9	7	26,9	6	23,1
Тошнота и рвота	5	19,2	5	19,2	1	3,8	0	0
Диарея	5	19,2	7	26,9	1	3,8	4	15,4
Задержка стула	-	-	2	7,7	4	15,4	1	3,8

Продолжение таблицы Б.3

Панкреатит (клиническая картина)	-	-	0	0	0	0	0	0
Панкреатит (данные УЗИ)	-	-	0	0	0	0	0	0
	Нейротоксичность							
Настроение	3	11,5	3	11,5	0	0	0	0
Изменение психики и поведения	6	23,1	0	0	0	0	0	0
Периф. неврологические расстройства	3	11,5	0	0	0	0	0	0
Мозжечковые нарушения	1	3,8	0	0	0	0	0	0
Боль	2	7,7	7	26,9	3	11,5	3	11,5
	Кардиологическая токсичность							
Ритм	0	0	1	3,8	0	0	0	0
Перикард	0	0	0	0	0	0	0	0
Фракция укорочения	1	3,8	0	0	0	0	0	0
АД систолическое	2	7,7	2	7,7	0	0	0	0
АД диастолическое	0	0	3	11,5	0	0	0	0
	Кожные эффекты							
Реакции и поражения кожи	7	26,9	1	3,8	1	3,8	0	0
Выпадение волос	0	0	0	0	26	100	0	0
	Коагулопатия							
Фибриноген	5	19,2	1	3,8	2	7,7	0	0
Протромбиновое время	5	19,2	0	0	1	3,8	1	3,8
Кровотечения	2	7,7	3	11,5	0	0	0	0

Продолжение таблицы Б.3

	Температура тела							
Температура	0	0	1	3,8	0	0	0	0
	Токсичность со стороны дыхательной системы							
Клинические данные	0	0	0	0	0	0	11	42,3
Дыхательная функция	0	0	0	0	11	42,3	0	0
Жизненная емкость легких	0	0	0	0	0	0	0	0
PaO ₂	5	19,2	3	11,5	3	11,5	0	0
SO ₂	0	0	5	19,2	6	23,1	0	0
	Гематологическая токсичность цитостатиков							
Лейкопения	0	0	0	0	0	0	18	100
Нейтропения	0	0	0	0	0	0	18	100
Лимфопения	0	0	0	0	0	0	18	100
Тромбоцитопения	0	0	0	0	0	0	18	100
Анемия	0	0	0	0	13	72,2	5	27,8
	Побочные метаболические нарушения, обусловленные действием цитостатиков							
Кальций	6	23,1	2	7,7	1	3,8	3	11,5
Магний	4	15,4	3	11,5	1	3,8	0	0
Калий	8	30,8	9	34,6	1	3,8	2	7,7
Натрий	13	50,0	3	11,5	1	3,8	1	3,8
Амилаза	4	15,4	0	0	1	3,8	0	0

Продолжение таблицы Б.3

	Прочее							
Снижение массы тела	3	11,5	2	7,7	0	0	0	0
Индекс Карновского / Ланского	12	46,2	6	23,1	3	11,5	2	7,7
Инфекция	-	-	0	0	21	80,8	5	19,2
Примечание: гематологическая токсичность оценивалась у 18 (69,2%) пациентов старше 5 лет; «-» данная степень токсичности в шкале СТСАЕ 5.0 отсутствует, «0» — пациентов с данной степенью токсичности не наблюдалось								

Таблица Б.4 — Результаты анализа лабораторных, инструментальных и клинических критериев токсичности протокола II ALL IC-BFM 2009 по шкале CTCAE v. 5.0

