

© Румянцев А.Г., 2016

А.Г. Румянцев

ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

ФГБУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, РФ

Ежегодно в Российской Федерации диагностируют около 3000 случаев острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), половина этих случаев приходится на детей и подростков. ОЛЛ является наиболее распространенным видом рака у детей и самой частой причиной смерти в возрасте до 18 лет. Достижения в лечении этого заболевания в полной мере демонстрируют возможности современной высокодозной полихимиотерапии и сопроводительного лечения, а также ключевое значение организации многоцентровых рандомизированных исследований, исключающих селекцию пациентов и медицинского персонала для доказательства эффективности программы лечения и максимально быстрого внедрения оптимизированных протоколов лечения в практику здравоохранения. В статье изложены основные этапы эволюции лечения ОЛЛ у детей и подростков, описана история создания БФМ-ориентированных протоколов в Европе и формирования национальной кооперированной группы по лечению ОЛЛ и созданию протоколов серии «Москва–Берлин», а также намечены дальнейшие пути оптимизации лечения ОЛЛ у детей и подростков.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, БФМ-ориентированные протоколы лечения ОЛЛ, национальная кооперированная группа, протоколы лечения ОЛЛ «Москва–Берлин».

A.G. Rumyantsev

EVOLUTION OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA TREATMENT IN CHILDREN

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Every year in the Russian Federation around 3000 cases of acute lymphoblastic leukemia (ALL) are diagnosed, half of these cases occur in children and adolescents. ALL is the most common type of cancer in children and cause of death before 18 years age. Advances in this disease treatment fully demonstrate the capabilities of modern high-dosed polychemotherapy and additional treatment, as well as key role of multicenter randomized research organization, that exclude selection of patients and medical staff to prove the treatment programs effectiveness and quick implementation of optimized treatment protocols in health care practice. The article describes main evolution stages of ALL treatment in children and adolescents, the history of BFM-oriented protocols creation in Europe and formation of a national cooperative group for ALL treatment and development of protocols in «Moscow–Berlin» series, and outlines further ways to optimize the ALL treatment in children and adolescents.

Keywords: children, acute lymphoblastic leukemia, BFM-oriented ALL treatment protocols, national cooperating group, «Moscow–Berlin» ALL treatment protocols.

Контактная информация:

Румянцев Александр Григорьевич – д.м.н., проф.,
акад. РАМН, директор ФГБУ «Федеральный
научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии»
им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва,
Ленинский пр-кт, 117
Тел.: (495) 937-50-24, **E-mail:** rum@niidg.ru
Статья поступила 22.01.16,
принята к печати 28.04.16.

Contact Information:

Rumyantsev Alexander Grigorievich – MD., prof.,
Academician of Academy of Medical Sciences, Head
of Federal Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
Address: Russia, 117997, Moscow,
Leninsky pr., 117
Tel.: (495) 937-50-24, **E-mail:** rum@niidg.ru
Received on Jan. 22, 2016.
submitted for publication on Apr. 28, 2016.

С момента первого описания в 1948 г. краткосрочной ремиссии лейкоза, индуцированной химиотерапией [1], детский острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) стал моделью улучшения выживаемости среди больных раком благодаря постоянному улучшению эффективности режимов полихимиотерапии (ПХТ) и стратификации групп риска и интенсивности лечения в соответствии с клиническими характеристиками пациентов, биологическими характеристиками лейкозных клеток и ранним ответом на терапию, которые помогли прогнозировать риск возникновения рецидива. В совокупности эти достижения эмпирической терапии ОЛЛ увеличили уровень выживаемости больных детей от менее 10% в 1960-х годах до 90% сегодня во всем мире (рис. 1 и 2).

В 1964 г. выдающимся педиатром нашей страны Н.С. Кисляк в Москве было открыто первое в СССР отделение гематологии, где концентрировались больные дети с ОЛЛ и где начато лекарственное лечение заболевания [2]. 25 лет назад в нашей стране группой врачей и ученых – учеников школы Н.С. Кисляк, основываясь на мировом опыте, была организована отечественная мультицентровая кооперированная группа по оптимизации лечения ОЛЛ, итогом работы которой стало выздоровление более 85% больных детей в России [3].

Настоящая статья посвящена светлой памяти нашего учителя – Натальи Сергеевны Кисляк, члена Российской академии медицинских наук, бессменного редактора журнала «Педиатрия», чье 90-летие мы отмечаем в этом году, и ныне здравствующим и радующим нас – Заслуженному врачу РФ, профессору Л.А. Махоновой – первой заведующей отделением гематологии Морозовской детской больницы в Москве, чье 89-летие мы отметили 1 апреля 2016 г., и лауреату премий им. Фрица Ламперта и «Призвание» – лучшему врачу России профессору А.И. Карачунскому – директору Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева – организатору и бессменному лидеру отечественной кооперированной группы «Москва–Берлин» по оптимизации лечения ОЛЛ у детей в России и странах СНГ.

Этапы эмпирического развития лекарственного лечения ОЛЛ у детей

Одним из первых сообществ врачей, принимавших участие в кооперированном исследовании по эмпирическому подбору лекарств при ОЛЛ, была группа исследователей под руководством D. Pinkel в госпитале Святого Иуды в Мемфисе (США). Начиная с 1962 г. D. Pinkel и его сотрудники провели ряд клинических исследований, в ходе которых впервые были предложены фундаментальные принципы терапии ОЛЛ, получившие название «тотальной терапии лейкоза», целью которой была полная эрадикация лейкоэмического клона и «необратимого»

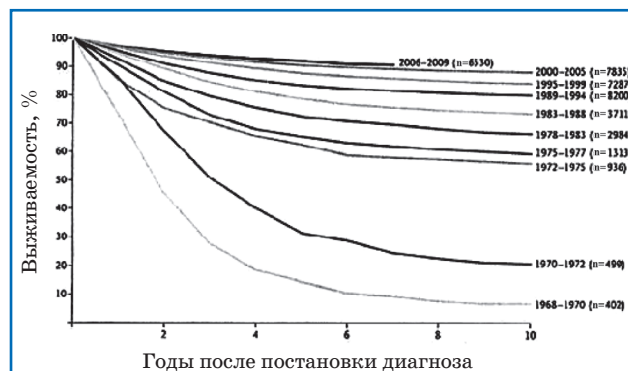


Рис. 1. Общая выживаемость среди детей с ОЛЛ по результатам многоцентровых исследований группы детского рака (Children's Cancer Group) и Детской онкологической группы (Children's Oncology Group) в США, 1968–2009. n – количество пациентов.

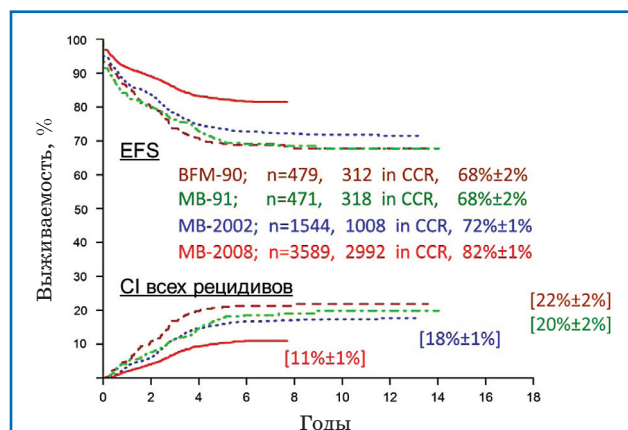


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость и риск развития рецидивов у детей с ОЛЛ по данным российской кооперированной группы Москва–Берлин в зависимости от протокола терапии, 1991–2014.

