

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ Сычев Дмитрий Алексеевич).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Валиев Тимур Теймуразович

Официальные оппоненты:

Бойченко Эльмира Госмановна – доктор медицинских наук, заведующая онкологическим отделением № 6 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» (Детская городская больница № 1).

Алешина Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «02» ноября 2023 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 года.

Ученый секретарь

Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является самым распространенным злокачественным новообразованием у детей, пик заболеваемости приходится на возраст от 1 до 4 лет. Причина данного заболевания у условно здоровых детей без генетической предрасположенности или без воздействия онкогенных факторов окружающей среды остается неизвестной (Floret M. et al., 2020). В России с конца 80-х годов XX столетия для лечения ОЛЛ используются немецкие протоколы группы ВФМ (Berlin-Frankfurt-Munster), позволяющие получить в настоящее время многолетнюю общую выживаемость более чем в 90% случаев (Т.Т. Валиев, 2021).

Проблеме повышения эффективности лечения ОЛЛ у детей посвящены труды многих зарубежных и отечественных авторов. В России основы современной детской онкогематологии были заложены профессорами Кисляк Н.С. (1952–2008 гг.), Махоновой Л.А. (1985–2011 гг.) и Маяковой С.А. (2006–2014 гг.). Существенный вклад в разработку морфоцитохимической диагностики ОЛЛ внесла Плясунова С.А. (2006 г.). Изучению проблем иммунологической диагностики и определения минимальной остаточной болезни (МОБ) посвящены работы Гальцевой И.В. (2013, 2015–2017, 2021 гг.), Попова А.М. (2018–2022 гг.), Тупицына Н.Н. (2018, 2021, 2022 гг.), М. Dworzak (2019, 2020, 2021 гг.). Хромосомному анализу при ОЛЛ уделяли внимание Ольшанская Ю.В. (2006, 2016, 2019 гг.), Флейшман Е.В. (1997, 2013, 2018 гг.).

За последнее десятилетия произошел значительный прогресс в понимании генетической и биологической природы ОЛЛ у детей, внедрены в практику новые методы оценки эффективности лечения, к которым относится МОБ. Основная цель мониторинга МОБ — определить ответ на противоопухолевую лекарственную терапию и риск развития рецидива ОЛЛ (Kruse A. et al., 2020).

В настоящее время многоцентровое исследование по лечению ОЛЛ у детей, согласно протоколам группы ВФМ на территории Российской Федерации ведется под руководством Валиева Т.Т. и Шервашидзе М.А. совместно с иностранными коллегами М. Schrappe, Y. Sterba, K. Csongor, а итоги предыдущей версии протокола - ALL IC-BFM 2002 - подведены Алескеровой Г.А. (2018 г.). Их работы в существенной мере способствовали изучению и улучшению результатов риск-адаптированной терапии ОЛЛ.

В связи с тем, что основа совершенствования всех последующих протоколов — это данные предшествующего диагностического и терапевтического опыта, крайне важно оценивать эффективность текущих исследовательских программ с учетом повышения показателей выживаемости больных, дополнения и уточнения критериев групп риска, снижения токсичности и побочных эффектов терапии.

На территории РФ с 2010 года и по настоящее время одной из применяемых программ полихимиотерапии (ПХТ) ОЛЛ у детей является протокол ALL IC-BFM 2009. Однако, до настоящего времени в нашей стране не проводилось изучение эффективности и токсичности лечения детей с ОЛЛ по данному протоколу, центральное место в котором занимает оценка МОБ как важнейшего критерия ответа на лечение и стратификации больных по группам риска развития рецидива. Поскольку окончательные показатели выживаемости детей с ОЛЛ группой BFM не представлены, данные настоящего диссертационного исследования определяют актуальность и значимость полученных результатов для отечественного и международного медицинского сообщества 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 версия 5.0 в различных группах риска.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе проведен анализ клинических данных 136 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет с впервые установленным диагнозом ОЛЛ. Все больные проходили обследование и лечение по программе ALL IC-BFM 2009 в отделениях детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 и № 2 НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 26.01.2010 г. по 01.12.2022 г.

Исследование включало ретро- и проспективную оценку данных пролеченных больных. Результаты были проанализированы на основании данных о частоте полных ремиссий, показателей общей, бессобытийной и безрецидивной выживаемости. Токсичность протокола ALL IC-BFM 2009 оценивалась согласно критериям шкалы CTCAE версия 5.0.

