https://doi.org/10.17116/terarkh201789710-17

© Коллектив авторов, 2017

Острые В-лимфобластные лейкозы взрослых: выводы Российского проспективного многоцентрового исследования ОЛЛ-2009

Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА[1], В.В. ТРОИЦКАЯ[1], А.Н. СОКОЛОВ[1], С.Н. БОНДАРЕНКО[2], О.А. ГАВРИЛИНА[1], Г.А. БАСХАЕВА[1], Б.В. БИДЕРМАН[1], И.А. ЛУКЬЯНОВА[1], Л.А. КУЗЬМИНА[1], Г.А. КЛЯСОВА[1], С.К. КРАВЧЕНКО[1], Е.О. ГРИБАНОВА[1], Е.Е. ЗВОНКОВ[1], З.Х. АХМЕРЗАЕВА[1], О.Ю. БАРАНОВА[3], Т.С. КАПОРСКАЯ[4], Т.В. РЫЛЬЦОВА[5], Е.Н. ЗОТИНА[6], Е.Е. ЗИНИНА[7], О.С. САМОЙЛОВА[8], К.Д. КАПЛАНОВ[9], Л.В. ГАВРИЛОВА[10], Т.С. КОНСТАНТИНОВА[11], В.А. ЛАПИН[12], А.С. ПРИСТУПА[13], А.С. ЕЛУФЕРЬЕВА[14], Т.Н. ОБУХОВА[1], И.С. ПИСКУНОВА[1], И.В. ГАЛЬЦЕВА[1], В.Н. ДВИРНЫК[1], М.А. РУСИНОВ[1], С.М. КУЛИКОВ[1], В.Г. САВЧЕНКО[1]

[1]ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; [3]ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия; [4]ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почёта» областная клиническая больница», Иркутск, Россия; [5]ГУЗ ТО «Областная клиническая больница», Тула, Россия; [6]ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА, Киров, Россия; [7]БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия; [8]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Н. Новгород, Россия; [9]ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер №1», Волгоград, Россия; [10]ГБУЗ Республике Мордовия «Мордовская республиканская клиническая больница», Саранск, Россия; [11]Областная клиническая больница №1, Екатеринбург, Россия; [12]ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», Ярославль, Россия; [13]ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань, Россия; [14]ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия

Резюме

Цель исследования. Анализ эффективности и воспроизводимости протокола ОЛЛ-2009 в рамках Российского проспективного многоцентрового исследования, основанного на иных принципах цитостатического воздействия (неинтенсивное, но постоянное цитотоксическое лечение и малое количество аллогенных гемопоэтических стволовых клеток).

Материалы и методы. В исследование ОЛЛ-2009 (NCT01193933) с апреля 2009 г. по декабрь 2016 г. включили 194 больных (95 мужчин и 99 женщин) Ph-негативным В-лимфобластным острым лейкозом в возрасте от 15 до 55 лет (медиана возраста 28 лет). Ранний пре-В острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) имелся у 54 больных, common-ОЛЛ — у 101, пре-В ОЛЛ — у 39; инициальный лейкоцитоз — 9,4·10^9/л (0,4—899,0), лактатдегидрогеназа — 901 (31—13 059) МЕ, исходное поражение центральной нервной системы — у 17 (8,7%), поражение средостения — у 3 (1,5%), спленомегалия — у 111 (57,2%) больных. Результаты стандартного цитогенетического анализа известны у 113 (60,4%) больных. Нормальный кариотип определен у 49 (54,5%) из них, t(4;11) у 9 (5,4%), t(1;19) у 2 (1,2%), другие аномалии кариотипа — у 53 (46,9%). Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первой полной ремиссии (ПР) выполнена 13 (7,8%) больным, их доля в региональных и федеральных центрах не отличалась.

Результаты. Частота достижения ПР была одинаковой в федеральных и региональных центрах и составила 87,5%. Остаются высокими ранняя летальность (8,8%) и летальность в ПР (9,6%), несмотря на малую агрессивность цитостатического воздействия, что обусловливает необходимость совершенствования сопроводительного лечения. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) в федеральных и региональных центрах существенно различается (72,6 и 43,8%), безрецидивная выживаемость — БРВ (70,2 и 53,4%) и вероятность развития рецидивов (23,1 и 36,5%) сопоставимы. Это свидетельствует о том, что заложенный в протокол ОЛЛ-2009 принцип неинтенсивного, но непрерывного воздействия позволяет воспроизводить предусмотренную программу лечения и достигать удовлетворительных результатов.

Заключение. Протокол ОЛЛ-2009 позволяет как в федеральных, так и региональных центрах получать сопоставимые с современными зарубежными исследованиями долгосрочные результаты: ОВ составляет 54,2%, БРВ — 56,5%, вероятность развития рецидива — 35,4%. Среди основных клинических факторов неблагоприятного прогноза в многофакторном анализе выделены возраст (старше 30 лет), инициальный лейкоцитоз (30·10^9/л и более) и t(4;11). Обнаружение мутаций гена, оцененное на небольшой группе больных (8 из 36), не является неблагоприятным прогностическим признаком. Необходимо проведение дальнейших исследований с централизованной оценкой мутационного статуса лейкемических клеток и клиренса минимальной резидуальной болезни.

Ключевые слова: острый Ph-негативный В-лимфобластный лейкоз, факторы риска, цитогенетические аномалии.