излечения этого заболевания [4]. Этой группой была доказана эффективность комбинации глюкокортикостероидов (ГКС), в частности, преднизолона (Pred), с одним из алкалоидов барвинка розового – винкристином (Vcr), использование которой позволяло получить ремиссию у 90% пациентов. Другим ключевым компонентом в лечении ОЛЛ явилась концепция поддерживающей терапии (ПТ), представляющей собой длительное, в течение 5 лет, применение таких препаратов, как 6-меркаптопурин (6-МП) и метотрексат (МТХ). Применение ПТ позволило увеличить безрецидивную выживаемость для большинства больных до 3–5 лет. Третьим заключительным компонентом «тотальной терапии» стало специальное лечение, направленное на предотвращение поражения ЦНС, которое включало краниальное облучение и эндолюмбальное введение химиопрепаратов, что привело к длительным ремиссиям, граничащим с выздоровлением [5].

Лечение нейрорлейкемии стало главным событием конца 60-х годов XX века. За счет использования ПХТ удавалось достигнуть ремиссии у 80% больных, однако затем более чем у 50% пациентов развивались рецидивы с поражением ЦНС, хотя первично опухолевые клетки в ликворе обнаруживались менее чем в 5% случаев

[6]. Это наблюдение положило начало развитию представлений об оккультной нейролейкемии, т.е. об изначальном существовании клинически скрытого поражения мозговых оболочек у всех пациентов с ОЛЛ. Не подвергаясь воздействию применяемой в то время ХТ, опухолевые клетки в ЦНС становились источником не только нейрорецидивов, но и последующих костномозговых рецидивов [7]. Только после внедрения профилактического лечения для всех больных, направленного на предотвращение поражения ЦНС, 50% детей с ОЛЛ стали выздоравливать, а частота нейрорецидивов снизилась до 5% [8, 9].

В 1979 г. D. Pinkel, R. Aur и G. Simone были удостоены Национальной премии США за лечение ОЛЛ, их доклад «Острый лимфобластный лейкоз у детей как модель лечения рака» на презентации по поводу вручения им национальной премии стал декларацией успеха лекарственной терапии рака. Интересно, что в это же время в 1979 г. Н.С. Кисляк за успехи в лечении ОЛЛ была удостоена актовой речи перед академической общественностью СССР, и ее доклад, который назывался «Гемобластозы у детей», стал путеводной звездой в развитии клинической онкологии в нашей стране.

Принципы так называемой эрадикационной терапии не претерпели изменений до сих пор и включают индукцию ремиссии Vcr и Pred; эндолюмбальное введение MTX и краниальное облучение с целью профилактики нейролейкемии; применение 6-МП и MTX для ПТ в ремиссии. Фактически был предложен протокол лечения больных с четко определенными дозами и комбинациями химиопрепаратов в жестко установленные сроки, что явилось основанием для организации кооперированных групп в США (DFCI, POG, CCSG) и Германии (BFM, COALL), Франции, Дании, Италии и других странах Европы. К концу 70-х годов XX века стало ясно, что с помощью такой терапии действительно можно вылечить около 50% детей.

Биологическая эволюция лечения ОЛЛ у детей

Дальнейший прогресс в лечении ОЛЛ был связан с определением биологической гетерогенности ОЛЛ, выделением иммуноцитологических вариантов заболевания [10] и внедрением международной цитологической классификации (FAB), что позволило дифференцировать терапию FAB-вариантов и В-линейных и Т-линейных ОЛЛ [11, 12] и определить ближайший и отдаленный прогноз заболевания. Следующий этап развития терапии был определен культуральными, генетическими и молекулярными исследованиями лейкоэмических клеток. В частности, были определены 5 хромосомных аберраций при ОЛЛ – t (9; 22), t (4; 11), t (8; 14), t (12; 21) и t (1; 19) и просчитаны результаты терапии для каждого из цитогенетических вариантов ОЛЛ, для разработки новых показаний, дифференцирующих терапевтические опции [13]. У 25–30% детей с В-клеточным ОЛЛ лей-

козные клетки имеют высокую гипердиплоидию (>50 хромосом) в связи с неслучайным приобретением хромосом. Данный подтип заболевания характеризуется благоприятным прогнозом. Гиподиплоидия (<44 хромосом) возникает у 2–3% детей с В-клеточным ОЛЛ и является сильным негативным прогностическим фактором [14]. Низкая гиподиплоидия (30–39 хромосом), связанная с наличием мутаций *TP53*, часто являющимися наследственными, является проявлением генетического синдрома Ли-Фраумени, ассоциированного с развитием ОЛЛ.

Хромосомные транслокации и внутривитросомные перестройки являются ранними и, возможно, инициирующими явлениями в лейкогенезе. Некоторые из них можно обнаружить в образцах крови новорожденных за несколько лет до того, как они станут клиническими проявлениями лейкоза [15]. Данные транслокации и перестройки обычно присутствуют во всех лейкозных клетках, сохраняются на момент рецидива и с дополнительными генетическими изменениями провоцируют возникновение лейкоза *de novo* у экспериментальных моделей.

Описаны два функциональных класса транслокаций. Первый класс переносит онкогены в регуляторные участки активно транскрибирующихся генов, вызывая разрегулированную экспрессию интактного протеина. Примеры включают транслокации, которые ставят *C-MYC* под контроль энхансеров генов тяжелой (*IgH*) или легкой (*IgK* и *IgL*) цепи иммуноглобулина в случае с лимфомой Беркитта и В-линейным лейкозом, перестройку генов цитокин-рецептор-подобного фактора 2 и гена рецепторов эритропоэтина в *IgH* и *IgK* в случае с В-клеточным ОЛЛ и наложение факторов транскрипции *TLX1* и *TLX3* на локусы Т-клеточного рецептора в случае с Т-клеточным ОЛЛ.

Второй основной класс транслокаций соединяет два гена, чтобы кодировать химерный белок, имеющий новые функции, отличные от функций белка, от которого он был образован. Важным примером такой транслокации является слияние *ETV6-RUNX1*, соединяющее два гематопоэтических транскрипционных фактора; данное явление наблюдается у 1/4 детей с ОЛЛ. Другие важные примеры включают *TCF3-PBX1*, t (9; 22) (q34; q1.2) транслокацию, которая приводит к образованию Филадельфийской (Ph) хромосомы и хромосомным перестройкам, вовлекающим ген смешанной лейкоэмической линии (*MLL*) в районе 11 q23 на хромосоме 11. Филадельфийская (Ph) хромосома кодирует BCR-ABL1, активированную тирозинкиназу. *MLL* (*KMT2A*) кодирует гистон-метилтрансферазу, участвующую в эпигенетической регуляции развития кроветворных клеток. Более 70 различных транслокаций воздействуют на *MLL*, создавая гибридные белки, которые являются посредниками в процессе aberrантного самообновления гемопоэтических клеток-предшественников. Транслокации *MLL* особенно часто

встречаются при ОЛЛ, который развивается в возрасте до 1 года (75% случаев). Лейкозы с перестройкой *MLL* имеют очень мало дополнительных соматических мутаций, особенно у младенцев до 1 года.

