

doi: 10.17116/terarkh201688715-24

© Коллектив авторов, 2016

Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска при использовании протокола ОЛЛ-2009

Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА¹, А.Н. СОКОЛОВ¹, В.В. ТРОИЦКАЯ¹, Г.А. КЛАСОВА¹, М.А. РУСИНОВ¹,
З.Х. АХМЕРЗАЕВА¹, КУЗЬМИНА Л.А., С.Н. БОНДАРЕНКО², О.Ю. БАРАНОВА³, Т.С. КАПОРСКАЯ⁴,
Е.Н. ЗОТИНА⁵, Е.Е. ЗИНИНА⁶, О.С. САМОЙЛОВА⁷, Л.В. ГАВРИЛОВА⁸, К.Д. КАПЛАНОВ⁹,
Т.С. КОНСТАНТИНОВА¹⁰, В.А. ЛАПИН¹¹, С.К. КРАВЧЕНКО¹, Е.О. ГРИБАНОВА¹, ЗВОНКОВ Е.Е.,
ГАВРИЛИНА О.А., БАСХАЕВА Г.А., ГАЛСТЯН Г.М., Т.Н. ОБУХОВА¹, И.В. ГАЛЬЦЕВА¹, С.М. КУЛИКОВ¹,
В.Г. САВЧЕНКО¹

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ²НИИ детской гематологии и трансплантологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия; ⁴ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница», Иркутск, Россия; ⁵ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА, Киров, Россия; ⁶БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия; ⁷ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Н. Новгород, Россия; ⁸ГБУЗ Республике Мордовия «Мордовская республиканская клиническая больница», Саранск, Россия; ⁹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер №1», Волгоград, Россия; ¹⁰Областная клиническая больница №1, Екатеринбург, Россия; ¹¹ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», Ярославль, Россия

Резюме

Цель исследования — проанализировать общеизвестные факторы риска — ФР (возраст, иммунофенотип, исходный лейкоцитоз, повышенная активность лактатдегидрогеназы — ЛДГ, время достижения полной ремиссии, группа риска, цитогенетические аномалии) у больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) при использовании протокола ОЛЛ-2009.

Материалы и методы. В протокол включили 298 больных Ph-негативным ОЛЛ в возрасте от 15 до 55 лет, медиана 28 лет, 137 женщин (среди них 13 беременных) и 161 мужчина. У 6 фенотип неизвестен. У 3 (1%) установлен бифенотипический вариант. У 182 (62,4%) пациентов определен В-клеточный (у 51 ранний пре-В ОЛЛ, у 92 common-ОЛЛ, у 39 пре-В ОЛЛ) и у 107 (36,6%) Т-клеточный вариант ОЛЛ (у 56 ранний Т-ОЛЛ, у 41 тимический Т-ОЛЛ, у 10 зрелый Т-ОЛЛ). К группе высокого риска на основании исходных клинико-лабораторных параметров (лейкоцитоз для В-ОЛЛ $30 \cdot 10^9/\text{л}$ и более, для Т-ОЛЛ $100 \cdot 10^9/\text{л}$ и более, фенотип В-I для В-ОЛЛ, фенотип Т-I—II—IV для Т-ОЛЛ, активность ЛДГ более чем в 2 раза выше нормы, наличие транслокации t(4;11)) отнесено большинство больных с В-ОЛЛ ($n=110$, 72,8%) и с Т-ОЛЛ ($n=76$, 76%). У 35 пациентов с Т-ОЛЛ осуществлена аутологичная трансплантация костного мозга (ТКМ). Аллогенная ТКМ (алло-ТКМ) выполнена лишь 18 (7%) из 258 больных, переживших индукционную фазу.

Результаты. Пятилетняя общая выживаемость для всех больных, включенных в исследование, составила 59%, безрецидивная — 65%, что достоверно отличается у больных с В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ: общая 53,3 и 67,5% ($p=0,1$), безрецидивная 56 и 79% ($p=0,005$) соответственно. Многофакторный анализ, выполненный с включением общеизвестных ФР, продемонстрировал, что для Т-ОЛЛ общеизвестные ФР не имели независимой прогностической значимости, а для В-ОЛЛ выделялся как значимый только возраст больного ($p=0,013$).

Заключение. Снижение химиотерапевтической нагрузки и малое число алло-ТКМ не влияли на общие положительные результаты лечения взрослых больных ОЛЛ, при соблюдении принципа непрерывности цитостатического воздействия и сохранении общей дозы цитостатической нагрузки. Результаты российского исследования ставят под сомнение необходимость использования у взрослых больных ОЛЛ очень интенсивных курсов консолидации и выполнения большого количества алло-ТКМ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, факторы риска, цитогенетические аномалии.

Acute Ph-negative lymphoblastic leukemias in adults: Risk factors in the use of the ALL-2009 protocol

Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА¹, А.Н. СОКОЛОВ¹, В.В. ТРОИЦКАЯ¹, Г.А. КЛАСОВА¹, М.А. РУСИНОВ¹,
З.Х. АХМЕРЗАЕВА¹, Л.А. КУЗЬМИНА¹, С.Н. БОНДАРЕНКО², О.Ю. БАРАНОВА³, Т.С. КАПОРСКАЯ⁴, Е.Н. ЗОТИНА⁵,
Е.Е. ЗИНИНА⁶, О.С. САМОЙЛОВА⁷, Л.В. ГАВРИЛОВА⁸, К.Д. КАПЛАНОВ⁹, Т.С. КОНСТАНТИНОВА¹⁰, В.А. ЛАПИН¹¹,
С.К. КРАВЧЕНКО¹, Е.О. ГРИБАНОВА¹, Е.Е. ЗВОНКОВ¹, О.А. ГАВРИЛИНА¹, Г.А. БАСХАЕВА¹,
Г.М. ГАЛСТЯН¹, Т.Н. ОБУХОВА¹, И.В. ГАЛТЦЕВА¹, С.М. КУЛИКОВ¹, В.Г. САВЧЕНКО¹

¹National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ³N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia; ⁴Order of the Badge of Honor Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia; ⁵Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Biomedical Agency of Russia, Kirov, Russia; ⁶Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia; ⁷N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; ⁸Mordovian Republican Clinical Hospital, Saransk, Russia; ⁹Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary One, Volgograd, Russia; ¹⁰Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia; ¹¹Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

Aim. To analyze well-known risk factors (RFs), such as age, immunophenotype, baseline leukocytosis, enhanced lactate dehydrogenase (LDH) activity, time to achieve complete remission, a risk group, and cytogenetic abnormalities) in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the use of the ALL-2009 protocol.

Subjects and methods. The protocol covered 298 patients (137 women (including 13 pregnant women) and 161 men) aged 15 to 55 years (median age 28 years) with Ph-negative ALL. The phenotype was unknown in 6 patients. Three (1%) were ascertained to have a biphenotypic variant. 182 (62.4%) patients were found to have B-cell ALL (early pre-B ALL ($n=51$); common ALL ($n=92$), and pre-B ALL ($n=39$); 107 (36.6%) patients had T-cell ALL (early T-ALL ($n=56$); thymic T-ALL ($n=41$), and mature T-ALL ($n=10$). According to the baseline clinical and laboratory parameters (leukocytosis of $30 \cdot 10^9/l$ and more for B-ALL; and that of $100 \cdot 10^9/l$ and more for T-ALL; phenotype B-I for B-ALL, phenotype T-I—II—IV for T-ALL; LDH activity was more than twice the normal values; the presence of translocation $t(4;11)$), the high-risk group included most patients with B-ALL ($n=110$ (72.8%)) and T-ALL ($n=76$ (76%)). Thirty-five patients with T-ALL underwent autologous bone marrow transplantation (BMT). Allogeneic BMT was performed in 18 (7%) of the 258 patients who had undergone an induction phase.