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 подверглись 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.

Научная новизна

В настоящей диссертационной работе впервые в РФ на большом клиническом материале изучена роль оценки МОБ при ОЛЛ у детей, получивших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009, а также проведен анализ прогностического значения данного показателя. Помимо этого, 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

Анализ исследованных данных подтверждает высокую эффективность лечения ОЛЛ у детей по протоколу ALL IC-BFM 2009. Результаты диссертационного исследования более полно характеризуют роль МОБ как стратифицирующего критерия, который позволяет выделить группы больных для ранней интенсификации или, наоборот, деэскалации ПХТ и, следовательно, снижения суммарной токсичности лечения. Доказана роль МОБ не только как ведущего фактора стратификации, но и прогностического критерия исхода заболевания.

Комплексный анализ токсичности проведенной ПХТ позволяет практикующим врачам прогнозировать осложнения с учетом этапа протокола ALL IC-BFM 2009, 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 тяжести осложнений.

Личный вклад автора

Сбор медицинской информации, участие в обследовании и проведении лечения по протоколу ALL IC-BFM 2009 больных, относящихся к проспективной части исследования. Сбор информации о пациентах ретроспективной части, анализ историй болезни и катamnестических данных с последующей систематизацией материала и созданием электронной базы данных детей, прошедших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009. Статистическая обработка материалов, анализ полученных данных и изложение результатов в печатном виде. Проведение поиска и анализа современной отечественной и зарубежной литературы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки, клиническая медицина) и области исследования п. 6 «Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики в области педиатрической онкологии».

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.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты анализа эффективности и токсичности протокола ALL IC-BFM 2009 являются важной частью тематических лекционных курсов для ординаторов, аспирантов, а также врачей циклов повышения квалификации на кафедре детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Практические рекомендации, сформулированные на основании выводов работы, используются в работе отделений детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 и № 2 НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация диссертации

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО 18 января 2022 года, протокол № 1.

Диссертация апробирована 03 мая 2023 года на совместной научной конференции кафедры детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи), детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации), детского онкологического отделения хирургических методов лечения № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации и опорно-двигательного аппарата), детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата), научно-консультативного отделения, отдела анестезиологии-реанимации, стационара дневного пребывания больных с проведением химиотерапии, хирургического отделения с проведением химиотерапии № 4 (детей раннего возраста), отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1, отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 2, отделения детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга

НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 7 научных статей, из них 5 входят в перечень рекомендаций ВАК Минобрнауки. Предварительные результаты оценки выживаемости больных ОЛЛ были доложены на II Мультицентровой встрече «Российской группы BFM» (11–12 ноября 2022 года, г. Москва). О прогностическом значении минимальной остаточной болезни при ОЛЛ у детей на отдаленных этапах терапии было сообщено на симпозиуме «Клиническая и трансляционная онкология» DNA-EVOLUTION (22–23 апреля 2022 года, г. Москва).

Объем и структура работы

Работа изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, клиничко-иммунологические особенности и результаты лечения детей с острым лимфобластным лейкозом по протоколу ALL IC-BFM 2009, токсичность терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2009), введения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 77 источников, из них 21 отечественный и 56 иностранных источника. Диссертационная работа содержит приложения А и Б.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В диссертационной работе проведен анализ клинических данных 136 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет с впервые установленным диагнозом ОЛЛ: 69 мальчиков и 67 девочек (соотношение 1,03:1), Me 58 [37;95] месяцев, минимальный возраст — 17 месяцев, максимальный — 206 месяцев. При поступлении в стационар 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.

Цитологические исследования костного мозга и ликвора проводились всем 136 (100%) пациентам. Иммунологическое исследование бластных клеток было проведено также всем 136 (100%) пациентам методом проточной цитофлуориметрии. Для дифференцировки линейности ОЛЛ были использованы маркеры: CD34, TdT, CD19, CD20, CD22, CD79a, cyIgM, CD7, CD5, CD3, CD2, CD4, CD8, CD1a, CD99, CD13, CD14, CD33, CD117, MPO, CD15, CD66c, CD64, CD56, CD61 CD38, CD10, HLA-DR, CD123, CD9, NG2, CD71.

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 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 превышающем или равном 0,01%, «отрицательный» — при менее 0,01%.

Цитогенетические исследования образцов костного мозга были проведены 58 (42,6%) пациентам методом кариотипирования и FISH-анализа.