Благодаря исследованиям в области геномного профилирования и геномного секвенирования были установлены дополнительные подтипы ОЛЛ. Они включают случаи с дерегуляцией гена транскрипционного фактора, *EKS2* и случаи с комплексной внутривитрихромосомной амплификацией хромосомы 21 [16].

В некоторых подтипах ОЛЛ нет отдельной определяющей хромосомной перестройки, но эти подтипы характеризуются другими патологическими и геномными признаками. Например, ОЛЛ из ранних предшественников Т-клеток – это агрессивный лейкоз, состоящий из стволовых клеток и клеток-предшественников, который имеет определенный иммунофенотип и генетические перестройки, воздействующие на транскрипционные факторы, сигнальные пути и эпигенетическую регуляцию. У пациентов с ОЛЛ с генетическим вариантом «Ph-like» наблюдается профиль экспрессии генов лейкозных клеток, подобный тому, который имеют пациенты с Ph-положительным ОЛЛ, однако у них отсутствует *BCR-ABL1* и наблюдается широкое разнообразие генетических альтераций, активирующих передачу сигнала тирозинкиназы [17]. Наиболее часто встречающимися из этих альтераций являются слияния, вовлекающие киназы *ABL* (*ABL1*, *ABL2*, *CSF1R*, и *PDGFRB*), на которые могут нацеливаться ингибиторы *ABL1*, такие как иматиниб и дазатиниб, и слияния, мутации или делеции, активирующие передачу сигнала *JAK-STAT* (включая перестройки *JAK2*, *CRLF2*, *EPOR* и мутации *JAK1*, *JAK2* и *JAK3* и рецептора интерлейкина 7).

За исключением лейкоза с перестройкой *MLL* у младенцев до 1 года, каждый из этих подтипов обычно имеет многочисленные дополнительные генетические повреждения. Эти мутации обычно воздействуют на гены, кодирующие белки, участвующие в клеточной передаче сигнала, выполняющих функции онкосупрессоров и участвующих в лимфоидной дифференцировке. Два наиболее распространенных гена-мишени, регулирующих развитие лимфоидных В-клеток, — это *PAX5* (мутировавший в 35% случаев ОЛЛ у детей) и *IKZF1* (мутировавший в 15%). Генетические и молекулярные варианты ОЛЛ – это основа развития персонализированного лечения ОЛЛ и, по-видимому, являются научной основой развития терапии в ближайшие годы.

Роль организации лечебного процесса в эволюции ОЛЛ у детей

Следующий принципиальный шаг в улучшении лечения ОЛЛ у детей был сделан выдающимся немецким педиатром-гематологом/

онкологов Н. Riehm, который пришел к выводу, что ОЛЛ не только костномозговой, но и «периферический» патологический прогресс, из которого было сделано два вывода: патогенез ОЛЛ и лимфобластных неходжкинских лимфом (НХЛ) идентичен, их нужно лечить одинаково и мониторинг опухоли, помимо гематологического (костный мозг–кровь) контроля, должен включать органнй контроль опухоли. Интенсивная программа лечения ОЛЛ/НХЛ с целью максимального уничтожения опухолевых клеток должна быть усилена до 8 химиопрепаратов, каждый из которых имеет свою точку приложения, но для ее проведения необходимы разработка методов сопроводительной терапии и принципиально иная организация работы в клинике [18]. В результате нового подхода Н. Riehm создал так называемый «Берлинский протокол», главным отличием которого была сверхинтенсивная индукция ремиссии, включавшая в себя большинство известных в то время противолейкемических препаратов [19]. ПТ состояла из ежедневного приема 6-МР и внутривенного введения МТХ 1 раз в 2 недели; но в протоколе были предусмотрены курсы реиндукции. Профилактика нейтролейкемии осуществлялась 4 эндолумбальными введениями МТХ и краниальным облучением в дозе 18 Гр. 5-летняя бессобытийная выживаемость (event-free survival – EFS) составила $55 \pm 6\%$, что явилось, безусловно, достижением в лечении ОЛЛ у детей. Однако успех не коснулся пациентов с инициальным количеством лейкоцитов более $100 \cdot 10^9/\text{л}$: EFS составляла менее 17%. В связи с этим возникла идея разделения пациентов на группы риска и, следовательно, зависящей от этого факта дифференцированной терапии, и у этих больных в германской кооперированной группе было предложено использование 2-го интенсивного протокола реиндукции, фактически повторяющего индукцию, за исключением того, что вместо даунорубицина (DNR) использовали другой антрациклин – адриамицин (ADR), а вместо Pred – дексаметазон (Dexa).

Идея интенсификации индукции ремиссии, предложенная Н. Riehm и его коллегами, оказалась успешной, и излечение >50% детей с ОЛЛ стало реальностью не только для США, но и для большинства стран мира. Также стало ясно, что достижение более высоких показателей выживаемости требует большей эскалации ХТ на грани высокого риска смерти от токсичности ХТ. В связи с этим проведение интенсивной ХТ стало возможным только в отделениях с высококвалифицированным персоналом и хорошими техническими возможностями, в котором будут рано распознаны опасные для жизни осложнения терапии и приняты необходимые превентивные меры.

Учитывая первые успехи пилотного протокола, предложенного Н. Riehm, с 1974 г. его проведение началось в клинике Мюнстера (проф.

G. Schellong), а с 1975 г. – в клинике Франкфурта-на-Майне (проф. В. Kornhuber). Результаты, достигнутые в Берлине, были подтверждены в этих клиниках. Объединившись, клиники организовали кооперированную группу, получившую название BFM, а в качестве исследования был принят протокол ALL-BFM-76, основой которого стал пилотный протокол лечения, предложенный Н. Riehm в 1970 г. Основной идеей протокола ALL-BFM-76 являлась стратификация пациентов на группы риска. Следствием этого стала концепция риск-адаптированной терапии, согласно которой интенсивность терапии должна соответствовать группе риска, т.е. пациенты с прогностически благоприятными исходными характеристиками должны получать минимально токсичную терапию и не подвергаться риску развития тяжелых осложнений, в то время как пациенты с неблагоприятными формами заболевания должны получать высокоинтенсивную терапию, что позволяет увеличить их шанс на излечение. Для стратификации пациентов на группы риска был введен найденный эмпирически прогностический индекс риска, учитывавший инициальное количество лейкоцитов, инициальное поражение ЦНС и средостения, положительную реакцию на кислую фосфатазу и Т-клеточный вариант ОЛЛ (Т-ОЛЛ); гранулярную PAS-реакцию, возраст младше 2 лет и старше 10 лет, органомегалию. Пациенты с количеством баллов от 0 до 2 получали лечение по стандартной программе терапии, не отличавшейся от терапии в пилотном протоколе 1970 г., а у пациентов с индексом риска 3 и более дополнительно проводили интенсивный курс реиндукции – протокол II, разработанный еще в 1974 г. для улучшения прогноза пациентов с гиперлейкоцитозом. Введение этого элемента терапии существенно улучшило выживаемость пациентов группы риска [20], поэтому в следующем исследовании ALL-BFM-79 такая реинтенсификация была введена и для пациентов группы низкого риска (протокол III) [21]. Протоколы ALL BFM 76/79 стали первыми протоколами в мире, где был преодолен психологически важный уровень выживаемости в 70%. Именно это обстоятельство предопределило широчайшее распространение протоколов группы BFM как золотого стандарта терапии ОЛЛ в мире.