Adult B-cell acute lymphoblastic leukemias: Conclusions of the Russian prospective multicenter study ALL-2009

E.N. PAROVICHNIKOVA[1], V.V. TROITSKAYA[1], A.N. SOKOLOV[1], S.N. BONDARENKO[2], O.A. GAVRILINA[1], G.A. BASKHAEVA[1], B.V. BIDERMAN[1], I.A. LUKYANOVA[1], L.A. KUZ'MINA[1], G.A. KLYASOVA[1], S.K. KRAVCHENKO[1], E.O. GRIBANOVA[1], E.E. ZVONKOV[1], Z.KH. AKHMERZAEVA[1], O.YU. BARANOVA[3], T.S. KAPORSKAYA[4], T.V. RYLTSOVA[5], E.N. ZOTINA[6], E.E. ZININA[7], O.S. SAMOILOVA[8], K.D. KAPLANOV[9], L.V.GAVRILOVA[10], T.S. KONSTANTINOVA[11], V.A. LAPIN1[12], A.S. PRISTUPA[13], A.S. ELUFERYEVA[14], T.N. OBUKHOVA[1], I.S. PISKUNOVA[1], I.V. GAL'TSEVA[1], V.N. DVIRNYK[1], M.A. RUSINOV [1], S.M. KULIKOV[1], V.G. SAVCHENKO[1]

[1]National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [2]I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; [3]N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia; [4]Order of the Badge of Honor Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia; [5]Regional Clinical Hospital, Tula, Russia; [6]Kirov Research Institute

of Hematology and Blood Transfusion, Federal Biomedical Agency of Russia, Kirov, Russia; [7]Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia; [8]N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; [9]Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary One, Volgograd, Russia; [10]Mordovian Republican Clinical Hospital, Saransk, Russia; [11]Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia; [12]Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia; [13]Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia; [14]V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia

Aim. To analyze the efficiency and reproducibility of the ALL-2009 protocol within the Russian prospective multicenter study based on different principles of cytostatic effects (non-intensive, but continuous cytotoxic treatment and a small number of allogeneic hematopoietic stem cells).

Subjects and methods. The ALL-2009 (NCT01193933) study conducted in April 2009 to December 2016 included 194 patients (95 males and 99 females) aged 15 to 55 years (median age 28 years) with Ph-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL). There was early pre-B-cell ALL in 54 patients, common ALL in 101, pre-B ALL in 39, initial leukocytosis in $9.4 \cdot 10^9$/l (0.4-899.0), lactate dehydrogenase in 901 IU (31-13 059), an initial central nervous system lesion in 17 (8.7%), mediastinal injury in 3 (1.5%), and splenomegaly in 111 (57.2%). The results of standard cytogenetic analysis are known in 113 (60.4%) patients. Normal karyotypes were detected in 49 (54.5%) out of the patients; t(4;11) in 9 (5.4%), t(1;19) in 2 (1.2%), and other karyotypic abnormalities in 53 (46.9%). Thirteen (7.8%) patients underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first complete remission (CR); their proportion did not differ in the federal and regional centers.

Results. The frequency of CR achievement was the same in the federal and regional centers and generally amounted to 87.5%. Early (8.8%) and CR (9.6%) mortality rates remained high despite the low aggressiveness of cytotoxic action, necessitating the improvement of auxiliary treatment. The five-year overall survival (OS) rates vary considerably in the federal and regional centers (72.6 and 43.8%), the relapse-free survival (RFS) (70.2 and 53.4%) and recurrence risk (23.1 and 36.5%) are comparable. This suggests that the non-intensive, but continuous exposure principle built in the ALL-2009 protocol makes it possible to reproduce the envisaged treatment program and to achieve satisfactory results.

Conclusion. The ALL-2009 protocol allows both the federal and regional centers to obtain the long-term results comparable with those of current foreign studies: OS (54.2%), RFS (56.5%); and relapse risk (35.4%). Multivariate analysis has identified age (over 30 years), initial leukocytosis ($30 \cdot 10^9$/l and more) and t(4;11) among the main clinical prognostic factors. Gene mutation detection evaluated in a small number of patients (8/36) is not a poor prognostic sign. There is a need for further investigations with centralized evaluation of the mutation status of leukemic cells and the clearance of minimal residual disease.

Keywords: acute Ph-negative B-cell lymphoblastic leukemia; risk factors; cytogenetic abnormalities.

БРВ — безрецидивная выживаемость
ВРР — вероятность развития рецидивов
КМ — костный мозг
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
МРБ — минимальная резидуальная болезнь
ОВ — общая выживаемость
ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз
ПР — полная ремиссия
РЦ — региональный центр
ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ФР — фактор риска
ФЦ — федеральный центр

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у взрослых — редкое заболевание. В Российской Федерации за 2014 г. зарегистрировано лишь 942 больных в возрасте старше 15 лет, при этом число заболевших детей в возрасте от 0 до 15 лет сопоставимо — 789 [1]. При своей редкости это заболевание относится к одним из наиболее курабельных среди острых лейкозов. Так, по результатам Российского многоцентрового исследования ОЛЛ-2009, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) всех больных ОЛЛ, включенных в исследование, составила 59%, безрецидивная выживаемость (БРВ) — 65%. Эти показатели различаются у больных с В-лимфобластными ОЛЛ и Т-лимфобластными ОЛЛ: ОВ 53,3 и 67,5% (p=0,1), БРВ 56 и 79% (p=0,005) соответственно. Долгосрочные результаты лечения Т-лимфобластных лейкозов значительно лучше, чем В-клеточных, при этом для Т-ОЛЛ не выделено ни одного из общепринятых факторов риска — ФР (возраст, иммунологический вариант Т-ОЛЛ, достижение полной ремиссии после первой фазы индукционной терапии, активность лактатдегидрогеназы — ЛДГ, наличие хромосомных аномалий, лейкоцитоз выше $100 \cdot 10^9$/л). Для острых В-лимфобластных лейкозов в многофакторном анализе многие из общепринятых ФР (возраст старше 30 лет, лейкоцитоз $30 \cdot 10^9$/л и более, активность ЛДГ более 750 МЕ, обнаружение t(4;11)) оказались прогностически значимыми в плане влияния на ОВ, БРВ и вероятность развития рецидивов (ВРР) [2]. Следует отметить, что многие выводы российского исследования, основанного на неинтенсивном, но постоянном химиотерапевтическом воздействии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) для Т-ОЛЛ в качестве этапа поздней консолидации и малым числом аллогенных ТГСК, не вполне соответствуют таковым международных исследований. Мы полагаем, что основной причиной этого являются иные принципы, заложенные в программы терапии, поскольку современные успехи в лечении взрослых больных ОЛЛ зарубежные исследователи ассоциируют, наоборот, с увеличением агрессивности протоколов по принципу педиатрических и высокой долей аллогенных ТГСК (до 50% всех больных).