Results. Five-year overall survival for all the patients included in the investigation was 59%; relapse-free survival was 65%, which was significantly different in the patients with B-ALL and in those with T-ALL: the overall survival rates were 53.3 and 67.5% ($p=0.1$); the relapse-free survival was 56 and 79% ($p=0.005$), respectively. Multivariate analysis including the well-known RFs demonstrated that the latter for T-ALL were of no independent prognostic value and only the patient's age was identified for B-ALL ($p=0.013$).

Conclusion. A lower chemotherapeutic load and a small number of allogeneic BMTs did not affect total positive treatment results in adult patients with ALL, by complying with the principle achieving the continuity of cytostatic effects and by preserving the total cytostatic loading dose. The results of the Russian investigation casts some doubt on the necessity of using very intensive consolidation cycles and performing a large number of allogeneic BMTs in adult patients with ALL.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, risk factors, cytogenetic abnormalities.

алло-ТКМ — аллогенная трансплантация костного мозга
 ауто-ТКМ — аутогенная трансплантация костного мозга
 БРВ — безрецидивная выживаемость
 ВРР — вероятность развития рецидива
 ДИ — доверительный интервал
 КМ — костный мозг
 ЛДГ — лактатдегидрогеназа

МРБ — минимальная резидуальная болезнь
 ОВ — общая выживаемость
 ОЛЛ — острые лимфобластные лейкозы
 ОР — отношение риска
 ПР — полная ремиссия
 ФР — фактор риска

Положение о прогностических факторах при острых лейкозах возникло с появлением адекватной химиотерапии, так как только использование стандартных программ позволяет выделить больных с определенными клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими, молекулярно-генетическими характеристиками заболевания, у которых удается или не удается добиться эффекта. Детальное изучение причин неэффективности использования стандартных протоколов приводит к формированию групп риска и соответственно созданию новых дифференцированных подходов к лечению этих больных. Следует подчеркнуть, что наличие у пациента фактора неблагоприятного прогноза не может быть основанием для перехода к паллиативной терапии. Все факторы прогноза используют и исследуют только в контексте возможности такого изменения терапии, которое повысило бы ее эффективность.

В течение как минимум двух десятилетий для взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) так называемые факторы риска (ФР), ассоциированные с эффективностью лечения, остаются неизменными. Исключение составляют Ph-позитивные ОЛЛ и В-ОЛЛ со зрелым иммунофенотипом, которые выделены в совершенно отдельные группы, нуждающиеся в особом терапевтическом воздействии (тирозинкиназные ингибиторы и блоковая иммунохимиотерапия соответственно), и прогноз при которых вследствие этого изменился существенным образом. При Ph-негативных ОЛЛ, несмотря на интенсификацию терапии и выполнение значительного числа аллогенных трансплантаций костного мозга (алло-ТКМ), на разных протоколах разных исследовательских групп определенные клинико-лабораторные параметры продолжают определять прогноз заболевания, как и несколько десятков лет назад. Для Ph-негативных В-клеточных ОЛЛ ФР большинством исследователей

признаются более старший возраст (30 лет и старше), исходный лейкоцитоз ($30 \cdot 10^9/l$ и более), ранний фенотип (ранний пре-В или В1 по классификации EGIL), увеличение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 2 раза и более, позднее (более чем на 35-й день) достижение полной ремиссии (ПР), обнаружение $t(4;11)$. Для Т-клеточных ОЛЛ — ранние и зрелый иммунофенотипы (Т1/Т2 и Т4/Т5 по классификации EGIL), исходный лейкоцитоз ($100 \cdot 10^9/l$ и более), позднее достижение ПР [1]. Кроме того в последние 10 лет ключевым фактором прогноза для всех ОЛЛ стал показатель, оценивающий минимальную резидуальную популяцию опухолевых клеток: при ее обнаружении с чувствительностью метода 10—4 в течение 6 мес лечения прогноз определяется как неблагоприятный [1—3].

Совершенно очевидно, что выделение тех или иных факторов прогноза напрямую связано с выбором терапевтической тактики и необходимостью использовать в период первой ПР трансплантацию аллогенного костного мозга (алло-ТКМ). У взрослых больных ОЛЛ используется в основном два принципа химиотерапевтического воздействия: импульсное, высокодозное с последующей постоянной поддерживающей терапией (программа HyperCVAD MD Anderson Cancer Center) и более традиционное 8—9-недельная непрерывная индукция с последующими неоднократными высокодозными миелоаблативными курсами и в последующем поддерживающим лечением. И тот и другой подходы предусматривают большую долю больных, которым показано выполнение алло-ТКМ [2, 4, 5]. Российская исследовательская группа с

Контактная информация:

Паровичникова Елена Николаевна — руководитель отдела химиотерапии гемобластозов и депрессии кроветворения с трансплантацией костного мозга; 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4; e-mail: elenap@blood.ru

2009 г. применяет иные принципы лечения взрослых больных ОЛЛ. В отличие от всех исследовательских групп при использовании протокола ОЛЛ-2009 снижена химиотерапевтическая нагрузка и в его основу положен принцип, использованный в Российском педиатрическом исследовании МВ-2002, — принцип непрерывности лечения с изменением доз цитостатических препаратов. Снижение химиотерапевтической нагрузки («деэскалация») заключалось в уменьшении в период индукции ремиссии числа введений антрациклиновых антибиотиков с 4 до 3, числа введений циклофосфана с 2 до 1, числа цитарабиновых блоков с 4 до 2, а также в отсутствии в протоколе мультикомпонентных миелоаблативных курсов консолидации, сопровождающихся периодами длительной нейтропении. При применении протокола ОЛЛ-2009 важной является возможность ротации этапов лечения после достижения ПР, смещения времени введения цитостатических препаратов в зависимости от состояния больного при сохранении общего объема цитостатической нагрузки и главное непрерывности воздействия. Интервалы между курсами индукции/консолидации не предусмотрены. Кроме того, для Т-клеточных ОЛЛ внедрен этап поздней высокодозной консолидации — трансплантация аутологичного костного мозга (КМ) после немиелоаблативного режима кондиционирования ВЕАМ с последующей поддерживающей терапией по протоколу. Трансплантацию аллогенного КМ в первой ПР в основном предусматривали у больных с t(4;11), t(1;19).

Уже в первые годы работы по протоколу ОЛЛ-2009 стало очевидным, что описанный принцип лечения не только воспроизводим во всех гематологических центрах Российской Федерации, но и обладает высокой эффективностью по сравнению с предшествующими подходами.

Целью настоящей публикации является анализ традиционных ФР, выделяемых у взрослых больных ОЛЛ, при использовании протокола ОЛЛ-2009.

Материалы и методы

Исследование ОЛЛ-2009 зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT01193933. Его структура неоднократно была представлена в предшествующих публикациях [6, 7].