Следующей вехой в исследовании ALL-BFM-81/83 стала новая стратификация больных на группы риска. С помощью анализа результатов предыдущих исследований и специальных вычислений была найдена формула расчета фактора риска, учитывающего параметры опухолевой массы, на основании которого пациенты делились на 3 группы с различной интенсивностью терапии. В этом исследовании также впервые была предпринята попытка заменить краниальное облучение у пациентов группы стандартного риска (SRG) для снижения неблагоприятных ранних и отсроченных эффектов лучевой

терапии без увеличения количества рецидивов с поражением ЦНС. Одновременно был изменен расчет дозы вводимого эндолюмбально МТХ: препарат стали дозировать в зависимости от возраста ребенка, а не от площади поверхности тела. Изменения в дозировании интратекально вводимых препаратов были связаны с фармакокинетическими исследованиями, которые показали, что концентрация МТХ зависит от объема ликвора в ЦНС [22]. Этот объем увеличивается с возрастом ребенка гораздо быстрее, чем площадь поверхности тела и достигает объема взрослого уже к 3 годам. Таким образом, доза, рассчитанная в зависимости от площади поверхности тела, была недостаточной для создания терапевтической концентрации МТХ в ликворе у маленьких детей и слишком высокой у старших детей, что вызывало развитие токсических осложнений.

Следующая версия протокола – ALL-BFM-90 продолжила наметившуюся тенденцию дифференциации лечения в различных группах риска ОЛЛ с целью уменьшения токсичности и неблагоприятных отдаленных эффектов.

Подведение итогов работы по протоколу ALL-BFM-81/83 и обсуждения специалистами нового протокола ALL-BFM-90 совпали с перестройкой в России, итогом которой стало тесное общение со специалистами Германии и США. К концу 80-х годов стало ясно, что мы не успеваем за западными специалистами, работающими в рамках многоцентровых исследований и быстро изменяющими стратегию лечения больных на основе молекулярного контроля опухоли. Отсутствие в нашей стране организованной системы онкологической статистики, оценивающей результаты лечения, и, естественно, стандартизованных протоколов и кооперированных групп не позволяло назвать точную выживаемость детей с ОЛЛ, однако, по данным ведущих клиник СССР, общий уровень 5-летней выживаемости не превышал 20%, а 10-летней – 7%. В это же время 5 ведущих кооперированных групп (3 – в США и 2 – в Европе) к 1990 г., интенсифицируя терапию для больных ОЛЛ высокого риска с использованием 8 химиопрепаратов в виде сменяющих друг друга комбинаций (ротации), используя высокодозные режимы ХТ (например, системное введение смертельной дозы МТХ в 2–5 г/м² поверхности тела с последующим использованием антидота – лейковорина под контролем уровня МТХ в биологических жидкостях и др.), специальную укладку больных при эндолюмбальном введении ГКС и двух химиопрепаратов и жестко регламентированное краниальное облучение с использованием лучевых ускорителей, позволили преодолеть 70% 5-летней безрецидивной выживаемости больных.

Единственный путь, который мог бы изменить ситуацию в России, был связан с жестким внедрением международных протоколов лечения ОЛЛ, включающих использование полного повторения отработанной и статистически под-

твержденной технологии (материально-техническая база, лабораторно-диагностическое обеспечение, полное лекарственное обеспечение, междисциплинарное взаимодействие, организация отделений переливания крови, организация дневных стационаров, принципов диспансерного наблюдения, реабилитации и адекватная статистика). Это единственное, и, как оказалось в дальнейшем, правильное решение было принято в 1989 г. на международном симпозиуме по детской лейкемии в г. Веймаре (Германия), и уже в феврале 1990 г. по нашей просьбе 15 ведущих педиатров-гематологов/онкологов Австрии, Великобритании, Германии, Израиля, США и Франции ознакомили более 250 наших врачей с деталями протокольного ведения больных ОЛЛ на школе, организованной в Поленово Тульской области. Именно там было принято решение взять за основу внедрения в России новый, только что принятый протокол кооперированной группы ВФМ – ОЛЛ-ВФМ-90, любезно предоставленный нам австрийскими и немецкими коллегами, работающими с этим протоколом. В течение последующих 5 лет в России были организованы не имеющие аналогов подготовка кадров (50 врачей и медицинских сестер в год) в клиниках Австрии и Германии, благотворительная поддержка лекарствами и расходными материалами, открытие 12 новых центров на базах многопрофильных детских больниц в Воронеже, Волгограде, Владивостоке, Екатеринбурге, Нижнем Новгороде, Новосибирске, Новокузнецке, Омске, Перми, Ростове, Челябинске и Хабаровске за счет благотворительной организации КЕР-Германия. Я не могу не назвать наших коллег-профессоров – основателей группы ВФМ Ганса-Иорка Римма, Бернхарда Корнхубера и Гюнтера Шеллонга, а также профессоров Хельмута Гаднера (Вена), Гюнтера Хенце (Берлин), Фрица Лямперта (Эссен) и доктора Мартина Фридрихса – врача посольства ФРГ, внесших неоценимый профессиональный и гуманитарный вклад в святое дело лечения детей России со смертельными заболеваниями.

Уже в 1992–1996 гг., обобщая опыт внедрения протокола ВФМ-90 в лечении ОЛЛ у детей России [23–26], было показано, что результаты лечения по этому протоколу (ВФМ-90м) сопоставимы с данными западных клиник.

Основываясь на рандомизированных исследованиях DFCSI (США) и ALLVI (Нидерланды) и опыте, накопленном группой ВФМ, группой врачей под руководством А.И. Карачунского был разработан первый в России отечественный протокол лечения, который был назван Москва–Берлин 1991 (ОЛЛ-МБ-91). В отличие от ранее использованных протоколов, создававшихся эмпирически на основе предшествующего клинического опыта, основной научной идеей новой программы лечения стало представление о ключевой роли оккультной (скрытой) нейрорлейкемии, которая, как мы считаем, имеется у каж-

дого больного и имеет ключевое значение в происхождении рецидивов и, следовательно, неудач в лечении ОЛЛ у детей. В связи с этим Pred был заменен на Dеха как ГКС, имевший наиболее низкий уровень связи с белками плазмы и поэтому показывавший наиболее высокие концентрации в ликворе, был введен режим длительного (в течение нескольких месяцев) применения аспарагиназы и организована локальная химиопрофилактика нейрорлейкемии тремя препаратами в течение первого года терапии. Специальными требованиями к новому протоколу были отказ от применения высокодозной интенсивной ХТ, и как следствие этого – отказ от краниального облучения у большей части больных, организация лечения пациентов в амбулаторных условиях, уменьшение потребности в сопроводительной терапии и в трансфузиях компонентов крови. С 1992 г. сравнение двух режимов ХТ стало проводиться в рамках пилотного рандомизированного моноцентрового исследования.