Целью настоящей публикации являются анализ результатов лечения острых В-лимфобластных лейкозов у взрослых больных, включенных в Российское многоцентровое исследование ОЛЛ-2009, и оценка воспроизводимости протокола в региональных гематологических центрах.

Контактная информация:
Паровичникова Елена Николаевна — зав. научно-клиническим отд. химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ, ГНЦ МЗ России; e-mail: elenap@blood.ru

Материалы и методы

С 1 апреля 2009 г. по декабрь 2016 г. в исследование включили 329 больных Ph-негативным ОЛЛ в возрасте от 15 до 55 лет (медиана 28 лет). Среди них было 147 женщин и 182 мужчины. Исследование ОЛЛ-2009 зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT01193933.

Иммунофенотипирование выполнено 323 больным. У 6 больных фенотип неизвестен. У 4 (1,2%) больных установлен бифенотипический вариант заболевания, у 125 (38,7%) — Т-клеточный вариант ОЛЛ. В-клеточный вариант ОЛЛ диагностирован у 194 (59,1%) больных, из них у 54 — ранний пре-В-ОЛЛ, у 101 common-пре-В-ОЛЛ, у 39 пре-В-ОЛЛ. Медиана возраста больных В-клеточным ОЛЛ составила 27 лет (15—54); мужчин — 95, женщин — 99; инициальный лейкоцитоз — 9,4 (0,4—899,0) $\cdot 10^9$/л, ЛДГ — 901 (31—13 059) МЕ, исходное поражение ЦНС зарегистрировано у 17 (8,7%) больных, поражение средостения — у 3 (1,5%), спленомегалия — у 111 (57,2%).

Цитогенетическое исследование выполнено 143 больным В-ОЛЛ, из которых у 11 не получены митозы, у 19 не приведено заключение о кариотипе, т.е. результаты стандартного цитогенетического анализа известны у 113 (60,4%) больных. Нормальный кариотип опухолевых клеток определен у 49 (54,5%) из них. Транслокация t(4;11) выявлялась у 9 (5,4%) больных с В-ОЛЛ, t(1;19) — у 2 (1,2%). Другие аномалии кариотипа обнаружены у 53 (46,9%) больных В-клеточным ОЛЛ.

У 36 больных выполнен молекулярный анализ внутригенных делеций *IKZF1* методом мультиплексной флюоресцентной полимеразной цепной реакции, специфичной к «горячим точкам» внутригенных делеций. ДНК выделена из лейкемических клеток замороженных образцов костного мозга (КМ).

Аутологичная ТГСК выполнена одному больному с В-лимфобластной лимфомой, и ему продолжают поддерживающую терапию. Аллогенная ТГСК выполнена лишь 13 (7,5%) из 174 больных, переживших индукционную фазу.

Эффективность лечения и долгосрочные результаты проанализированы в феврале 2017 г. у 194 больных В-клеточным ОЛЛ, у кого в базе данных имелась информация о ключевых исходах (достижение полной ремиссии, смерть, рецидив, отказ от лечения), а также зафиксированы основные этапы протокола (переход на программы лечения резистентных форм ОЛЛ, выполнение трансплантации аллогенного или аутологичного КМ). Эффективность лечения оценивали по частоте достижения полных ремиссий (ПР), ранней летальности (смерть в период двух индукционных этапов); частоте рефрактерных форм (недостижение ПР после двух фаз индукции) и смертей в ремиссии. Смерть, зарегистрированная во время второй фазы индукции, у больных в ПР после первой фазы считали смертью в консолидации.

При анализе долгосрочных результатов оценивали ОВ и БРВ для всех больных, включенных в исследование, и которым начата химиотерапия. Больных, зарегистрированных в исследовании, но у которых не отмечены ключевые исходы, в анализ эффективности не включали (n=1). При расчете ОВ время жизни отсчитывали от первого дня терапии до даты смерти от любых причин; использовали данные всех больных, включенных в исследование. БРВ оценивали только для больных, у которых получена ПР, и длительность до исхода рассчитывали от даты достижения ремиссии до даты рецидива или смерти от любых причин. Точкой цензурирования считали дату последнего контакта с больным. Больные, отказавшиеся от лечения (n=9), цензурированы на момент отказа. Больные, которым выполнена трансплантация аллогенного или аутологичного КМ, входили в общий анализ, и их не цензурировали на момент выполнения процедуры. При оценке вероятности развития рецидива смерть в ПР считали цензурированием.

В анализ факторов, влияющих на ОВ/БРВ и ВРР при применении протокола ОЛЛ-2009, включены все общепринятые факторы неблагоприятного прогноза для больных В-ОЛЛ: возраст 30 лет и старше, лейкоцитоз $30 \cdot 10^9$/л и более, фенотип В-I, повышение активности ЛДГ более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы, наличие транслокации t(4;11), позднее достижение ПР (после второй фазы), объединенный параметр — группа высокого риска, наличие исходного поражения ЦНС [3]. Кроме того, в анализ включили следующие параметры: нормальный кариотип по сравнению с наличием любых аномалий, кроме t(4;11), лечения в федеральном по сравнению с лечением в региональном гематологическом центре.

Статистический анализ проводили с помощью пакета SAS 9.3. При сравнении оценок выживаемости в группах использован логранговый тест. Пороговый уровень статистической значимости выбран равным 0,05.

Медиана наблюдения за живыми больными В-ОЛЛ, включенными в исследование, составила 37 (0,2—99) мес.