Со времени официального начала протокола ОЛЛ-2009 — с 1 апреля 2009 г. по декабрь 2015 г. в исследование включили 298 больных Ph-негативным ОЛЛ. Медиана возраста больных составила 28 лет (15—55 лет), среди них 137 женщин и 161 мужчина. Необходимо отметить, что в исследование включены и 13 беременных, поскольку беременность не являлась критерием исключения [8].

Иммунофенотипирование выполнено 292 больным, у 6 фенотип неизвестен. У 3 (1%) больных установлен бифенотипический вариант, у 182 (62,4%) определен В-клеточный (у 51 ранний пре-В ОЛЛ, у 92 common-ОЛЛ, у 39 пре-В ОЛЛ) и у 107 (36,6%) Т-клеточный вариант ОЛЛ (у 56 ранний Т-ОЛЛ, у 41 тимический Т-ОЛЛ, у 10 зрелый Т-ОЛЛ). Среди Т-клеточных у 14 больных диагностирована так называемая Т-клеточная лимфома из предшественников (количество бластных клеток в КМ менее 25%). Клинико-лабораторная характеристика больных в зависимости от иммунофенотипа представлена в **табл. 1**.

Цитогенетическое исследование выполнено у 180 больных, у 15 из которых не получены митозы, т.е. результаты стандартного цитогенетического анализа известны у 165 (60,4%) больных, у 90 (54,5%) из них определен нормальный кариотип опухолевых клеток. Транслокация t(4;11) выявлялась у 9 (5,4%) больных с В-ОЛЛ, t(1;19) — у 2 (1,2%). Различные аномалии кариотипа обнаружены у 64 (46,7%) больных: у 42 с В-ОЛЛ и у 22 с Т-ОЛЛ.

Распределение по группам риска Т- и В-ОЛЛ осуществлено лишь для 251 больного, поскольку у 38 (14,5%) пациентов группа риска в базе данных не указана. К группе высокого риска на основании исходных клинико-лабораторных параметров (лейкоцитоз для В-ОЛЛ $30 \cdot 10^9/\text{л}$ и более, для Т-ОЛЛ $100 \cdot 10^9/\text{л}$ и более, фенотип В-I для В-ОЛЛ, фенотип Т-I—II—IV для Т-ОЛЛ, активность ЛДГ более чем в 2 раза выше нормы, наличие транслокации t(4;11)) отнесено большинство больных с В-ОЛЛ ($n=110$ или 72,8%) и с Т-ОЛЛ ($n=76$ или 76%). Следует отметить, что независимо от исходной группы риска и позднего достижения ПР (после II фазы индукции) программа химиотерапии у всех больных была одинаковой. У 35 больных Т-ОЛЛ осуществлена аутологич-

Таблица 1. Исходные клинико-лабораторные характеристики больных, включенных в исследование ОЛЛ-2009, в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток

Показатель	В-ОЛЛ ($n=182$)	Т-ОЛЛ ($n=107$)
М/Ж	89/93	70/37
Возраст, годы	27 (15—54)	28 (15—54)
Иммунофенотип бластных клеток	VI = 51 (28) VII = 92 (50,5) VIII = 39 (21,5)	T I/II = 56 (52,3) T III = 41 (38,3) T IV = 10 (9,4)
Гемоглобин, г/л	84,0 (29—157)	115 (42—170)
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	9,30 (0,4—556)	22,1 (1,2—201)
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	50,0 (1,0—568)	67 (5—943)
Бластные клетки в КМ, %	87,6 (24—99,9)	76 (0,3—99)
Креатинин, ммоль/л	80,0 (49—430)	86 (55—336)
Альбумин, г/л	39 (25—48)	36 (23—49)
ЛДГ, МЕ	946,5 (129—13059)	1110 (131—11000)
Группа высокого риска	72,8% (110/151**)	76% (76/100**)
Нормальный кариотип	53,9% (62/115***)	56% (28/50***)
t (4;11)	7,8% (9/115)	—
Нейролейкемия, %	7,7	13,1
Число больных в федеральных учреждениях, %	36,8	44

Примечание. Данные представлены в виде медианы (разброс) или абсолютного числа больных (в процентах). * — показатели приводятся с включением данных о 9 больных, у которых иммунофенотип бластных клеток неизвестен или определен как бифенотипический; ** — группа риска отмечена не у всех больных; *** — кариотип исследован не у всех больных.

ная ТКМ (ауто-ТКМ). Алло-ТКМ выполнена лишь 18 (7%) из 258 больных, переживших индукционную фазу.

Эффективность лечения и долгосрочные результаты проанализированы в феврале 2016 г. у 284 больных, у которых в базе данных имелась информация о ключевых клинических исходах (достижение полной ремиссии, смерть, рецидив, отказ от лечения), а также зафиксированы основные этапы протокола (переход на программы лечения резистентных форм ОЛЛ, выполнение алло- или ауто-ТКМ). Эффективность лечения оценивали по частоте достижения ПР, ранней летальности (смерть в период двух индукционных этапов); частоте рефрактерных форм (отсутствие достижения ПР после двух фаз индукции) и смертей в ремиссии. Смерть, зарегистрированная во время II фазы индукции, у больных в ПР после I фазы считали смертью в консолидации.

При анализе долгосрочных результатов оценивали общую выживаемость (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) для всех включенных в исследование больных, у которых начата химиотерапия. Данные о 3 больных, умерших до начала лечения, в анализ эффективности не включали. При расчете ОВ время жизни отсчитывали от 1-го 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 клинического исхода рассчитывали от даты достижения ремиссии до даты рецидива или смерти от любых причин. Точкой цензурирования считали дату последнего контакта с больным. Для 12 больных, отказавшихся от лечения, точкой цензурирования считали момент отказа. Данные о больных, которым выполнена алло- или ауто-ТКМ, включены в общий анализ, и их не цензурировали на момент выполнения процедуры. При оценке вероятности развития рецидива (ВРР) смерть в ПР считали цензурированием.

Многофакторный анализ ОВ/БРВ и ВРР на протоколе ОЛЛ-2009 осуществляли отдельно для В- и Т-клеточных ОЛЛ. В исходный набор включены все общепринятые факторы неблагоприятного прогноза: возраст 30 лет и старше, лейкоцитоз для В-ОЛЛ $30 \cdot 10^9/\text{л}$ и более, для Т-ОЛЛ $100 \cdot 10^9/\text{л}$ и более, фенотип В-I для В-ОЛЛ, фенотип Т-I—II—IV для Т-ОЛЛ, активность ЛДГ более чем в 2 раза выше нормы, наличие транслокации t(4;11), позднее достижение ПР, объединенный параметр — группа высокого риска. Кроме этого, в анализ включили следующие параметры: нормальный кариотип по сравнению с наличием любых аномалий, кроме t(4;11), лечение в федеральном по сравнению с лечением в муниципальном гематологическом центре.

Медиана наблюдения за больными, включенными в исследование, составила 31 мес (0,5—80 мес).