В 2001 г. подведен 10-летний опыт сравнительного использования двух протоколов лечения – германского и российского и проведена оценка факторов риска, позволяющих дифференцировать лечебную тактику на базе этих двух протоколов лечения более чем у 800 больных. Это позволило в России достигнуть уровня выживаемости свыше 70% [27, 28]. Успех Российской кооперированной группы, создавшей унифицированную компьютерную базу данных для эффективной проспективной обработки больших массивов информации из историй болезней и отработавшей технологию сбора проспективной статистики в кооперированном исследовании, привлек в эту группу другие клиники России и все клиники Республики Беларусь. С 2002 г. Российско-Белорусская кооперированная группа насчитывала уже 32 клиники и была способна рекрутировать в исследование более 300 больных в год.

Это позволило группе Москва–Берлин, завершив исследование, высоко оцененное Международным обществом детских онкологов (SIOP) и позволившее полностью интегрироваться в мировое сообщество, перейти к следующему этапу исследования, а именно к изучению эффективности протокола ALL MB 2002. В это исследование были включены более 1500 больных. Главным итогом исследования стало дальнейшее снижение смертности больных вследствие токсических и инфекционных осложнений [38, 39], в частности, за счет снижения дозы L-аспарагиназы с 10 000 до 5000 ЕД/м², детализации и стандартизации методов сопроводительной терапии [29].

Развитие кооперированных исследований по оптимизации лечения ОЛЛ в России

Работа кооперированной группы Москва–Берлин позволила выявить в ходе исследования ALL-MB 2002 ряд проблем терапии ОЛЛ у детей в России. Так, в первую очередь отмечена

высокая летальность на этапе индукционной терапии и в состоянии ремиссии по сравнению с ведущими зарубежными клиниками. Частота смертей на этапе индукционной терапии была довольно высокой и составляла 4,21% для всех пациентов, а в группе высокого риска – 9,18%. Летальность в ремиссии не различалась у пациентов стандартного и среднего риска и составила около 5%; у пациентов высокого риска, получавших интенсивную высокодозную терапию – 11,22%. Причинами этого стали относительно поздняя диагностика ОЛЛ в России и поступление детей в специализированный центр в плохом общем состоянии.

Проведенный анализ прогностических факторов у пациентов средней группы риска выявил ее неоднородность, т.е. были выявлены резкие различия в выживаемости между отдельными подгруппами пациентов. Так, оказалось, что пороговое инициальное количество лейкоцитов, влияющее на показатели выживаемости, для средней группы риска ниже, чем то, которое используется практически всеми педиатрическими кооперированными группами и составляет $30 \cdot 10^9/\text{л}$, что совпадает с данными, полученными у подростков и взрослых больных. Также у пациентов с инициальной спленомегалией (селезенка выступает на 4 см и более из-под края реберной дуги по данным пальпаторного исследования) 7-летняя безрецидивная выживаемость была приблизительно на 10% ниже, причем как за счет увеличения количества рецидивов, так и за счет увеличения летальности на этапе индукционной терапии. 6-летний CIR изолированных нейрорецидивов был в 2,5 раза выше в группе пациентов со спленомегалией.

Среди пациентов средней группы риска была выявлена подгруппа пациентов без факторов риска, дальнейшая оптимизация терапии и увеличение показателей выживаемости которой могут быть, по-видимому, связаны с уменьшением химиотерапевтической нагрузки и возможным снижением токсичности. Результаты проведенного сравнительного исследования использования двух дозовых режимов L-asr показывают, что ее использование в дозе $5000 \text{ ME}/\text{m}^2$ у пациентов SRG с минимальными факторами риска может привести к значительному улучшению эффективности терапии за счет уменьшения ее токсичности. При отсутствии различий в показателях DFS и RFS у этих пациентов при применении L-asr в дозе 5000 и $10\,000 \text{ ME}/\text{m}^2$ частота гибели детей в ремиссии была в 4,5 раза выше при использовании L-asr в дозе $10\,000 \text{ ME}/\text{m}^2$ (6,1%) по сравнению с использованием L-asr в дозе $5000 \text{ ME}/\text{m}^2$ (1,29%). Также следует отметить, что частота развития тяжелых аллергических и токсических реакций, потребовавших отмены препарата, была в 2 раза выше при использовании L-asr в дозе $10\,000 \text{ ME}/\text{m}^2$, т.е. достаточно большое количество пациентов в конечном итоге не получали этот ключевой для

лечения ОЛЛ препарат. Таким образом, возникла необходимость пересмотра пороговых критериев и рестратификации пациентов средней группы риска.

При анализе результатов терапии пациентов стандартной группы риска была выявлена подгруппа пациентов с недостаточно удовлетворительными результатами терапии – больные с высоким инициальным лейкоцитозом (количество лейкоцитов более $100 \cdot 10^9/\text{л}$) и не-Т-ОЛЛ; 7-летняя EFS в этой подгруппе составила $58 \pm 7\%$. Эта подгруппа больных, безусловно, нуждается в оптимизации и интенсификации терапии. Иммунофенотип бластных клеток не явился значимым прогностическим фактором в протоколе ALL-MB 2002. Показатели выживаемости пациентов с Т-ОЛЛ оказались не ниже, а даже на 5–7% выше, чем пациентов с не-Т-ОЛЛ. Более низкие показатели выживаемости были связаны только с высоким инициальным количеством лейкоцитов (количество лейкоцитов более $100 \cdot 10^9/\text{л}$), причем независимо от иммунофенотипа бластных клеток. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с Т-ОЛЛ и количеством лейкоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$ показатели выживаемости оказались очень высокие при практически полном отсутствии рецидивов с поражением ЦНС. 6-летний CIR изолированных нейрорецидивов также увеличивался только при увеличении инициального лейкоцитоза независимо от иммунологического варианта, т.е. сам по себе Т-ОЛЛ не является фактором риска в данном случае.

Еще одной проблемой является медленный ответ на терапию. При использовании протокола ALL-MB 2002 у 2,92% пациентов средней группы риска и у 19,89% пациентов стандартной группы риска количество бластных клеток в периферической крови на 8-й день терапии составило 1·10% и более; у 18,3% пациентов средней группы риска и у 19,44% пациентов ImRG количество бластных клеток в костном мозге на 15-й день терапии составило 10% и более, при этом результаты терапии у таких больных значительно хуже, чем у больных с быстрым ответом на терапию, что связано и с увеличением количества рецидивов, и с высокой летальностью на этапе индукционной терапии, поскольку в течение длительного периода у этих больных нормальному гемопоэзу препятствует бластная инфильтрация костного мозга. Однако у пациентов средней группы риска, не имеющих дополнительных (выявленных нами ранее) факторов риска, а именно количества лейкоцитов $30 \cdot 10^9/\text{л}$ и более и спленомегалии (селезенки выступает на 4 см и более из-под края реберной дуги), несмотря на то, что частота плохого раннего ответа на терапию не отличается от таковой у всех пациентов средней группы риска, никаких различий в выживаемости в зависимости от ответа на 8-й и 15-й день терапии не обнаружено. Таким образом, критерии отнесения пациентов

к средней группе риска, пересмотренные с учетом массы опухоли, могут стать более важным прогностическим фактором эффективности терапии, чем ранний ответ на терапию у пациентов средней группы риска, получающих лечение по протоколам серии ALL-MB.