Результаты и обсуждение

В течение всего времени выполнения исследования ОЛЛ-2009 активность многих центров по включению больных была крайне невысокой. В целом в исследование ОЛЛ-2009 больных В-лимфобластным ОЛЛ включены из 3 федеральных центров 85, из 26 региональных центров 108 пациентов. Такое неравномерное распределение по включению больных в исследование, несомненно, может отражаться на показателях общей эффективности лечения, поскольку, свидетельствует об отборе больных для включения в протокол в региональных центрах. При сопоставлении исходных демографических и клинико-лабораторных параметров больных из федеральных и региональных центров можно отметить, что единственным статистически значимым отличием среди сравниваемых показателей (пол, возраст, исходный лейкоцитоз, бластоз в КМ и периферической крови, число тромбоцитов, активность ЛДГ, уровень креатинина, альбумина, протромбина) оказался возраст. Больные в федеральных центрах были моложе, чем в региональных: 26 и 29 лет соответственно (p=0,048).

Результаты индукционной терапии в зависимости от того, где осуществляли лечение, отражены в **табл. 1**. Представленные данные свидетельствуют, что процент достижения ПР достаточно высокий и не различается в федеральных или региональных центрах. Показатель ранней летальности в региональных гематологических центрах несколько выше, однако различия статистически незначимы (p=0,2). Это важное наблюдение, так как оно может свидетельствовать о хорошей воспроизводимости протокола лечения на индукционном этапе в региональных центрах. Следует отметить, что показатель ранней летальности, т.е. в период индукционной терапии, достаточно высок как в федеральных (5,9%), так и в региональных центрах (11,2%). В современных зарубежных многоцентровых исследованиях по лечению больных ОЛЛ моложе 55 лет этот показатель составляет менее 5%. В немецком исследовании ранняя летальность составила 4% [4], в англоамериканском MRC/ECOG E2993 — 4,7% [5], во французском GRAAL-2003 — 4,9% [6]. В педиатрических протоколах летальность в период индукционного лечения в возрасте от 1 года до 17 лет колеблется от 0,8 до 2% [7].

При сопоставлении исходов после ремиссий в группах также не выявлено статистически значимых отличий. Доля больных, умирающих в период консолидации и поддерживающего лечения, статистически не отличалась. Исходы после ремиссий в двух анализируемых группах отражены в **табл. 2**.

При оценке общей летальности в период индукции и лечения после ремиссий определяется бо́льшее число

Таблица 1. **Эффективность индукционного этапа лечения у больных в разных гематологических центрах**

Показатель	Больные В-клеточным ОЛЛ		
	федеральные центры (n=85)	региональные центры (n=108)	итого (n=193)
Полная ремиссия	89,3% (76)	86% (93)	87,6% (169)
после предфазы	14,5% (11)	7,5% (7)	10% (18)
после 1-й фазы индукции	73,6% (56)	77,4% (72)	76% (128)
после 2-й фазы индукции	11,8% (9)	15,1% (14)	14% (23)
Резистентность	4,8% (4)	2,8% (3)	3,6% (7)
Смерть в индукции	5,9% (5)	11,2% (12)	8,8% (17)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: в скобках указано абсолютное число больных.

Таблица 2. **Исходы после ремиссий у больных в разных гематологических центрах**

Исход	Больные ОЛЛ в первой ПР		
	федеральные центры (n=76)	региональные центры (n=93)	все (n=169)
Смерть в ПР	6,7% (5)	12% (11)	9,6% (16)
Рецидив	20% (15)	30,4% (28)	25,7% (43)
ТГСК в первой ПР			7,5% (14)
аллогенная	12% (9)	4,3% (4)	7,8% (13)
аутологичная	1,3% (1)	—	0,6% (1)

больных в ПР, умерших в региональных центрах по сравнению с федеральными: 21,5 и 11,9% соответственно (p=0,08). В то же время при сопоставлении всех неудач лечения (смерть и рецидивы) в 2 группах, различия становятся статистически значимыми: 47,7 и 29,8% соответственно (p=0,01). Значительное число неудач лечения после ремиссий в региональных центрах в большей степени свидетельствует о недостатках сопроводительной терапии, поскольку частота рецидивов в центрах (30,4 и 20%) статистически значимо не различается.

При оценке параметров, приведенных в **табл. 2**, следует обратить внимание и на то, что доля больных, которым выполнена трансплантация аллогенных стволовых гемопоэтических клеток, очень невелика, и в федеральных центрах лишь незначительно больше, чем в региональных (p=0,1). Можно констатировать, что в исследовании, действительно, соблюден принцип «малого числа аллогенных ТГСК». Следует также отметить, что одна аутологичная ТГСК, выполненная в федеральном центре, была осуществлена больному с В-лимфобластной лимфомой без поражения КМ. Режим кондиционирования был немиелоаблативный, по схеме BEAM, и в дальнейшем больному проводится поддерживающая терапия по протоколу.

Семилетняя ОВ всех больных В-лимфобластными Ph-негативными лейкозами при применении протокола ОЛЛ-2009 составила 54,2%, БРВ — 56,5%, ВРР — 35,4%. Из 169 больных в ПР аллогенная ТГСК выполнена 13 (7,8%). Еще раз следует подчеркнуть, что эти результаты получены при использовании неинтенсивного, но непрерывного цитостатического воздействия, и фактически ничем не отличаются от таковых в публикациях зарубежных авторов. Так, в англоамериканском исследовании MRC UKALLXII/ECOG E2993, в котором включенные больные сопоставимы по возрасту с когортой протокола ОЛЛ-2009, ОВ составила 43%, при том что доля выполненных аллогенных ТГСК достигала 35% (362 из 1031) [8]. Всем больным в этом исследовании перед ТГСК предусмотрены 3 блока терапии высокодозным метотрексатом. Во французском исследовании GRAALL-2003, в котором запланировано очень высокоинтенсивное воздействие (6 блоков консолидации), четырехлетняя ОВ больных В-лимфобластными ОЛЛ составила 52%, БРВ — 57%. Доля реализованных аллогенных ТГСК в этом исследовании была также высокой — 71 (35%) из 210 в первой ПР [6].