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

Результаты и обсуждение

За 7 лет исследования число набранных в него больных было невелико, при этом 30% составляют больные, пролеченные в координационном центре. Следует также признать, что из 31 гематологического центра, заявившего о своем участии, реально включали больных только 6 (которые набрали более 10 больных). Этот факт, безусловно, может влиять на общие оценки эффективности воздействия, поскольку на протяжении многих лет результаты лечения больных острыми лейкозами в координационном центре были значительно лучше, чем в региональных. Для того чтобы хотя бы частично компенсировать возможный эффект отбора и несбалансированности групп больных в координационном центре и региональных клиниках, при выполнении настоящего анализа принято решение объединить в одну группу больных, которым лечение осуществлялось в федеральных центрах (всего 3), а в

другую группу — больных из муниципальных гематологических центров (все остальные).

Организационные сложности также не позволили в этом исследовании выполнить ауто-ТКМ всем больным с Т-ОЛЛ в первой ПР. У 5 больных развились ранние рецидивы (до 6 мес), а из тех, кому ауто-ТКМ могла бы быть осуществлена, она выполнена в 50% случаев.

Результаты индукционной терапии документированы и внесены в базу данных 284 больных и представлены в **табл. 2**. Общее число случаев достижения ПР составляет 86,7%, доля первично рефрактерных форм ОЛЛ — 4,2%. При интерпретации данных в таблице следует обратить внимание на 2 важных факта. Во-первых, существует значительная доля больных, у которых ремиссия достигнута лишь после II фазы индукции: у 13% с В-ОЛЛ и у 29% с Т-ОЛЛ, что, возможно, является следствием снижения химиотерапевтической нагрузки индукционной терапии. Забегая вперед, следует отметить, что, этот факт никак не сказался на долгосрочных результатах. Во-вторых, несмотря на значительное снижение интенсивности лечения, ранняя летальность остается крайне высокой для больных ОЛЛ — 9% (!). В немецком исследовании ранняя летальность составила 4% [9], в англоамериканском MRC/ECOG E2993 — 4,7% [10], в испанском (исследование 90-х годов прошлого столетия) — 6% [11]. Анализируя собственные результаты по ранней летальности, можно прийти к однозначному выводу — чем меньше больных включено центром в исследование, тем выше в этом центре доля умерших в индукции. Так, в 3 федеральных центрах, в которых доля по включенным больным в данное исследование составила фактически 40%, ранняя летальность была в 2 раза ниже, чем в остальных центрах (5 и 11,7%; $p=0,05$).

Поскольку исходно в настоящем протоколе алло-ТКМ была предусмотрена лишь у больных из группы очень высокого цитогенетического риска, то общий объем выполненных алло-ТКМ составил, как отмечалось ранее, всего 7%. Этот показатель намного ниже приводимых авторами многих европейских и американских исследований. Так, в немецком исследовании GMALL доля больных, у которых осуществлена трансплантация от аллогенного донора, составила 71% в группе высокого риска и 39% в группе стандартного риска [2]. В англоамериканском исследовании из 442 больных ОЛЛ, рандомизированных в группу алло-ТКМ, ее реализовали у 320 (72,4%) больных [5]. Долгосрочные результаты лечения больных этой группы были достоверно лучше, чем у тех, кто получал только химиотерапию: 5-летняя ОВ 53% по сравнению с 45% ($p=0,01$). На этом основании авторами сделан вывод, что фактически всем взрослым больным ОЛЛ целесообразно выполнять алло-ТКМ, хотя ОВ для всех больных, включенных в исследование, составила лишь 43%.

Во французском исследовании GRAALL алло-ТКМ выполнена фактически 282 (54%) из 522 больных, у которых определялся хотя бы один ФР [12]. Трехлетняя БРВ в группе трансплантированных больных составила 64,5%. Авторы не получили отличий ни в одном показателе выживаемости у больных, которым не выполнена алло-ТКМ. Тем не менее подчеркнуто, что ключевые и очень значимые отличия (отношение риска — ОР — 0,40 при 95% доверительном интервале — ДИ — 0,23 до 0,69;

Таблица 2. Результаты индукционной терапии у больных ОЛЛ

Показатель	Все больные* (n=284)	В-ОЛЛ (n=173)	Т-ОЛЛ (n=105)
ПР:	246 (86,7)	153 (88,4)	89 (84,8)
после предфазы	32 (13)	17 (11,1)	15 (16,9)
после I фазы	169 (68,3)	116 (75,8)	50 (56,2)
после II фазы	45 (18,7)	20 (13,1)**	24 (28,9)**
Смерть в индукции	26 (9,1)	15 (8,7)	9 (8,6)
Резистентная форма	(4,2)	5 (2,9)	7 (6,6)

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). * — включая 6 больных, у которых фенотип или не известен, или определен бифенотипический вариант ОЛЛ; ** — $p < 0,001$.

Таблица 3. Пятилетние ОВ, БРВ и ВРР в зависимости от основных ФР: результаты однофакторного анализа

Показатель	Параметр	В-ОЛЛ			Т-ОЛЛ		
		ОВ, %	БРВ, %	ВРР, %	ОВ, %	БРВ, %	ВРР, %
Возраст, годы	<30	58,2*	62,8	21,9*	69,7	80,8	14,3
	>30	48,1*	47,7	43,2*	64,5	78,4	16,6
Исходный лейкоцитоз, $\cdot 10^9/\text{л}$	< 30 (для В)	60,6	60*	29,7*	72	82,5	13,8
	<100 (для Т)						
	>30 (для В)	36,5	37,6*	39,8*	66	78,3	10,5
	>100 (для Т)						
Иммунофенотип	Благоприятный	53,8 (В2) 53,6 (В3)	53,9 (В2) 60 (В3)	34,4 (В2) 30,3 (В3)	69,6 (Т3)	71,8 (Т3)	19,3 (Т3)
	Неблагоприятный	56,3 (В1)	60 (В1)	24,6 (В1)	65,6 (Т1/2) 70 (Т4)	80,7 (Т1/2) 100 (Т4)	16,5 (Т1/2) 0 (Т4)
ЛДГ, ммоль/л	<750	63	65,5	17,7*	54	72,7	12,7
	>750	43,8	44,4	42*	67	67	19,1
Кариотип	Нормальный	61	65	20	75	87,3	12,7
	Аномальный	50	44	40	73,7	78,4	21,6
	t(4;11)	0*	0*	58*	—	—	—
Группа риска	Низкого	65,5	70,8*	23,4	55	75,5	19,5
	Высокого	46,7	47,3*	35,8	68,8	79,8	15,5
Достижение ПР, после какой фазы	Предфаза	79	64,9	31	83,9	84,4	15
	I фаза	61,7	56,1	26,8	78,9	77,7	16
	II фаза	53,6	50,3	49,7	76,7	80,5	15
Учреждения, где проводили лечение	Федеральные	62,3*	66*	25,6*	82,6*	90,3*	9,7
	Муниципальные	43,6*	50,1*	39*	63,8*	71,3*	28,7

Примечание. * — статистически значимые различия в столбцах ($p < 0,05$).

$p=0,001$) алло-ТКМ привносит в долгосрочные результаты у больных с персистенцией минимальной резидуальной болезни — МРБ ($>10^{-3}$) после индукционной фазы лечения, а также у больных с мутациями гена *IKZF1* (ОР 0,42 при 95% ДИ 0,19 до 0,89; $p=0,025$).