Полученные данные были положены в основу создания и организации нового исследования ALL-MB 2008, в которое вошли 54 клиники. Одной из основных идей этого протокола стала новая стратификация на группы риска. Основным ГКС в этом исследовании стал Деха. Однако, учитывая сохраняющуюся высокую летальность на этапе индукционной терапии, исследователи решили использовать в фор-фазе и на ранних сроках индукции L-asf (PEG-asf) в надежде на более раннее достижение ремиссии, улучшение ответа на 8-й и 15-й дни терапии и, как следствие, сокращение длительности аплазии, уменьшение частоты тяжелых инфекций и снижение ранней смертности. У части пациентов средней группы риска согласно рандомизации антрациклины (DNR) в индукции не используются вовсе, при этом одной из задач является решение вопроса, приведет ли это к уменьшению токсичности без потери эффективности терапии. Еще одной задачей стало рандомизированное сравнение эффективности 9 введений PEG-asf в дозе 1000 МЕ/м² и 18 введений аспарагиназы *E. coli* в дозе 5000 МЕ/м² в терапии консолидации у больных средней группы риска; вопрос, на который исследователи рассчитывали получить ответ, состоял в том, приведет ли использование PEG-asf к улучшению OS и EFS за счет уменьшения риска развития рецидивов и снижения токсичности. Также в протоколе ALL-MB 2008 продолжено рандомизированное сравнение эффективности HD-MTX и LD-MTX. Одной из крайне важных задач исследования ALL-MB 2008 было решение вопроса, возможен ли полный отказ от краниального облучения у всех больных или отдельных подгрупп пациентов ImRG; а также достаточно ли для контроля нейтролейкемии у таких больных дополнительных люмбальных пункций в терапии консолидации.

Исследование ОЛЛ-МБ 2008 успешно завершено в 2014 г. Материал, которым располагает кооперированная группа, уникален, в протокол вошли 3461 больной со сроком наблюдения до 6 лет в возрасте от 1 мес до 28 лет. По предварительным данным, 86% детей живы, безрецидивная выживаемость детей, больных ОЛЛ, составила 81% [31, 32]. Во время его проведения в протокольную группу вошли клиники Узбекистана и Армении. Протокол имеет международную регистрацию и по существу является визитной карточкой российской клинической науки. Сравнительные данные результатов лечения ОЛЛ у детей Российской Федерации и ведущими международными группами кооперированных исследований представлены в таблице. В 2015 г. начато исследование эффективности нового про-

токола ОЛЛ-МБ 2015. Принципиальным отличием этого исследования является новая концепция стратификации на различные терапевтические группы, в которой основополагающую роль играют иммунофенотип и молекулярная генетика бластных клеток. Впервые разработана совершенно новая стратификация на группы риска для пациентов с Т-ОЛЛ, основанная как на клинических параметрах и ответе опухоли на терапию, так и на экспрессии CD1a на бластных клетках. Пациенты с В-линейным-ОЛЛ старше 15 лет выделяются в отдельную подгруппу, и среди них предполагается провести прямое рандомизированное сравнение эффективности различных ГКС.

Новые направления лечения ОЛЛ

Недавние открытия молекулярно-генетического патогенеза ОЛЛ и разработка таргетной коррекции молекулярных мутаций подготовили почву для развития новых подходов прецизионной медицины против рака [41]. Одним из примеров такого лечения является использование ингибиторов тирозинкиназы у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) – раком, обусловленным гибридным онкопротеином BCR-ABL1. Лечение с применением ингибиторов тирозинкиназы (иматиниб и схожих препаратов) превратило ХМЛ из заболевания, требующего интенсивной терапии, часто включающей в себя трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, в хроническое заболевание, которое в большинстве случаев можно успешно вести в течение десятилетий с помощью перорального применения ингибиторов тирозинкиназы, с потенциальной возможностью прекращения лечения у некоторых пациентов. Это стало основанием для использования этих препаратов для Ph-позитивных ОЛЛ.

Так, до начала использования ингибиторов тирозинкиназы выживали менее половины детей с Ph-позитивным ОЛЛ. Сочетание иматиниба с цитотоксической химиотерапией оказалось высокоэффективным для лечения детей с Ph-позитивным ОЛЛ и минимизировало необходимость в проведении трансплантации гемопоэтических клеток при первой ремиссии [42].

В качестве таргетной терапии можно использовать иммунотерапию к различным кластерам (антигенам) дифференцировки опухолевых клеток, например, CD19 присутствуют на большинстве клеток В-линейного ОЛЛ. Имеется план и стратегия по преобразованию с внутриклеточными сигнальными доменами Т-клеточного рецептора, по перенацеливанию цитотоксических Т-лимфоцитов на то, чтобы они распознавали и уничтожали клетки В-клеточного ОЛЛ. Такие Т-клетки, модифицированные с помощью химерного антигенного рецептора, обеспечивают новую важную терапевтическую опцию.

В одном исследовании 30 детей, ранее проходивших интенсивное лечение многократно реци-

Результаты современных исследований, включающих детей и подростков с ОЛЛ в России, Северной Америке и Западной Европе

Исследовательская группа	Испытание	Источник/ссылка	Место проведения	Годы	Подгруппа	Число пациентов	Бессобытийная выживаемость, %	Общая выживаемость, %
МВ (Москва-Берлин)	ALL-MВ 2002	Ю.В. Румянцева и др. [29], А. Karachunskiy и др. [30]	Россия, Беларусь	2002–2007	Все пациенты В-клет. ОЛЛ Т-клет. ОЛЛ	1544 1180 161	72 75 67	78 82 720
	ALL-MВ 2008	Г.Р. Шарапова и др. [31], Д.В. Литвинов и др. [32]	Россия, Беларусь, Армения, Узбекистан	2008–2014	Все пациенты В-клет. ОЛЛ Т-клет. ОЛЛ	3598 3155 399	82 83 72	86 88 75
COG	Множество испытаний	S.P. Hunger и др. [33]	США, Канада, Австралия, Новая Зеландия	2000–2005	Все пациенты В-клет. ОЛЛ Т-клет. ОЛЛ	6994 5845 457	нет данных нет данных нет данных	91,3 92 81,5
SJCRH	Total Therapy Study XV (Исследование «Тотальная терапия XV»)	С.Н. Pui и др. [34]	США	2000–2007	Все пациенты В-клет. ОЛЛ Т-клет. ОЛЛ	498 422 76	85,6 86,9 78,4	93,5 94,6 87,6
DFCI*	Объединенный протокол 00-01 DFCI ALL	L.M. Vrooman и др. [35]	США, Канада	2000–2004	Все пациенты В-клет. ОЛЛ Т-клет. ОЛЛ	492 443 49	80 82 69	91 нет данных нет данных
AIEOP-8FM	AIEOP-BFM ALL 2000	M. Schrappe и др. [36]	Западная Европа	2000–2006	Все пациенты В-клет. ОЛЛ Т-клет. ОЛЛ	4480 4016 464	80,3 80,4 75,9	91,1 91,8 80,7
MRC-NCRI	UKALL 2003	A. Vora и др. [37]	Великобритания	2003–2011	Все пациенты В-клет. ОЛЛ Т-клет. ОЛЛ	3126 2731 388	87,2 нет данных нет данных	91,5 нет данных нет данных
DCOG	Протокол DCOG ALL-9	A.J. Veerman и др. [38]	Нидерланды	1997–2004	Все пациенты В-клет. ОЛЛ Т-клет. ОЛЛ	859 701 90	81 82 72	86 нет данных нет данных
EORTC CLG	EORTC CLG 58591	C. Domenech и др. [39]	Бельгия, Франция	1998–2008	Все пациенты	1940	82,6	89,7
NORNO	ALL-2000	K. Schmiegelow и др. [40]	Дания, Финляндия, Исландия, Норвегия, Швеция	2000–2007	Все пациенты В-клет. ОЛЛ Т-клет. ОЛЛ	1023 906 115	79 81 64	89 91 72