В исследовании из Нидерландов ОВ и БРВ оценивалась у больных, имевших (n=96) или не имевших (n=161) совместимых по HLA доноров. В протоколе HO18/HO37 также предусмотрены 3 блока высокодозной консолидации, а реализовали аллогенную ТГСК у 95% больных, для которых найдены доноры. ОВ между сравниваемыми группами не различалась (p=0,08), при этом получены статистически значимые различия по БРВ — 60% (есть донор) и 42% (нет донора) (p=0,01) [9].

В немецком исследовании GMALL, в протокол которого также введены высокодозные этапы химиотерапии и аллогенная ТГСК всем больным из группы высокого риска (реализация аллогенной ТГСК составила 76%), пятилетняя ОВ составила 42% для больных с определяющейся минимальной резидуальной болезнью (МРБ) на 16-й неделе в сравнении с 80% для больных без МРБ; БРВ — 25% по сравнению с 67% соответственно [10]. Если больным с персистенцией МРБ после консолидации не выполняли аллогенную ТГСК, то их пятилетняя БРВ была в 2 раза ниже: 10% по сравнению с 25%. Это исследование — одно из первых, которое подчеркнуло самую существенную роль оценки МРБ для формирования групп риска и определению показаний к выполнению аллогенных ТГСК.

Все современные протоколы лечения ОЛЛ как у взрослых больных, так и у детей основаны на оценке молекулярных характеристик лейкемического процесса и показателях МРБ на определенных сроках от начала лечения. Программа лечения, особенно необходимость выполнения аллогенной ТГСК, определяется именно в зависимости от этих показателей [11].

Роль аллогенной ТГСК у больных Ph-негативным ОЛЛ, особенно у больных в возрасте старше 40 лет, в настоящее время пересматривается. Все больше работ свидетельствуют, что необходимо искать новые показания, поскольку аллогенная ТГСК не привносит дополнительных преимуществ в выживаемость больным указанного возраста. Так, метаанализ 13 исследований, включивший 2962 больных, продемонстрировал, что аллогенная ТГСК у больных ОЛЛ в возрасте старше 35 лет не улучшает ОВ и БРВ больных (отношение шансов 1,01 при 95% доверительном интервале от 0,85 до 1,19; p=0,9) [12].

Кроме того, американские исследователи показали, что несмотря на то что аллогенная ТГСК значительно

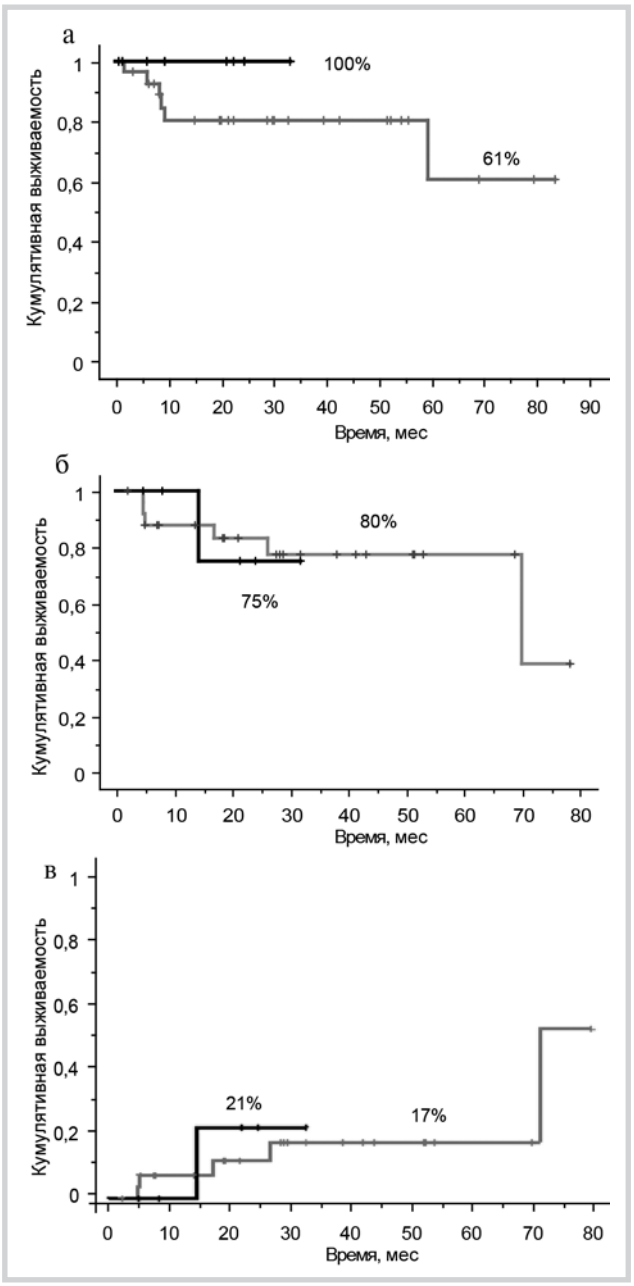


Рис. 1. **Трехлетняя ОВ (а), БРВ (б) и ВРР (в) у больных в зависимости от обнаружения мутаций гена *IKZF1*.**

Черная линия — есть мутации, серая — нет.