Показатель	Количество пациентов							
	I степень		II степень		III степень		IV степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	Нефротоксичность							
Мочевина крови	46	3,5	0	0	0	0	0	0
Креатинин крови	3	2,3	1	1,5	0	0	0	0
Протеинурия	17	13,1	0	0	0	0	0	0
Клиренс креатинина	1	1,5	0	0	0	0	0	0
Гематурия	5	3,8	1	1,5	0	0	0	0
	Гепатотоксичность							
Билирубин крови	-	-	42	32,3	25	19,2	6	4,6
Трансаминазы крови	26	20,0	34	26,2	48	36,9	4	3,1
Щелочная фосфатаза крови	2	1,5	0	0	0	0	0	0
Общий белок крови	40	30,8	48	36,9	16	12,3	5	3,8
Альбумин крови	60	46,2	20	15,4	2	1,5	1	0,77
Клиническая картина	-	-	0	0	0	0	0	0
	Диспепсический синдром							
Стоматит	29	22,3	21	16,2	18	13,8	3	2,3
Тошнота и рвота	26	20,0	12	9,2	0	0	0	0
Диарея	10	7,7	10	7,7	6	4,6	0	0
Задержка стула	-	-	9	6,9	3	2,3	0	0

Продолжение таблицы Б.4

Панкреатит (клиническая картина)	-	-	0	0	0	0	0	0
Панкреатит (данные УЗИ)	-	-	0	0	0	0	0	0
	Нейротоксичность							
Настроение	9	6,9	5	3,8	0	0	0	0
Изменение психики и поведения	13	10,0	1	0,77	0	0	0	0
Периф. неврологические расстройства	2	1,5	2	1,5	0	0	0	0
Мозжечковые нарушения	1	0,77	0	0	0	0	0	0
Боль	15	11,5	7	5,4	3	2,3	4	3,1
	Кардиологические эффекты							
Ритм	0	0	0	0	0	0	0	0
Перикард	0	0	0	0	0	0	0	0
Фракция укорочения	0	0	0	0	0	0	0	0
АД систолическое	1	0,77	3	2,3	0	0	0	0
АД диастолическое	1	0,77	2	1,5	0	0	0	0
	Кожные проявления							
Реакции и поражения кожи	10	7,7	5	3,8	0	0	0	0
Выпадение волос	0	0	130	100	0	0	0	0
	Коагулопатия							
Фибриноген	3	2,3	8	6,2	8	6,2	0	0
Протромбиновое время	9	6,9	0	0	0	0	0	0
Кровотечения	3	2,3	3	2,3	0	0	0	0

Продолжение таблицы Б.4

	Температура тела							
Температура	-	-	3	2,3	0	0	0	0
	Токсичность со стороны дыхательной системы							
Клинические данные	0	0	0	0	0	0	21	16,2
Дыхательная функция	0	0	0	0	0	0	21	16,2
Жизненная емкость легких	0	0	0	0	0	0	0	0
PaO ₂	0	0	0	0	0	0	0	0
SO ₂	0	0	16	12,3	5	3,8	0	0
	Гематологическая токсичность цитостатиков							
Лейкопения	0	0	3	4,7	22	34,4	38	59,4
Нейтропения	0	0	3	4,7	7	10,9	54	84,4
Лимфопения	0	0	5	7,8	12	18,8	47	73,4
Тромбоцитопения	13	20,3	17	26,6	18	28,1	15	23,4
Анемия	3	4,7	19	29,7	36	56,3	5	7,8
	Побочные метаболические нарушения, обусловленные действием цитостатиков							
Кальций	18	13,8	9	6,9	4	3,1	1	0,77
Магний	17	13,1	5	3,8	1	0,77	0	0
Калий	46	35,4	21	16,2	4	3,1	3	2,3
Натрий	46	35,4	8	6,2	4	3,1	0	0
Амилаза	9	6,9	1	0,77	1	0,77	0	0

Продолжение таблицы Б.4

	Прочее							
Снижение массы тела	3	1,2	0	0	0	0	0	0
Индекс Карновского/ Ланского	71	54,6	18	13,8	0	0	0	0
Инфекция	-	-	2	1,5	88	67,7	3	2,3
Примечание: гематологическая токсичность оценивалась у пациентов 64 (49,2%) пациентов старше 5 лет; «-» данная степень токсичности в шкале СТСАЕ 5.0 отсутствует, «0» — пациентов с данной степенью токсичности не наблюдалось								