Рентгенография органов грудной клетки выполнялась всем 136 пациентам (100%) на рентгеновском аппарате Siemens Luminos RF Classic. УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, лимфоузлов, магистральных сосудов, у мальчиков дополнительно яичек проводилось 89 (65,4%) пациентам по общепринятой методике. 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. Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) 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). Магнитно-резонансная томография центральной нервной системы (ЦНС) при подозрении на ее поражение была проведена 9 (6,6%) пациентам на аппарате МРТ Magnetom Skyra model № 10432915 T3,0.

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

Критерии стратификации больных ОЛЛ в группы стандартного, среднего и высокого риска приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Критерии стратификации пациентов с острым лимфобластным лейкозом на группы риска по протоколу ALL IC-BFM 2009

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>4) на 15-й день терапии ответ по костному мозгу М1 или М2</p> <p>5) на 15-й день терапии уровень МОБ < 0,1%</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% и/или М3-ответ по костному мозгу</p> <p>3) на 33-й день терапии ответ по костному мозгу М2 или М3</p> <p>4) наличие транслокации t(9;22) BCR-ABL, t(4;11) MLL/AF4 или гиподиплоидный набор хромосом</p>
<p>Примечание: АКБ-абсолютное количество бластов, иЛей — инициальный уровень лейкоцитов</p>		

Критерии оценки эффективности и токсичности терапии

Полная ремиссия (ПР) — по данным морфологического исследования костного мозга количество бластных клеток менее 5% при полиморфной картине субстрата и достаточном количестве миелокариоцитов, а также 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.

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.

Общая выживаемость (ОВ) — время от начала лечения до окончания исследования 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: сверхранные (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 ОЛЛ.

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.

Оценка токсичности терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009 проводилась согласно шкале СТСАЕ версия 5.0.

Результаты исследования

В дебюте заболевания в клинической картине ОЛЛ наиболее часто встречалась лихорадка (субфебрильное/фебрильное повышение температуры тела), отмеченная у 105 (77,2%) детей. У 98 (72,1%) больных была гепатомегалия, у 67 (49,3%) —

спленомегалия. Периферическая лимфаденопатия обращала на себя внимание менее чем в половине случаев — у 65 (47,8%) детей. Признаки геморрагического синдрома отмечались у 77 (56,6%), суставной синдром — у 43 (31,6%) больных, патологические переломы — у 11 (8,1%) пациентов. Инициальный уровень лейкоцитов был менее $20 \times 10^9/\text{л}$ у 86 (63,2%) больных, выше данного значения — у 50 (36,8%). Уровень гемоглобина менее 80 г/л отмечался только у трети наблюдаемых детей — у 42 (30,9%), тромбоцитопения (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) чаще — у 55 (40,4%). Бластоз периферической крови зафиксирован у 123 (90,4%), у 47 (34,6%) абсолютное количество бластов (АКБ) превышало 1000 кл/мкл.

Поражение ЦНС (ЦНС статус 3) было отмечено только у 1 (0,74%) пациента, ЦНС статус 2 — у 1 (0,74%) больного. Остальным 134 (98,5%) детям 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 (2,9%), почек — у 2 (1,5%) больных, позвонков L2-L3 — у 1 (0,74%) ребенка, лейкемиды (специфическое поражение кожи) — у 1 (0,74%) пациента.

При проведении цитогенетического исследования чаще всего встречалась транслокация t(12;21) — 19%, а также гипердиплоидный набор хромосом — 25,9%.

Итоговое распределение пациентов с ОЛЛ по иммунологическим подвариантам и группам риска представлено в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 — Распределение пациентов с острым лимфобластным лейкозом по иммунологическим подвариантам

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

Таблица 3 — Распределение пациентов с острым лимфобластным лейкозом по группам риска

Группа риска	Число больных	
	абс.	%
Стандартная	29	21,3
Средняя	79	58,1
Высокая	26	19,1
Не стратифицированы	2	1,5
Всего	136	100

Все 136 (100%) пациентов начали лечение по программе ALL IC-BFM 2009 с фазы индукции ремиссии — протокол I (Protocol I) с оценкой ответа на лечение на 8, 15 и 33-й дни. На 8-й день 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. В таблицах 4 и 5 представлены результаты ответа на лечение по костному мозгу и МОБ на 15 и 33-й дни.