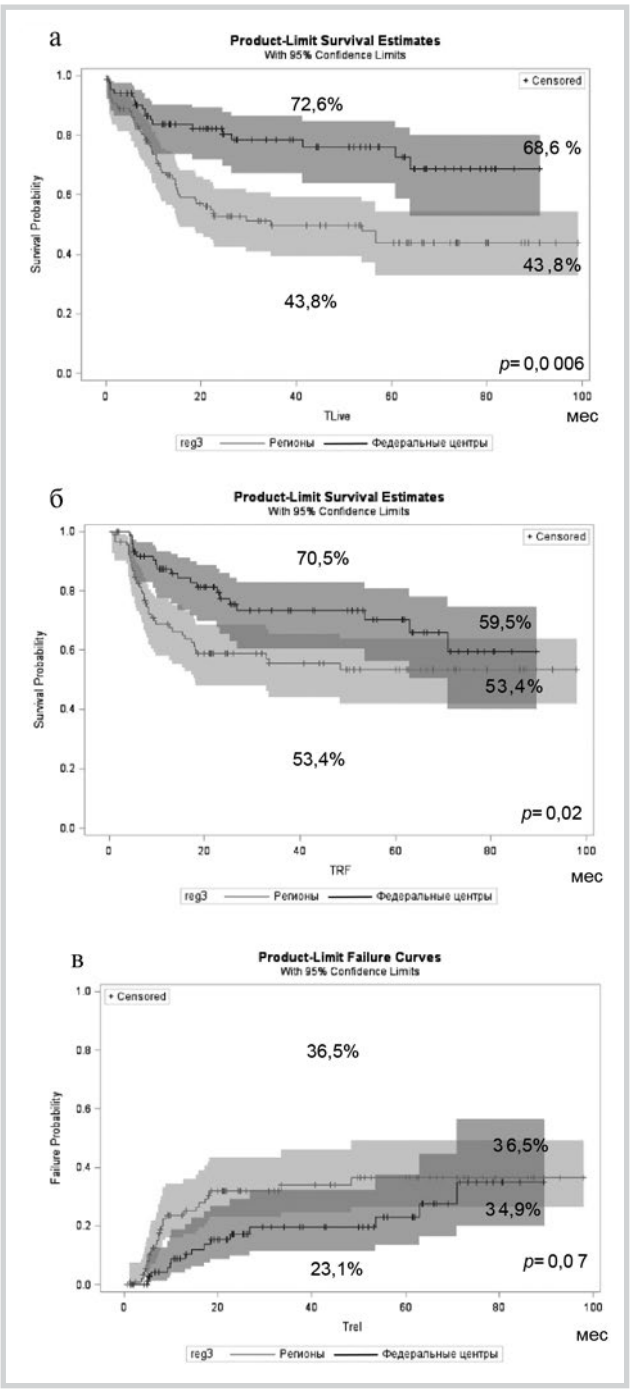


Рис. 2. **Пятилетняя ОВ (а), БРВ (б) и ВРР (в) у больных в зависимости от центра, в котором осуществляли лечение.**

уменьшает вероятность развития рецидива (9 и 28%; p=0,014), токсичность и сопряженная с ней высокая летальность нивелируют этот эффект. Вследствие этого и трехлетняя ОВ и БРВ больных в возрасте старше 40 лет при применении химиотерапии по сравнению с аллогенной ТГСК не различались: соответственно 46 и 40% (p=0,35), 31 и 40% (p=0,98) [13].

Во французском исследовании GRAALL-2003/2005 аллогенная ТГСК была запланирована всем 522 больным, у которых был хотя бы один из общеизвестных ФР [14]. Аллогенная ТГСК выполнена 284 (54%) больным, из которых 183 были с В-лимфобластным ОЛЛ. В исследовании не получено различий по трехлетней ОВ и БРВ у больных, которым выполнена или не выполнена аллогенная ТГСК (64,7 и 69,5%). Однако статистически значимо увеличилась летальность, связанная с аллогенной ТГСК, у больных в возрасте старше 45 лет (25,8% по сравнению с 12,9%) и у тех, кому выполняли 6, а не 3 курса консолидации (19,9% по сравнению с 11%) перед трансплантацией (отношение риска 1,9 и 2,0; p=0,013 и 0,004 соответственно). Аллогенная ТГСК была более эффективной у больных с поздним достижением ПР, инициальным лейкоцитозом более $30 \cdot 10^9$/л и t(4;11). В целом авторы исследова-

Таблица 3. **Пятилетняя ОВ, БРВ и ВРР в зависимости от ФР, определенных в многофакторном анализе**

Показатель	Возраст		Лейкоциты		Цитогенетические маркеры			Где проводили лечение	
	<30 лет	>30 лет	$<30\cdot10^9$/л	$>30\cdot10^9$/л	НК	АК	t(4;11)	ФЦ	РЦ
ОВ, %	63,6	42	57,8*	53,3*	72,5*	50,3*	0*	72,6	43,8
			p=0,1			p=0,1			
БРВ, %	63,4	46,2	62	49,2	67,5*	50,2*	22*	70,2	53,4
						p=0,07			
ВРР, %	27,7	47	27,5	43,3	25,3	40	78	23,1	36,5

Примечание. Все сравниваемые параметры статистически значимо различаются $p<0,05$, кроме отмеченных *; НК — нормальный кариотип; АК — аномальный кариотип без t(4;11); ФЦ — федеральные центры; РЦ — региональные центры.

ния пришли к заключению, что стандартные группы риска должны пересматриваться, и для В-лимфобластных ОЛЛ ключевыми факторами, определяющими показания к аллогенной ТГСК, стали наличие МРБ на 6-й неделе терапии ($>10^{-3}$) и обнаружение мутаций гена *IKZF1*.

К сожалению, в нашем исследовании определение мутационного статуса и централизованный мониторинг МРБ осуществлялись не у всех больных. Анализ мутационного статуса гена *IKZF1* выполнен лишь у 36 больных В-лимфобластным Ph-негативным ОЛЛ, включенных в исследование ОЛЛ-2009 в ГНЦ с 2009 по 2016 г. Уже в течение 10 лет известно, что обнаружение мутаций этого гена ассоциировано с высокой частотой развития рецидивов (отношение риска 2,4; p=0,0021) [15]. Частота рецидивов при наличии мутаций составляла к третьему году 34% по сравнению с 13% без мутаций. [16]. В нашем исследовании мутации гена *IKZF1* выявлены у 8 (22%) больных, и при анализе долгосрочных результатов лечения в зависимости от обнаружения мутаций гена *IKZF1* существенных различий по трехлетней ОВ, БРВ больных и ВРР не получено **(рис. 1)**. Безусловно, группы больных невелики, чтобы делать однозначные заключения, тем не менее нельзя исключить, что при ином принципе цитостатического воздействия, предусмотренного в протоколе ОЛЛ-2009, значение выявления мутации гена *IKZF1* теряется.