Исследование датскобельгийской группы NOVON по оценке роли алло-ТКМ в лечении взрослых больных ОЛЛ в целом также свидетельствует о необходимости использования алло-ТКМ у больных в первой ПР, поскольку анализ 5-летней выживаемости в зависимости от того, был или не был найден совместимый по HLA донор, продемонстрировал статистически значимые отличия: 60 и 42% соответственно [13]. Авторы при этом подчеркивают, что наиболее существенные преимущества получены именно у больных из группы стандартного риска. ОВ всех больных в этом исследовании составила в течение 5 лет 40%.

Долгосрочные результаты лечения больных в Российском исследовании ОЛЛ-2009, в котором доля выполненных алло-ТКМ крайне невелика, отличаются от приведенных исследований в лучшую сторону. Так, 5-летняя

ОВ всех больных, включенных в исследование, составила 59% (рис. 1), БРВ — 65% (рис. 2). Эти показатели различаются у больных с В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ: ОВ 53,3 и 67,5% ($p=0,1$), БРВ 56 и 79% ($p=0,005$) соответственно (рис. 3), что неудивительно, поскольку наиболее высокая 5-летняя ОВ и БРВ в группе взрослых больных Т-ОЛЛ (в отличие от детей) отмечена давно [14].

Именно в связи с тем, что во многих исследованиях у взрослых больных ОЛЛ результаты лечения Т-ОЛЛ значительно превышают таковые при В-ОЛЛ, а также исходя из предположения, что структура ФР может быть разной, мы анализировали данные в группах Т-ОЛЛ и В-ОЛЛ отдельно. В анализ включили общеизвестные факторы прогноза для взрослых больных ОЛЛ. Значения оценок ОВ и БРВ и ВРР приводятся в точке, соответствующей 5-летнему сроку наблюдения. Общие результаты однофакторного анализа отражены в табл. 3.

Представленные результаты отчетливо демонстрируют, что у больных Т-ОЛЛ ни один из общепринятых ФР при использовании протокола ОЛЛ-2009 не имел существенного прогностического значения. У больных В-ОЛЛ,

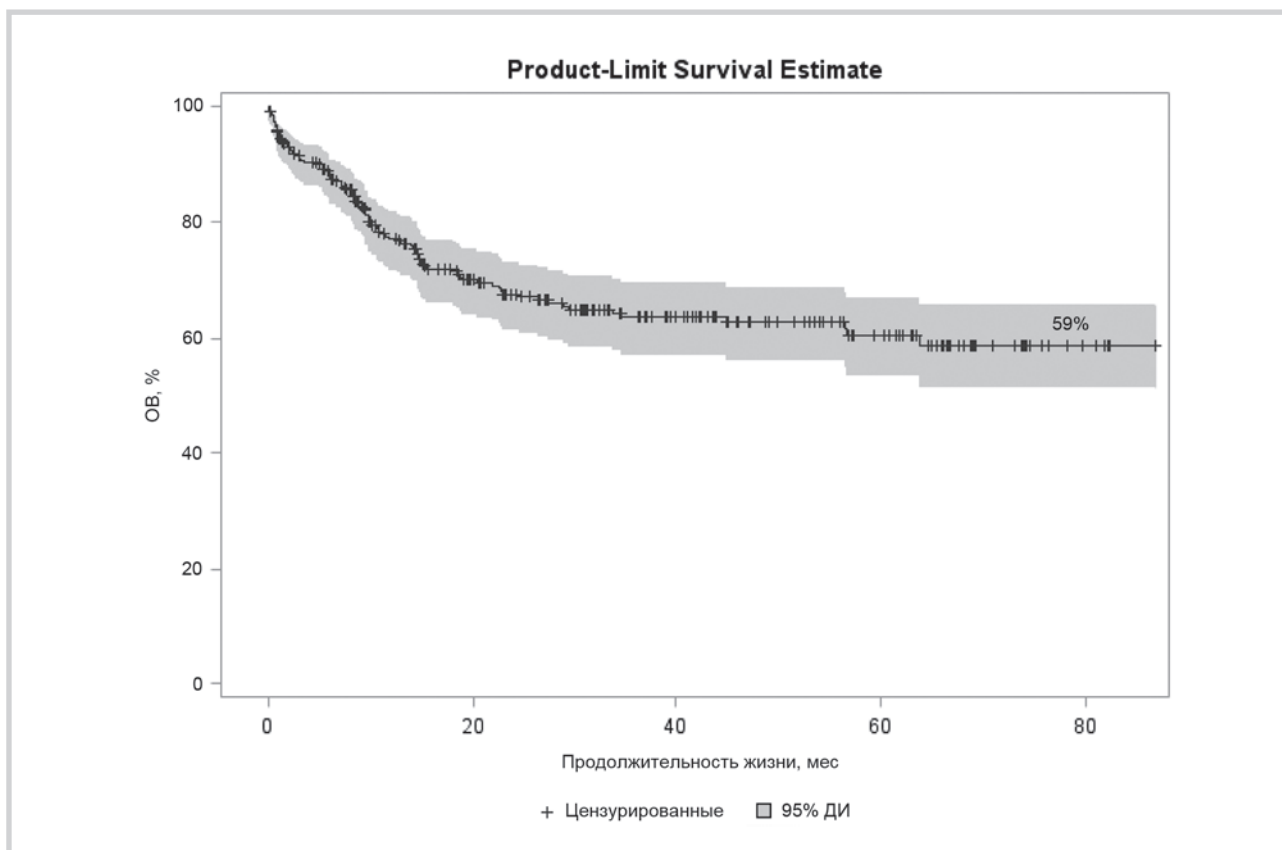


Рис. 1. ОВ всех больных, включенных в исследование.