Дети младше 1 года были исключены из данных представленных исследований. МВ – Российская кооперированная исследовательская группа по исследованию детского рака, АIEOP – Итальянская ассоциация детских гематологов и онкологов, BFM Берлин – Франкфурт-Мюнстер, DCOG – Голландская детская онкологическая группа, DFCI – Институт рака Дана Фарбер, EORTC CLG – Европейская организация по исследованию и лечению рака – Группа по исследованию детского лейкоза, MRC-NCRI Медицинский исследовательский совет – Национальный исследовательский институт рака, NORNO – Общество детской гематологии и онкологии Скандинавских стран, SJCRH – Детский научный госпиталь Святого Иуды (США) и UKALL – Национальное исследование ОЛЛ рабочей группы медицинского исследовательского совета по исследованию лейкоза у детей в Великобритании. Указанные процентные показатели выживаемости являются показателями за 5 лет, за исключением показателей исследования АIEOP-BFM, где показатели выживаемости регистрировались за 7 лет.

дивировавшего ОЛЛ, получали лечение с помощью Т-клеток, модифицированных с помощью

химерного антигенного рецептора; 90% детей достигли ремиссии, приблизительно $\frac{2}{3}$ достиг-

ли стойкой ремиссии. Приблизительно $\frac{3}{4}$ детей были живы спустя 6 месяцев после инфузии [43]. Ремиссии длились в течение 1–3 лет последующего наблюдения. Многие пациенты страдали синдромом высвобождения цитокинов в тяжелой степени после активации цитотоксических Т-клеток *in vivo*. Данный синдром сопровождался высокими уровнями интерлейкина 6 в сыворотке, который можно было успешно вылечить с помощью анти-интерлейкин 6 моноклонального антитела тоцилизумаба. Исследования длительности терапии с помощью Т-клеток с химерным антигенным рецептором (Clinical Trials.gov number, NCT02445222) и ее роли для пациентов с ОЛЛ более ранней стадии (NCT02435849) продолжаются в настоящее время.

Другая стратегия – направить иммунный ответ Т-клеток против клеток ОЛЛ, осуществляется с помощью препарата блинатумомаб (blinatumomab), генетически модифицированного антитела, содержащего фрагменты, которые распознают и CD19, и CD3 (присутствующий на всех Т-клетках) и таким образом приводят Т-клетки в прямое взаимодействие с клетками В-клеточного ОЛЛ, позволяя цитотоксическим Т-клеткам уничтожать их [44], что показано на резистентных взрослых больных ОЛЛ. В настоящее время блинатумомаб проходит тестирование в лечении детей с первым рецидивом В-клеточного ОЛЛ (NCT02101853). Препарат будет доступен для лечения детей России в 2016 г.

Отдаленные токсические эффекты лечения ОЛЛ и онтогенетическая реабилитация детей

Приблизительно 2–3% детей с ОЛЛ умирают, не достигнув ремиссии, и еще 4–5% умирают от токсических эффектов во время ремиссии [45]. Пациенты с синдромом Дауна, дети до 1 года, подростки более старшего возраста и пациенты, получающие более интенсивную терапию, имеют повышенный риск наступления смерти из-за токсических эффектов, в большинстве случаев вследствие инфекции. Риски можно снизить при помощи внесения модификаций в терапию и благодаря сопроводительной терапии. В то время как показатели уровня излечения ОЛЛ улучшаются, смерть, обусловленная проводимым лечением, составляет более высокий процент всех случаев смерти.

Одной из наиболее неприятных проблем, связанных с современным лечением ОЛЛ, является остеонекроз, возникающий у 5–10% пациентов. Риск развития этого осложнения намного выше среди подростков (15–20%), чем среди маленьких детей, девочки страдают им чаще, чем мальчики. Чаще всего остеонекроз поражает основные суставы, в особенности бедра, голени, плечевые и голеностопные суставы, и часто требует хирургического лечения, в т.ч. замены сустава и длительной реабилитации [46].

Другие, связанные с лечением эффекты,

включают в себя метаболический синдром и ожирение, нарушение функций сердечно-сосудистой системы и токсические воздействия на ЦНС и периферическую нервную систему. Каждый из них вызван противолейкозными лекарственными препаратами, и риск возникновения побочных действий у человека находится под влиянием генетических факторов организма-хозяина, влияющих на метаболизм и активность лекарственного препарата. Таким образом, важной целью является подбор лекарственной нагрузки в соответствии с прогнозируемым риском возникновения и рецидива и специфических токсических действий.

Ясно, что ребенок, вылечившийся от ОЛЛ, имеет в запасе еще 60–80 лет жизни. В этой связи насущными вопросами являются: будет ли данная ожидаемая продолжительность жизни сокращена из-за лейкоза, его лечения, или обоими этими факторами; возникают ли хронические нарушения здоровья, влияющие на повседневную жизнь, чаще или с более высокой степенью тяжести у выживших детей по сравнению с теми, кто никогда не лечился от детского лейкоза; и существуют ли соматические, эмоциональные или нейрокогнитивные эффекты, ограничивающие реализацию потенциальных возможностей выжившего ребенка в полном объеме. К сожалению, многие выжившие после ОЛЛ страдают от хронических токсических эффектов и имеют серьезные нейрокогнитивные последствия, причем они усиливаются по мере того, как приближается средний возраст [47, 48]. Непрерывное длительное наблюдение за лицами, имевшими ОЛЛ в детстве, крайне важно для определения рисков и разработки стратегии снижения рисков, смягчения токсических эффектов или того, и другого.

Это призваны сделать междисциплинарные и межведомственные программы медицинской, нейрокогнитивной, физической, академической, нутритивной и медико-психолого-социальной реабилитации детей и членов их семей [49].