Таблица 4 — Распределение результатов ответа по костному мозгу у больных острым лимфобластным лейкозом

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

Примечание: 1 (0,75%) пациент не достиг 33-го дня терапии в связи с летальным исходом из-за панкреонекроза

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 (0,74%) пациент с выявляемым транскриптом BCR-ABL достиг МОБ-негативного статуса к 33-му дню терапии. У всех

3 детей отмечалась корреляция между показателями МОБ по данным ПЦР и проточной цитофлуориметрии.

Таблица 5 — Результаты определения уровня минимальной остаточной болезни среди пациентов с острым лимфобластным лейкозом 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

Примечание: по техническим причинам 2 (1,5%) детям оценка МОБ на 15-й день не проводилась

В большинстве случаев (из 105 пациентов с M1-ответом у 91 (86,7%) уровень МОБ был $\geq 0,01\%$) на 15-й день терапии была констатирована морфологическая ремиссия ОЛЛ, но МОБ-статус был позитивным, что стало основанием для рестратификации пациентов по группам риска и выбора дальнейшей тактики лечения. В связи с этим можно сделать вывод, что хороший ответ M1, определяющий морфологическую ремиссию, в большинстве случаев не сопряжен с МОБ-негативным статусом, это определяет важность и необходимость оценки МОБ как главного критерия стратификации пациентов на 15-й день терапии.

Общая выживаемость (ОВ) для всех пациентов с ОЛЛ, составила $91,2 \pm 2,4 \%$, Me 92 [59;118] $\pm 3,3$ месяцев. Из 12 летальных исходов 6 были связаны с прогрессией заболевания после диагностированного рецидива, 1 — рефрактерное течение, 2 — неэффективное лечение вторых опухолей (острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и глиобластомы), 3 пациента умерли из-за развившейся токсичности и инфекционных осложнений во время терапии впервые установленного ОЛЛ.

Бессобытийная выживаемость (БСВ) для всех пациентов составила $82,4 \pm 3,3 \%$, Me 87 [56;112] $\pm 3,4$ месяцев. События были отмечены у 24 детей (17,6%): рецидивы — у 15 больных, отсутствие полной клинико-гематологической и иммунологической ремиссии — у 2, у 1 ребенка развился панкреонекроз с летальным исходом до 33-го дня терапии, у 2 — летальность, обусловленная инфекционными осложнениями во время фазы консолидации. Из-за выраженной кардиотоксичности III степени 1 больной

получал дальнейшую терапию с редукцией доз антрациклинов. У 3 детей с ремиссией по основному заболеванию возникли вторые опухоли (ОМЛ, ОЛЛ и глиобластома).

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. Рецидивы были у 15 (11,4%) больных: сверхранные — у 2 (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 костномозговой и 9 — изолированных костномозговых).

Показатели выживаемости в зависимости от иммуноподварианта ОЛЛ, группы риска и ответа на 8, 15 и 33-й дни лечения представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6 — Показатели выживаемости больных острым лимфобластным лейкозом, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009 в зависимости иммуноподварианта и группы риска

Выживаемость, %	Me [Q1;Q3], мес.
В-ОЛЛ	
ОВ = $92,4 \pm 2,4$	92 [58;113] $\pm 3,5$
БСВ = $83,1 \pm 3,5$	83 [55;110] $\pm 3,6$
БРВ = $89,5 \pm 2,9$	84 [56;111] $\pm 3,4$
Т-ОЛЛ	
ОВ = $83,3 \pm 9,0$	105 [80;140] $\pm 9,6$
БСВ = $77,8 \pm 10,1$	105 [71;140] $\pm 10,3$
БРВ = $83,3 \pm 9,0$	105 [75;140] $\pm 10,2$
Стандартный риск	
ОВ = $96,6 \pm 3,4$	90 [65;111] $\pm 5,9$
БСВ = $96,6 \pm 3,4$	80 [61;108] $\pm 5,8$
БРВ = $96,6 \pm 3,4$	79 [60; 106] $\pm 5,8$
Средний риск	
ОВ = $96,2 \pm 2,2$	93 [61;123] $\pm 4,1$
БСВ = $84,8 \pm 4,17$	91 [57; 120] $\pm 4,4$
БРВ = $88,3 \pm 3,7$	92 [57; 123] $\pm 4,3$

Высокий риск	
ОВ = 76,9 ± 7,9	76 [44;114] ± 8,4
БСВ = 65,4 ± 9,5	65 [36; 108] ± 8,3
БРВ = 80,7 ± 7,9	66 [39;110] ± 8,1