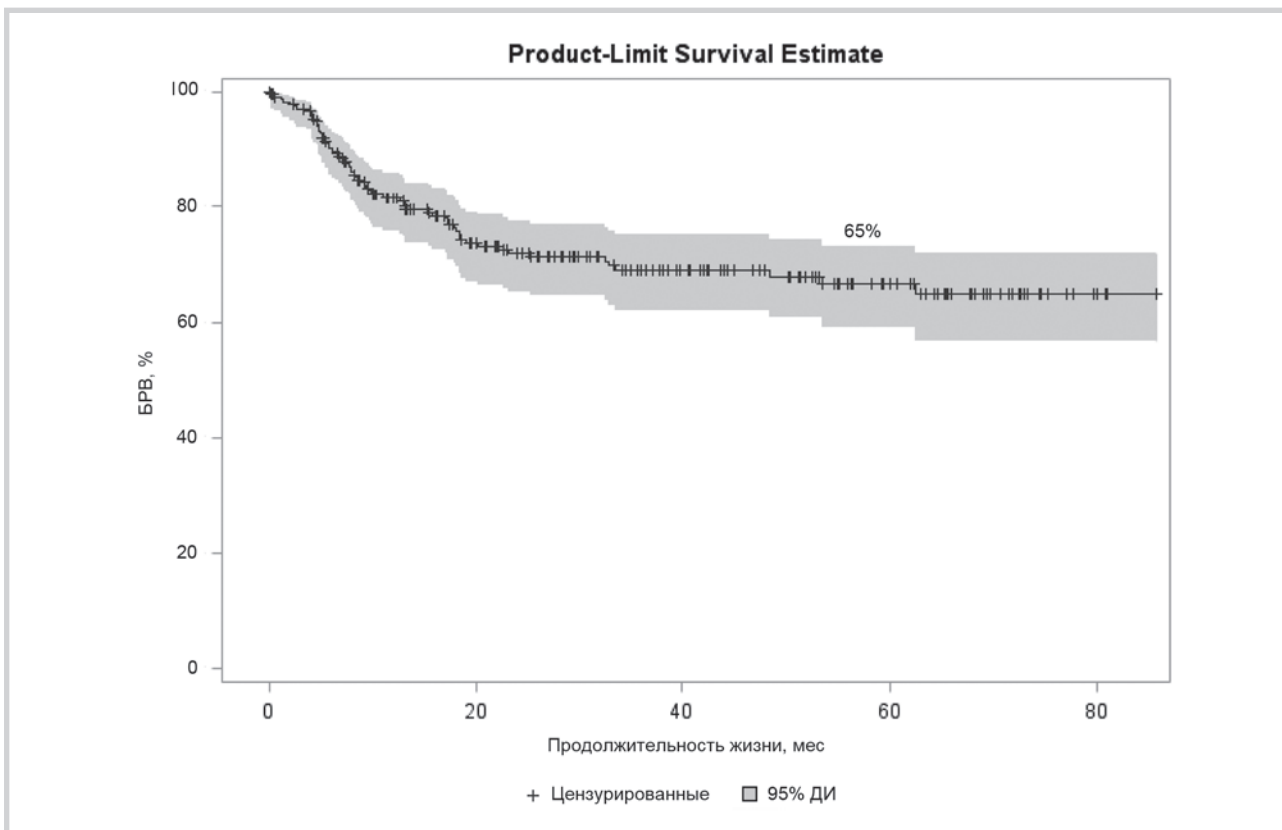


Рис. 2. БРВ 246 больных, у которых достигнута ПР.

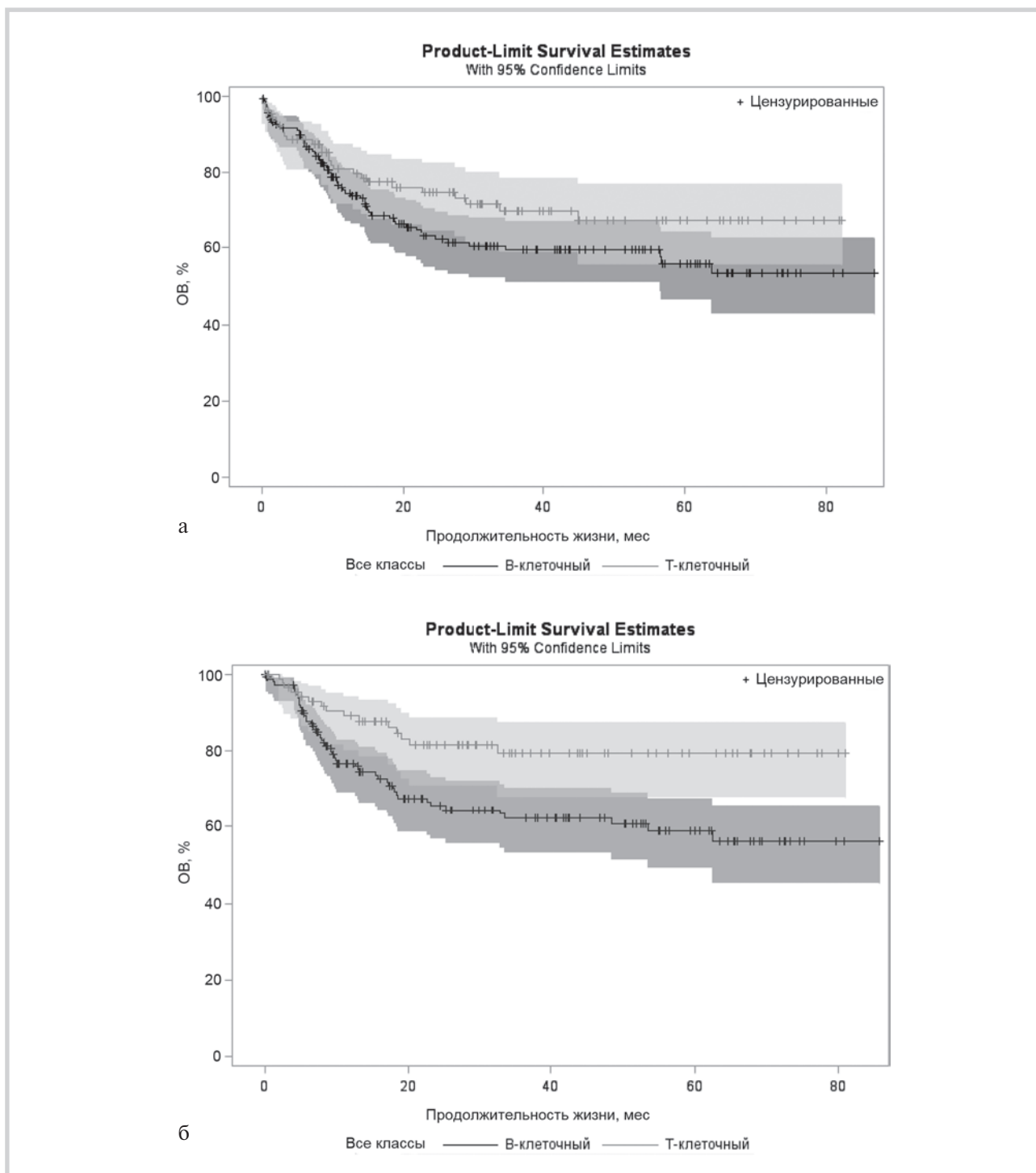


Рис. 3. ОВ (а) и БРВ (б) больных в зависимости от иммунофенотипа ОЛЛ.

напротив, несколько общеизвестных параметров ассоциированы с худшим долгосрочным прогнозом. Так, ОВ существенно ниже (48,2% по сравнению с 58,2%), а ВРР выше (43,2% по сравнению с 21,9%) у больных в возрасте 30 лет и старше. Кроме того, исходный лейкоцитоз $30 \cdot 10^9/\text{л}$ и больше существенно ухудшает показатели БРВ (29,7% по сравнению с 60%) и увеличивает ВРР (39,8% по сравне-

нию с 29,7%). Увеличение активности ЛДГ в 2 раза определяет более высокую ВРР (42% по сравнению с 17,7%). При этом такое объединяющее несколько параметров понятие, как группа высокого риска, тоже достоверно снижает БРВ (47,3% по сравнению с 70,8%).