Таким образом, многофакторный анализ в нашем исследовании выполняли только с включением общеизвестных ФР, а также с учетом наличия любых аномалий по сравнению с нормальным кариотипом. В результате этого анализа отобраны 3 параметра, которые оказывались прогностически значимыми практически во всех других многоцентровых исследованиях, — возраст (старше и моложе 30 лет), инициальный лейкоцитоз (более или менее $30\cdot10^9$/л) и t(4;11). Неожиданным оказалось отсутствие такого фактора, как позднее достижение ПР (более чем на 35-й день лечения), который в немецком и французском исследованиях является очень значимым. Тем не менее в англоамериканском исследовании MRC-ECOG, также не получено различий по долгосрочной эффективности у больных, у которых полная ремиссия получена не после первой, а после второй фазы индукции [17]. Пятилетняя выживаемость больных с Ph-негативным В-лимфобластным ОЛЛ в зависимости от наличия этих факторов отражена в **табл. 3**.

Поскольку одной из основных задач данного исследования являлась воспроизводимость программы лечения по протоколу ОЛЛ-2009 в региональных центрах, в многофакторный анализ также включили такой фактор, как «центр, в котором проводили лечение». Оказалось, что выживаемость статистически значимо ассоциирована с этим фактором. На **рис. 2** представлены кривые выживаемости и ВРР у больных в зависимости от центра, в котором осуществляли лечение.

Анализируя региональные различия эффективности протокола, следует иметь в виду, что популяция больных в центрах различается. Так, как уже отмечалось, больные в региональных центрах старше (медиана возраста 26 лет для федеральных и 29 лет для региональных центров), а возраст является одним из самых ключевых факторов прогноза. Кроме того, к сожалению, имеет значение и качество сопроводительного лечения, поскольку риск смерти в ПР у больных в федеральных и региональных центрах существенно различается.

Несмотря на объективные различия по выживаемости больных в центрах, пятилетняя БРВ больных В-лимфобластным ОЛЛ в региональных центрах составляет 53,4%. Эти результаты надо признать очень оптимистичными, так как протокол, как неоднократно подчеркивалось, неагрессивный и с малым числом аллогенных ТГСК. Это позволяет предположить, что один из основных принципов, который заложен в основу протокола, — воспроизводимость программы лечения в региональных центрах с адекватной эффективностью оказался действенным.

Заключение

Протокол ОЛЛ-2009 позволяет как в федеральных, так и региональных центрах получать сопоставимые с современными зарубежными исследованиями долгосрочные результаты: пятилетняя ОВ составляет 54,2%, БРВ — 56,5%, ВРР — 35,4%. Среди основных клинических факторов неблагоприятного прогноза с помощью многофакторного анализа выделены возраст (старше 30 лет), инициальный лейкоцитоз ($30\cdot10^9$/л и более) и t(4;11). Не подтверждено в качестве неблагоприятного прогностического фактора наличие мутации гена *IKZF1*, возможно, ввиду небольшого количества наблюдений (обнаружено у 8 из 36 больных). Необходимо проведение дальнейших исследований с централизованной оценкой мутационного статуса лейкемических клеток и динамики МРБ. В январе 2017 г. началось новое Российское многоцентровое исследование ОЛЛ-2016 с участием 14 гематологических цен-