Таблица 7 — Показатели выживаемости больных острым лимфобластным лейкозом, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009 в зависимости от ответа на 8, 15 и 33-й дни терапии

День	Выживаемость	Me [Q1;Q3], мес.
8	АКБ < 1000 клеток/мкл	
	ОВ = 91,1 ± 2,6	92 [58;115] ± 3,4
	БСВ = 83,1 ± 3,4	88 [54;111] ± 3,6
	БРВ = 89,2 ± 2,8	91 [57;112] ± 2,6
	АКБ ≥ 1000 клеток/мкл	
	ОВ = 91,7 ± 11,2	90 [67;134] ± 12,1
	БСВ = 75,0 ± 13,1	68 [58; 134] ± 12,4
	БРВ = 83,3 ± 11,2	71 [57;134] ± 13,7
15	M1 по морфологическому исследованию костного мозга	
	ОВ = 93,3 ± 2,4	93 [65; 113] ± 3,4
	БСВ = 85,7 ± 3,5	89 [60;111] ± 3,6
	БРВ = 91,2 ± 2,8	92 [61;112] ± 3,4
	M2, M3 по морфологическому исследованию костного мозга	
	ОВ = 83,9 ± 6,6	65 [43;134] ± 8,5
	БСВ = 71,0 ± 8,1	56 [39;125] ± 8,6
	БРВ = 80,0 ± 7,3	57 [43;130] ± 8,5
	МОБ-позитивный статус	
	ОВ = 90,0 ± 2,7	92 [59;122] ± 3,6
	БСВ = 80,0 ± 3,7	87 [33;115] ± 3,8
	БРВ = 87,1 ± 3,1	89 [56;117] ± 3,6
	МОБ-негативный статус	
	ОВ = 100	92 [65;102] ± 7,6
	БСВ = 100	92 [65;102] ± 7,6
	БРВ = 100	89 [62;100] ± 7,1

33	M1 по морфологическому исследованию костного мозга	
	ОВ = 93,2 ± 2,3	92 [61;119] ± 3,2
	БСВ = 84,2 ± 3,2	87 [56; 113] ± 3,4
	БРВ = 89,3 ± 2,7	89 [57;114] ± 3,3
	M2, M3 по морфологическому исследованию костного мозга	
	Данный ответ был у 2 (1,5%) пациентов с летальными исходами: прогрессия во время первичного лечения (время наблюдения 4 мес.) и рецидив ОЛЛ (время наблюдения 35 мес.)	
	МОБ-позитивный статус	
	ОВ = 83,6 ± 5,0	95 [58;118] ± 5,1
	БСВ = 72,7 ± 6,0	83 [48;112] ± 5,6
	БРВ = 82,7 ± 5,1	89 [53;113] ± 4,3
	МОБ-негативный статус	
	ОВ = 97,5 ± 1,7	92 [63;118] ± 4,2
	БСВ = 90,0 ± 3,4	89 [57;113] ± 4,3
	БРВ = 92,5 ± 2,9	89 [58;114] ± 4,2

При сравнении показателей выживаемости у пациентов с В- и Т-ОЛЛ, статистической значимой разницы не получено, что определяет тенденцию к улучшению прогноза у детей с Т-ОЛЛ за счет оптимизации стратификации больных, основанной на показателях МОБ, и проведения им оптимально выбранного риск-адаптированного лечения. Достоверно лучше показатели выживаемости в группе стандартного и среднего риска по сравнению с высоким: $p = 0,002$ для ОВ, $p = 0,003$ для БСВ и $p = 0,09$ для БРВ.

Статистической значимой разницы при сравнении показателей выживаемости в зависимости от ответа на 8-й день терапии не получено. Важным прогностическим фактором является морфологический ответ по костному мозгу на 15-й день: при сравнении результатов групп M1 и M2,3 ответа $p = 0,062$ для ОВ, $0,023$ для БСВ и $0,031$ для БРВ. Аналогичные данные получены при анализе выживаемости в зависимости от ответа по костному мозгу на 33-й день, где $p < 0,01$ для всех показателей.

Наилучшие показатели выживаемости достигнуты у пациентов с МОБ-негативным статусом на 15-й день. При сравнении с больными, у которых определялся МОБ-позитивный статус на данном этапе терапии, $p = 0,2$ для ОВ, $0,07$ для БСВ и $0,16$ для БРВ.