Не вызывает сомнения, что обнаружение транслокации t(4;11) крайне неблагоприятно сказывается на всех

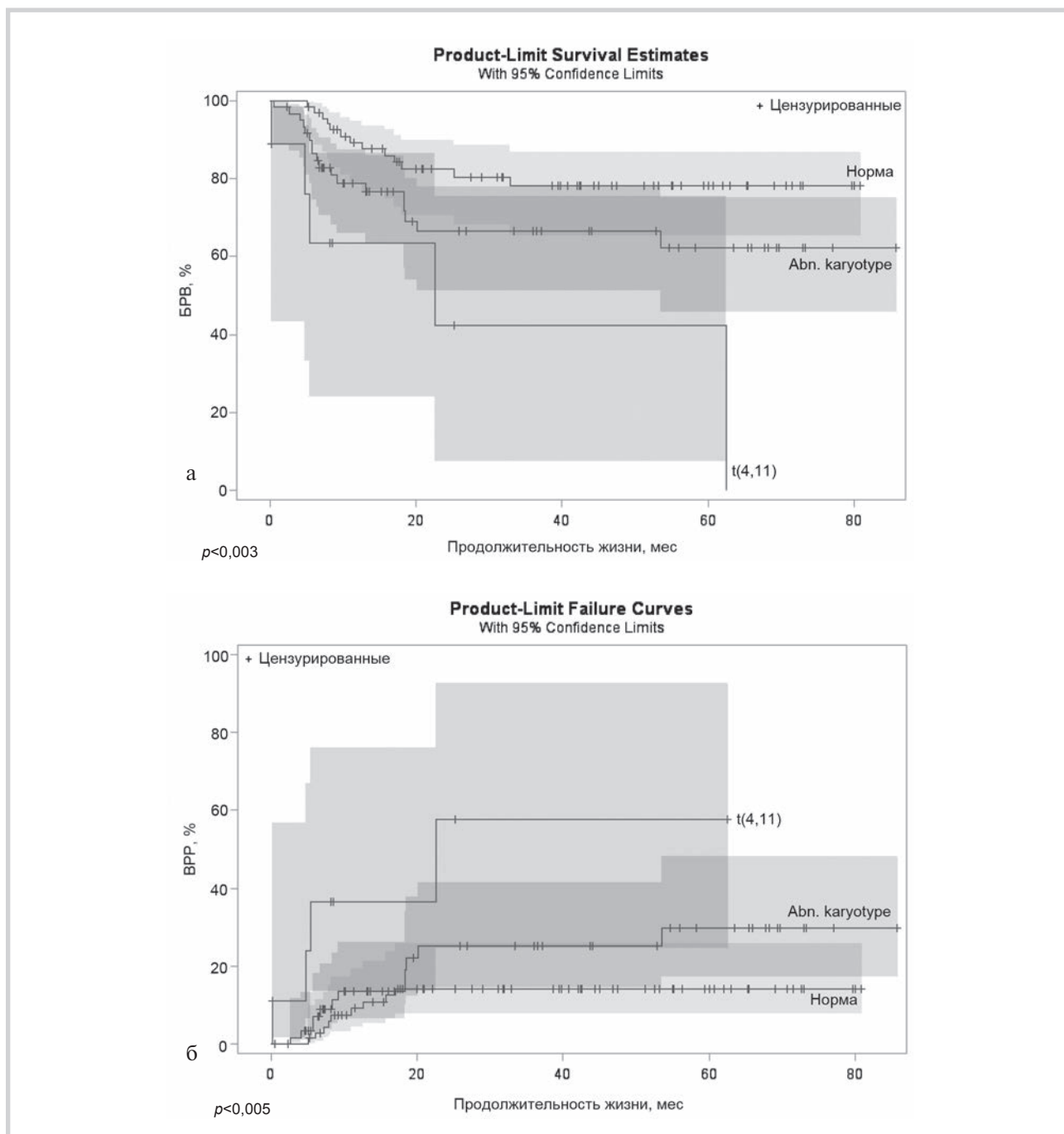


Рис. 4. BRV (а) и BPP (б) больных ОЛЛ в зависимости от выявленных изменений кариотипа.

результатах лечения: BPP составляет 58%, а выживаемость фактически нулевая (рис. 4). Конечно, описываемая группа невелика (9 больных), тем не менее можно утверждать, что все пациенты с указанной аномалией должны рассматриваться как кандидаты для выполнения алло-ТКМ. По результатам крупного исследования из Великобритании, включавшего в анализ 85 больных ОЛЛ с t(4;11), BPP составила 45%. Частота развития рецидивов (6,5%) у тех, кому выполнили алло-ТКМ, была существенно меньше, чем у лиц, у которых продолжили химиотерапию (59%). ОВ

всех больных составила 35% [15]. Авторы подчеркивают необходимость выполнения алло-ТКМ больным с описанной цитогенетической аномалией.

В табл. 3 приведены также результаты сравнения эффективности лечения по протоколу ОЛЛ-2009 у больных из 3 федеральных учреждений и всех муниципальных. Как видно, все показатели, получаемые в федеральных учреждениях (за исключением BPP при Т-ОЛЛ), существенно лучше. Источниками этих различий, по-видимому, являются более высокая летальность, связанная с лечением

(ранняя летальность 11% по сравнению с 5%; $p=0,05$), смерть в ПР 10,5% по сравнению с 5,7%). Кроме этого, возможным фактором является более старший возраст больных, включаемых в исследование в муниципальных центрах (медиана 30,5 года по сравнению с 28 годами; $p=0,022$).

Многофакторный анализ продемонстрировал, что ни один из факторов (возраст, лейкоцитоз, активность ЛДГ, иммунофенотипический вариант, группа риска, позднее достижение ПР) не имел независимой значимости при Т-ОЛЛ. Для В-ОЛЛ статистически значимым фактором для ОВ стал возраст (ОР 2,25; $p=0,003$) и исходный лейкоцитоз (ОР 1,9; $p=0,02$), для БРВ — исходный лейкоцитоз (ОР 1,9; $p=0,02$), для развития рецидива — активность ЛДГ (ОР 1,9; $p=0,02$). С учетом того, что в общей когорте анализируемых больных цитогенетическое исследование выполнено лишь у 50%, такой параметр, как цитогенетические аномалии, включен в многофакторный анализ, проведенный лишь с включением больных из федеральных центров. В этом анализе на ОВ также оказывает независимое влияние возраст больных (ОР 4,85; $p=0,0231$), а на БРВ и ВРР — обнаружение транслокации t(4;11) (ОР 5,7; $p=0,027$). Следует отметить, что именно цитогенетические и молекулярные характеристики ОЛЛ в сочетании с оценкой МРБ играют ключевую роль в определении прогноза [3, 16]. В нашем исследовании, к сожалению, мониторинг МРБ и молекулярный профиль (за исключением детекции трансскрипта bcr/abl при включении в протокол) не выполнялись.

ЛИТЕРАТУРА

1. Recommendations of the European working group for adult ALL. Editor in chief N. Goekbuget. UNI-MED Verlag AG, Kurfürstentallee 130, D-28211 Bremen, German.
2. Gökbüget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, Fietkau R, Freund M, Ganser A, Ludwig WD, Maschmeyer G, Rieder H, Schwartz S, Serve H, Thiel E, Brüggemann M, Hoelzer D. 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.
doi:10.1182/blood-2011-09-377713
3. 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.
doi:http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-01-547695.
4. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, Bueso-Ramos CE, Pierce S, Shan J, Koller C, Beran M, Keating M, Freireich EJ. Long-Term Follow-Up Results of Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone (Hyper-CVAD), a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. *Cancer*. 2004;101(12):2788-2801.
doi:10.1002/cncr.20668
5. 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. Lit-zow, 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 great-

Заключение

Анализ исследования ОЛЛ-2009 позволил сделать следующие заключения: 1) активно работают в рамках исследования лишь 7—8 центров; 2) число включенных центров в исследование больных определяет эффективность лечения; 3) в однофакторном анализе в рамках терапевтического воздействия, предусмотренного Российским протоколом, для В-ОЛЛ среди общеизвестных факторов имеют существенное значение возраст, исходный лейкоцитоз, уровень ЛДГ, группа риска, обнаружение t(4;11); для Т-ОЛЛ — ни один из факторов; 4) в многофакторном анализе при В-ОЛЛ статистически значимым фактором для ОВ стал возраст (ОР 2,25; $p=0,003$) и исходный лейкоцитоз (ОР 1,9; $p=0,02$), для БРВ — исходный лейкоцитоз (ОР 2,0; $p=0,02$), для развития рецидива — активность ЛДГ (ОР 2,99; $p=0,01$).