тров, в котором предусмотрены и централизованное цитогенетическое исследование (FISH на перестройки BCR/ABL и гена *MLL*), и централизованный мониторинг МРБ (на +70, +133, +190-й дни лечения), и оценка молекулярного статуса (сбор и хранение биологического материала у всех больных).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Т.В. М.; 2016:34,119-120. ISBN 978-5-85502-219-3
2. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Клясова Г.А., Кузьмина Л.А., Ахмерзаева З.Х., Гаврилина О.А., Басхаева Г.А., Лукьянова И.А., Кравченко С.К., Грибанова Е.О., Бондаренко С.Н., Баранова О.Ю., Капорская Т.С., Рыльцова Т.В., Зотина Т.П., Зинина Е.Е., Самойлова О.С., Елуферьева А.С., Гаврилова Л.В., Константинова Т.С., Лапин В.А., Приступа А.С., Капланов К.Д., Обухова Т.Н., Гальцева И.В., Русинов М.А., Куликов С.М., Савченко В.Г. Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска на протоколе ОЛЛ-2009. *Терапевтический архив*. 2016;88(7):15-24.
3. Recommendations of the European working group for adult ALL. Editor in chief Goekbuget N. UNI-MED Verlag AG, Kurfurstenallee 130, D-28211 Bremen, German.
4. Nicola Gökbuget, Joachim Beck, Kalina Brandt, Monika Brüggemann, Thomas Burmeister, MD, Helmut Diedrich, Christoph Faul, Andreas Hüttmann, Mustafa Kondakci, Doris M Kraemer, MD, Oliver G Ottmann, Stefan Schwartz, Hubert Serve, Michael Starck, Matthias Stelljes, Reingard Stuhlmann, Andreas Viardot, Ralph M. Waesch, Knut Wendelin, Dietrich Beelen, Renate Arnold and Dieter Hoelzer Significant Improvement Of Outcome In Adolescents and Young adults (AYAs) Aged 15-35 Years With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) With a Pediatric Derived Adult ALL Protocol; Results Of 1529 AYAs In 2 Consecutive Trials Of The German Multicenter Study Group For Adult ALL (GMALL). *Blood*. 2013;122(21):839-839.
5. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005;106(12):3760-3767. https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1623
6. Franc¸oise Huguet, Thibaut Leguay, Emmanuel Raffoux, Xavier Thomas, Kheira Beldjord, Eric Delabesse, Patrice Chevallier, Agnes Buzyn, Andre´ Delannoy, Yves Chalandon, Jean-Paul Vernant, Marina Lafage-Pochitaloff, Agne`s Chassevent, Ve´ronique Lhe´ritier, Elizabeth Macintyre, Marie-Christine B´en´e, Norbert Ifrah, and Herv´e Dombret. Pediatric-Inspired Therapy in Adults With Philadelphia Chromosome—Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRAALL-2003 Study. *J Clin Oncol*. 2009;27:911-918. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.6916
7. Anja Möricke, Martin Zimmermann, Maria Grazia Valsecchi, Martin Stanulla, Andrea Biondi, Georg Mann, Franco Locatelli, Giovanni Cazzaniga, Felix Niggli, Maurizio Aricò, Claus R. Bartram, Andishe Attarbaschi, Daniela Silvestri, Rita Beier, Giuseppe Basso, Richard Ratei, Andreas E. Kulozik, Luca Lo Nigro, Bernhard Kremens, Jeanette Greiner,Rosanna Parasole, Jochen Harbott, Roberta Caruso, Arend von Stackelberg, Elena Barisone, Claudia Rössig, Valentino Conter, and Martin Schrappe Dexamethasone vs. prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. Blood First Edition Paper, prepublished online February 17, 2016. https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-670729
8. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Martin S. Tallman, Georgina Buck, Adele K. Fielding,Alan K. Burnett, Raj Chopra, Peter H. Wiernik, Letizia Foroni, Elisabeth Paietta, Mark R. Litzow, David I. Marks,Jill Durrant, Andrew McMillan, Ian M. Franklin, Selina Luger, Niculae Ciobanu, and Jacob M. Rowe. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008;111(4):1827-1833. http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-10-116582
9. Jan J Cornelissen, Bronno van der Holt,Gregor E G Verhoef, Mars B van 't Veer, Marinus H J van Oers, Harry C Schouten, Gert Ossenkoppele, Pieter Sonneveld, Johan Maertens, Marinus van Marwijk Kooy, Martijn R Schaafsma, Pierre W Wijermans, Douwe H Biesma, Shulamit Wittebol, Paul J Voogt, Joke W Baars, Pierre Zache´e, Leo F Verdonck, Bob Lo¨wenberg, and Adriaan W. Dekker, on behalf of the Dutch-Belgian HOVON Cooperative Group. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood*. 2009;113:1375-1382. https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-168625
10. Nicola Go¨kbuget, Michael Kneba, Thorsten Raff, Heiko Trautmann, Claus-Rainer Bartram, Renate Arnold, Rainer Fietkau, Mathias Freund, Arnold Ganser, Wolf-Dieter Ludwig, Georg Maschmeyer,Harald Rieder, Stefan Schwartz, Hubert Serve, Eckhard Thiel, Monika Brüggemann and Dieter Hoelzer Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 2012;120:1868-1876. https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-377713
11. Kheira Beldjord, Sylvie Chevret, Vahid Asnafi, et al Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123:3739-3749. http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-01-547695
12. Gupta V, Richards S, Rowe J; Acute Leukemia Stem Cell Transplantation Trialists' Collaborative Group. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. *Blood*. 2013;121(2):339-350. https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-445098
13. Ofir Wolach, Kristen E Stevenson, Martha Wadleigh, Daniel J DeAngelo, David P Steensma, Karen K Ballen, Robert J Soiffer, Joseph H Antin, Donna S Neuberg, Vincent T. Ho, and Richard M. Stone Allogeneic transplantation is not superior to chemotherapy in most patients over 40 years of age with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission. *American Journal of Hematology*. 2016. https://doi.org/10.1002/ajh.24410
14. Nathalie Dhedin, Anne Huynh, Sÿbastien Maury, Reza Tabrizi, Kheira Beldjord, Vahid Asnafi, Xavier Thomas, Patrice Chevalli-

er, Stйphanie Nguyen, Valйrie Coiteux, Jean-Henri Bourhis, Yosr Hichri, Martine Escoffre-Barbe, Oumedaly Reman, Carlos Graux, Yves Chalandon, Didier Blaise, Urs Schanz, Veronique Lheritier, Jean-Yves Cahn, Hervй Dombret, Norbert Ifrah. Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Ph-NegativeAcute Lymphoblastic Leukemia. Blood First Edition Paper, prepublished online January 13, 2015. https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-599894

15. Mullighan CG, Su X, Zhang J, Radtke I, Phillips LA, Miller CB, Ma J, Liu W, Cheng C, Schulman BA, Harvey RC, Chen IM, Clifford RJ, Carroll WL, Reaman G, Bowman WP, Devidas M, Gerhard DS, Yang W, Relling MV, Shurtleff SA, Campana D, Borowitz MJ, Pui CH, Smith M, Hunger SP, Willman CL, Downing JR; Children's Oncology Group. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2009;360(5):470-480. https://doi.org/10.1056/NEJ Moa0808253

16. Arian van der Veer, Esm´e Waanders, Rob Pieters, Marieke E Willemse, Simon V Van Reijmersdal, Lisa J Russell, Christine J Harrison, William E Evans, Vincent H J van der Velden, Peter M Hoogerbrugge, Frank Van Leeuwen, Gabriele Escherich, Martin A Horstmann, Leila Mohammadi Khankahdani, Dimitris Rizopoulos,Hester A De Groot-Kruseman, Edwin Sonneveld, Roland P Kuiper, Monique L Den Boer. Independent prognostic value of BCR-ABL1-like signature and IKZF1 deletion, but not high CRLF2 expression, in children with B-cell precursor. *All Blood*. 2013;122(15):2622-2629. https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-462358

17. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005;106(12):3760-3767. https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1623

Поступила 20.03.17