Ключевым фактором прогноза исхода заболевания является МОБ-статус на 33-й день лечения. Так, сравнение результатов выживаемости в двух группах больных с МОБ-позитивным и негативным статусом является статистически значимым ($p = 0,005$ для ОВ, $p = 0,009$ для БСВ и $p = 0,08$ для БРВ).

Анализ токсичности протокола ALL IC-BFM 2009 показал, что в течение фазы индукции ремиссии (протокол I) чаще всего у пациентов отмечалась гематологическая токсичность III–IV степени — у 65 (100%) пациентов старше 5 лет, гепатотоксичность I–IV степени — у 120 (89,6%) человек, диспепсический синдром I–II степени — у 69 (51,5%), нефротоксичность I–II степени — у 78 (58,1%) и признаки метаболических нарушений I–IV степени — у 113 (84,3%). Частота и тяжесть развития последних двух осложнений были более выраженными при Т-ОЛЛ ($p = 0,08$ и $p = 0,024$). У больных группы высокого риска достоверно чаще встречалась нефротоксичность I–II степени ($p = 0,042$).

При проведении протокола M/mM, основанного на использовании высокодозного метотрексата (5000 мг/м^2 для Т-ОЛЛ и 2000 мг/м^2 для В-ОЛЛ), основными проявлениями токсичности стали гепатотоксичность I–IV степени, выявленная у 99 (93,4%) детей и диспепсический синдром I–III степени — у 52 (49,1%). Гипербилирубинемия II–IV степени, альбуминемия I–III степени, стоматит I–III степени и тошнота и рвота I–II степени достоверно чаще встречалась у детей с Т-ОЛЛ ($p = 0,001$ – $0,006$). Помимо этого, у пациентов с Т-ОЛЛ достоверно чаще, чем при В-ОЛЛ отмечалось повышение уровня мочевины крови до 2,5N и протеинурия до 3 г/л ($p = 0,003$ и $0,019$).

Из 106 пациентов, получивших терапию по протоколу M/mM только у трети — 37 (34,9%) человек — была зафиксирована гематологическая токсичность III–IV степени, которая является одной из главных причин развития тяжелых септических состояний. Инфекционные осложнения были также приблизительно у трети пациентов — 41 (38,7%) человек, которые у больных с Т-ОЛЛ встречались достоверно чаще ($p < 0,01$), чем при В-ОЛЛ.

Наиболее токсичной программой лечения стала «блоковая» ПХТ для больных группы высокого риска. У всех пациентов отмечались проявления гепатотоксичности III–IV степени тяжести — у 26 (100%) больных. Диспепсический синдром II–III степени был у преобладающего числа детей — 22 (84,6%), нефротоксичность I–III степени — в

20 (46,2%) случаях. Практически у половины больных —12 (46,2%) — отмечалась коагулопатия I–IV степени.

Гематологическая токсичность IV степени выявлена у всех 26 (100%) пациентов. На фоне аплазии кроветворения также у всех больных развился инфекционный синдром, у 5 (19,2%) возникли жизнеугрожающие состояния. Летальным исходом в связи с сепсисом окончились 2 (7,7%) случая.

Статистической значимой разницы между частотой/степенью токсичности и линейностью ОЛЛ не выявлено при проведении «блоковой» терапии. При сравнении осложнений протокола M/mM и «блоков» как двух аналогичных схем консолидации ремиссии для больных группы стандартного/среднего и высокого риска, 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 — у 94 (72,3%) детей. У трети пациентов — 43 (33,1%) — отмечены проявления нейротоксичности I–IV степени. У всех больных старше 5 лет констатированы тяжелые формы гематологической токсичности III–IV степени. На данном этапе лечения инфекционный синдром отмечался у 93 (71,5%) человек, чаще всего представленный III степенью тяжести — у 88 (67,7%) пациентов.

Сравнительный анализ возникновения токсичности в зависимости от иммунологического подварианта ОЛЛ не выявил достоверной разницы между линейностью заболевания и развитием осложнений во время проведения протокола II. Однако, тяжелые осложнения со стороны системы кроветворения у больных группы высокого риска отмечались достоверно чаще, чем у пациентов стандартного и среднего риска ($p = 0,04$).

В таблице 8 представлены сводные данные о тяжелых (III–IV степени) проявлениях токсичности на каждом этапе протокола ALL IC-BFM 2009.