Полученные в ходе 7-летней работы результаты протокола ОЛЛ-2009 свидетельствуют, что эффективность выбранного подхода очень высокая, несмотря на уменьшение химиотерапевтического воздействия и малую долю выполняемых алло-ТКМ. Эффективность выбранного протокола зависит от четкости его выполнения, т.е. необходимо как можно более жестко выполнять 2 основных принципа: непрерывность воздействия с возможностью ротации и смещения этапов лечения при сохранении суммарного объема цитостатической нагрузки.

Конфликт интересов отсутствует.

- est 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.
doi:http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-10-116582
6. Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А., Исаев В.Г., Соколов А.Н., Кохно А.В., Троицкая В.В., Маврина Е.В., Ходунова Е.Е., Устинова Е.Н., Грибанова Е.О., Кравченко С.К., Рыжко В.В., Капорская Т.С., Баранова О.Ю., Бондаренко С.Н., А.С. Низаметдинова, Кондакова Е.В., Рыльцова Т.В., Алуферьева А.Н., Самойлова О.С., Скаморина О.П., Гаврилова Л.В., Приступа А.С., Вopiлина Н.А., Константинова Т.С., Крючкова И.В., Анчукова Л.В., Тикунова Т.С., Капланов К.Д., Лапин В.А., Тумаков В.А., Козмина М.Н., Черныш С.А., Подольцева Э.И., Куликов С.М., Давидян Ю.Р., Савченко В.Г. Первые итоги терапии Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу Научно-исследовательской группы гематологических центров России ОЛЛ-2009. *Терапевтический архив*. 2011;7:11-17.
 7. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Ахмерзаева З.Х., Кузьмина Л.А., Менделеева Л.П., Клясова Г.А., Кравченко С.К., Грибанова Е.О., Бондаренко С.Н., Баранова О.Ю., Капорская Т.С., Рыльцова Т.В., Низамутдинова А.С., Загоскина Т.П., Зинина Е.Е., Самойлова О.С., Климович А.В., Карякина Е.А., Елуферьева А.С., Гаврилова Л.В., Константинова Т.С., Лапин В.А., Приступа А.С., Вopiлина Н.А., Тикунова Т.С., Скаморина О.П., Капланов К.Д., Обухова Т.Н., Гальцева И.В., Русинов М.А., Куликов С.М., Савченко В.Г. Промежуточные результаты по лечению

- острых Ph-негативных лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) у взрослых больных (итоги Российской исследовательской группы по лечению ОЛЛ (RALL)). *Онкогематология*. 2014;3:6-15.
doi:10.17650/1818-8346-2014-9-3-6-15
8. Troitskaya VV, Parovichnikova EN, Sokolov AN, Makhinya SA, Galstyan GM, Zvereva AV, Kliasova GA, Fidarova ZT, Gavrilina OA, Sidorova AA, Novikov SA, Kaporskaya TS, Lapin VA, Latyshkevich OA, Savchenko VG for the Russian ALL (RALL) study Group Pregnancy is not an exclusion criteria for the treatment according to the adults acute lymphoblastic leukemia protocol ALL-2009: results of the Russian ALL study group (RALL). Abstract book EHA, Jun 12, 2015; 102790, PB1604
 9. Nicola Gökbüget, Joachim Beck, Kalina Brandt, Monika Brüggenmann, Thomas Burmeister, Helmut Diedrich, Christoph Faul, Andreas Hüttmann, Mustafa Kondakci, Doris M Kraemer, 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.
doi:http://dx.doi.org/
 10. 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.
doi:10.1182/blood-2005-04-1623
 11. Josep-Maria Ribera, Albert Oriol, Concepción Bethencourt, Ricardo Parody, Jesús-Maria Hernández-Rivas, María-José Moreno, Eloy del Potro, Mar Tormo, Concepción Rivas, Joan Besalduch, Miguel-Ángel Sanz, Juan-José Ortega on behalf of PETH-EMA Group. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica*. 2005;90:1346-1356.
doi:10.1200/JCO.2006.06.8312
 12. Dhédin N, Huynh A, Maury S, Tabrizi R, Beldjord K, Asnafi V, Thomas X, Chevallier P, Nguyen S, Coiteux V, Bourhis JH, Hichri Y, Escoffre-Barbe M, Reman O, Graux C, Chalandon Y, Blaise D, Schanz U, Lhéritier V, Cahn JY, Dombret H, Ifrah N. Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* First Edition Paper, prepublished online January 13, 2015.
doi:10.1182/blood-2014-09-599894
 13. Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, van't Veer MB, van Oers MH, Schouten HC, Ossenkoppele G, Sonneveld P, Maertens J, van Marwijk Kooy M, Schaafsma MR, Wijermans PW, Biesma DH, Wittebol S, Voogt PJ, Baars JW, Zachée P, Verdonck LF, Löwenberg B, Dekker AW, 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.
doi:10.1182/blood-2008-07-168625
 14. Richard A Larson, Richard K Dodge, C Patrick Burns, Edward J Lee, Richard M Stone, Philip Schulman, David Duggan, Frederick R Davey, Robert E Sobol, Stanley R Frankel, Arthur L Hooberman, Carol A Westbrook, Diane C Arthur, Stephen L George, Clara D Bloomfield, and Charles A Schiffer A Five-Drug Remission Induction Regimen With Intensive Consolidation for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811 *Blood*. 1995;85(8):2025-2037.
doi:http://dx.doi.org
 15. Marks DI, Moorman AV, Chilton L, Paietta E, Enshaie A, Dewald G, Harrison CJ, Fielding AK, Foroni L, Goldstone AH, Litzow MR, Luger SM, McMillan AK, Racevskis J, Rowe JM, Tallman MS, Wiernik P, Lazarus HM. The clinical characteristics, therapy and outcome of 85 adults with acute lymphoblastic leukemia and t(4;11)(q21;q23)/MLL-AFF1 prospectively treated in the UKALLXII/ECOG2993 trial. *Haematologica*. 2013;98(6):945-952.
doi:10.3324/haematol.2012.081877
 16. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, Vance GH, Cherry AM, Higgins RR, Fielding AK, Foroni L, Paietta E, Tallman MS, Litzow MR, Wiernik PH, Rowe JM, Goldstone AH, Dewald GW, on behalf of the Medical Research Council (MRC)/National Cancer Research Institute (NCRI) Adult Leukaemia Working Party of the United Kingdom and the Eastern Cooperative Oncology Group. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007;109:3189-3197.
doi:10.1182/blood-2006-10-051912

Поступила 17.03.2016