Анализ спектра токсических осложнений показал, что сопроводительная терапия, предусмотренная протоколом ALL IC-BFM 2009, основные элементы которой включают профилактику и лечение синдрома острого лизиса опухоли, коррекцию гепатотоксичности, метаболических нарушений, мониторинг концентрации метотрексата в плазме крови, своевременное и адекватное введение фолината кальция, использование заместительной терапии компонентами крови и современных

противомикробных препаратов, позволила минимизировать летальные случаи токсичности до 1 (0,74%) – пациент с панкреонекрозом во время протокола I (индукционная летальность) и 2 (1,5%) детей с септическими осложнениями, возникшими из-за бактериальной инфекции на фоне аплазии кроветворения после «блока» ПХТ высокого риска. У остальных 133 пациентов не отмечалось развития крайне тяжелых форм токсичности на протяжении всего лечения, требующих наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 8 — Частота встречаемости III и IV степени тяжести токсичности на каждом этапе протокола ALL IC-BFM 2009

Вид токсичности	Частота встречаемости, %			
	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
Инфекции	76,0	36,8	100	70,0

Таким образом, протокол ALL IC-BFM 2009 является высокоэффективной программой лечения ОЛЛ у детей. Оценка МОБ, впервые использованная в данном протоколе, является ключевым критерием стратификации и необходима для выбора оптимальной риск-адаптированной ПХТ для каждого больного, достижения высокой частоты полных ремиссий, получения высоких показателей общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости. Помимо этого, согласно результатам данного исследования, уровень МОБ является важным предиктором исхода заболевания. Также ориентация на МОБ в стратификации пациентов позволяет снизить интенсивность

противоопухолевой терапии для больных групп стандартного и среднего риска при сохранении высоких показателей выживаемости. Осложнения от проводимой ПХТ являются приемлемыми при использовании современной сопроводительной терапии, рекомендованной протоколом ALL IC-BFM 2009.

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 (БСВ) — $82,4 \pm 3,3\%$ и безрецидивная (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 М1 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 М2/3 — 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 М1 ответом к 33-му дню ОВ = $93,2 \pm 2,3\%$, БСВ = $84,2 \pm 3,2\%$, БРВ = $89,3 \pm 2,7\%$, с М2/3 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 терапии выявил, что наиболее выражены токсические эффекты цитостатиков в группе высокого риска на этапе «блоковой» полихимиотерапии (гематологическая токсичность IV стадии — 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 может 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 терапии.

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 бластных клеток и их абсолютное количество в 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 они определяют интенсивность терапии.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Коркина, Ю.С.** Препараты аспарагиназы: новый взгляд на механизм действия, побочные эффекты и опыт использования в протоколах группы BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) / Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. 4. – № 8. – С. 81-89. (Журнал перечня ВАК).
2. **Коркина, Ю.С.** Клинические и молекулярно-биологические особенности острых лейкозов у детей до 1 года / Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев, С.Р. Варфоломеева // Онкогематология. – 2022. – Т. 17. – № 2. – С. 23-29.
3. **Коркина, Ю.С.** Острый лимфобластный лейкоз у детей: мультицентровое исследование протокола ALL IC-BFM 2002 / Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, И.В. Осипова, Н.А. Попова, Н.С. Осмульская, Г.А. Алескерова, С.Л. Сабанцев, З.С. Гордеева, В.Ю. Смирнов, О.А. Побережная, С.Н. Юлдашева, И.А. Бабич, В.Т. Гусейнов, С.Н. Джалилова, Ю.С. Коркина, Н.А. Батманова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022. – Т. 8. – № 3. – С. 32-41. (Журнал перечня ВАК).
4. **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. (Журнал перечня ВАК).
5. **Korkina, Yu. S.** Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Russian Experience with the ALL-IC BFM 2002 Protocol / T. Valiev, Yu. Korkina, M. Shervashidze, K. Kirgizov, S. Varfolomeeva // Journal of Clinical Pediatrics and Child Care Research. – 2022. – Vol. 1. – № 1. – P. 99-109.
6. **Коркина, Ю.С.** Токсические эффекты программной полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей / Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев // Медицинский оппонент. – 2023. – Т. 21. – № 1. – С. 29-32. (Журнал перечня ВАК).
7. **Коркина, Ю.С.** Роль минимальной остаточной болезни в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей / Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев // Современная онкология. – 2023. – Т. 25. – № 1. – С. 73-77. (Журнал перечня ВАК).