Предпосылки успеха в лечении ОЛЛ подростков и молодых взрослых

Показатели уровня выживаемости среди подростков с ОЛЛ ниже аналогичных показателей среди детей, а в случае с молодыми взрослыми показатели выживаемости еще хуже [3, 16]. Причины данных различий являются многофакторными и включают в себя дефекты лечения, более высокий уровень распространения неблагоприятных генетических подтипов среди пациентов более старшего возраста, меньшую способность подростков и молодых взрослых получать интенсивную терапию без нежелательных побочных действий; а также социальные факторы, такие как страховое покрытие и отсутствие родительского надзора за ходом лечения. С учетом того, что лишь 15 лет назад в нашей стране подростков в возрасте 15–18 лет перевели

под наблюдением педиатров, а подростки в возрасте от 19 лет до 21 года продолжают наблюдаться в амбулаторной взрослой сети, национальная кооперированная группа, во-первых, инициировала обязательное включение подростков до 18 лет в мультицентровое исследование в субъектах РФ, а, во-вторых, развернула на базе гематологического стационара Городской клинической больницы им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы первое в стране специализированное отделение подростковой гематологии, на базе которого было проведено сравнительное исследование эффективности педиатрических протоколов ALL-BFM 90 и ALL-MB 91 у подростков старше 19 лет и лиц молодого возраста (до 29 лет). В 2003 г. было завершено исследование эффективности лечения ОЛЛ у подростков до 18 лет, получивших лечение в педиатрической сети; 7-летняя RFS в результате использования обоих протоколов составила 67%. Эффективность протоколов ALL-BFM 90т и ALL-MB 91 у подростков 15–19 лет и у лиц молодого возраста (20–29 лет) с первичным ОЛЛ, получавших лечение во взрослой сети (6-летняя EFS 67±9 и 54±10% соответственно), оказалась сопоставимой с эффективностью указанных протоколов у подростков младшей (10–14 лет) возрастной группы (6-летняя EFS 63±6%). Кроме того, протокол ALL-MB 91 оказался более приемлемым с точки зрения органной токсичности и количества инфекционных осложнений в период агранулоцитоза, сопровождающего агрессивную индукционную терапию, что позволило достичь 5-летнюю RFS 75% [3]. Эти исследования были удостоены премии Правительства Москвы в области здравоохранения.

В мировой практике учреждения и кооперативные группы, проводящие лечение у молодых взрослых с ОЛЛ, успешно адаптировали лечение, смоделированное на основе режимов лечения для детей. Данная стратегия подходит для пациентов в возрасте приблизительно до 50 лет, а предварительные результаты предполагают значительные улучшения в показателях выживаемости взрослых больных [50].

Так как в странах с низким и средним уровнем дохода популяция детей выше, чем в странах с высоким уровнем доходов, то суммарное количество детей с диагнозом ОЛЛ также выше в этих странах. Эти дети, по данным анализа лите-

ратуры, имеют более низкие показатели выживаемости по сравнению с детьми, получающими лечение в странах с высоким уровнем дохода, что недопустимо. Так как ОЛЛ можно диагностировать при помощи простых методов и успешно лечить относительно недорогими химиотерапевтическими препаратами, то возможно быстро улучшить исход в случае с детьми с ОЛЛ в странах с низким и средним уровнем дохода. Благодаря сотрудничеству и двустороннему партнерству между центрами в странах с высоким уровнем дохода в Северной Америке и Западной Европе и детскими онкологическими центрами в Азии, Центральной и Южной Америке и Восточной Европе, показатели выживаемости среди детей с ОЛЛ значительно улучшились.

Россия и ее технологии интересны для стран Азиатско-Тихоокеанского региона, как страна, успешно преодолевшая разрыв с результатах лечения детей с ОЛЛ. Именно поэтому ВОЗ на 68-й сессии (май 2015 г.) избрала Россию и ее специалистов в качестве трансляторов успешных технологий лечения ОЛЛ в страны Азии и Тихоокеанского региона.

Заключение

За последние несколько лет мы стали свидетелями огромных достижений в области нашего понимания биологии ОЛЛ и невероятной эффективности таргетных химических и биологических терапевтических подходов к лечению заболевания, являющегося рефрактерным к другим видам лечения. Ожидается, что в течение нескольких следующих лет геномная картина ОЛЛ будет описана полностью, биологические причины терапевтических неудач будут полностью объяснены и роли серии новых химических и биологических препаратов будут определены. Когда уровень излечения в случаях с детским ОЛЛ достигнет 100%, главными направлениями терапии станет совершенствование сложных токсических режимов так, чтобы они включали более простые и безопасные подходы, которые приведут к высокому качеству жизни в сочетании с длительной выживаемостью детей и разработкой методов научно-обоснованной реабилитации детей, в основе которых лежит онтогенетический подход, лежащий в основе биологии развития.

Литература

1. Farber S, Diamond LK. Temporary remission in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist Y-aminopteroyl – glutamic acid. *N. Engl. J. Med.* 1948; 238: 787–793.
2. Кисляк Н.С. Острый лейкоз у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1966.
3. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2015; 14 (1): 5–15.
4. Pinkel D. History and development of total therapy for acute lymphocytic leukemia. In: Murphy S.B., Gilbert J.R., eds.

Leukemia research: advances in cell biology and treatment. New York: Elsevier Science Publishing, 1983: 189–201.

5. Simone JV, Aur RJ, Pinkel D, et al. Combined modality therapy of acute lymphocytic leukemia. *Cancer.* 1975; 35 (1): 25–35.
6. Курмашов В.И. Нейтролейкоз у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1981.
7. Bleyer WA. Central nervous system leukemia. *Pediatr. Clin. North. Am.* 1988; 35 (4): 789–814.
8. Richm H, Fickert HJ, Schrappe M, et al. Therapy results in five ALL-BFM Studies since 1970: implications of

risk factors for prognosis. *Haem. Blood. Transf.* 1987; 30: 139–146.

9. *Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al.* Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood.* 1994; 84 (9): 3122–3133.

10. *Ленская Р.В.* Цитологические критерии диагноза и прогноза острого лейкоза у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1983.

11. *Румянцев А.Г.* Острый лимфобластный лейкоз у детей (клинико-иммуноцитологические параллели, состояние иммунитета, тактика лечения и реабилитации»: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1983.

12. *Маякова С.А.* Лечение и прогноз острого лимфобластного лейкоза у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1986.

13. *Miller DR, Miller LP.* Acute lymphoblastic leukemia in children: an update of clinical, biological and therapeutic aspects. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1990; 10 (2): 131–164.

14. *Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al.* Outcome of treatment in children with hypodiploid ALL. *Blood.* 2007; 110: 1112–1115.

15. *Wiemles JL, Cazzaniga G, Daniotti M, et al.* Prenatal origin of acute lymphoblastic leukemia in children. *Lancet.* 1999; 354: 1499–1503.

16. *Hunger SP, Mullighan CG.* Acute lymphoblastic leukemia in children. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (16): 1541–1552.

17. *Roberts KC, Li Y, Payne-Turner D, et al.* Targetable Kinase-activation lesion in Rh-like ALL. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1005–1015.

18. *Riehm H, Gadner H, Jessenberger K, et al.* Radikale kombinierte chemo- und radiotherapie der akutenleukaemie des kindes. In: Leukaemie. R. Gross und J. van de Loo, eds. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1972.

19. *Riehm H, Gadner H, Henze G, et al.* The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study, 1970–1976. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1980; 2 (4): 299–306.

20. *Henze G, Langermann H-J, Ritter J, et al.* Treatment strategy for different risk groups in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the BFM study group. *Haematol. Blood. Transfus.* 1981; 26: 87–93.

21. *Mörcke A, Zimmermann M, Reiter A, et al.* Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia.* 2010; 24 (2): 265–284.

22. *Bleyer VVA, Coceia P, Sather H, et al.* Reduction of central nervous system leukemia with a pharmacokinetically derived intrathecal methotrexate dosage regimen. *J. Clin. Oncol.* 1983; 1 (5): 317–325.

23. *Румянцев А.Г., Самочатова Е.В., Хамдан Т.* Терапия острого лимфобластного лейкоза у детей по программе BFM. *Педиатрия.* 1991; 11: 58–63.

24. *Алейникова О.В.* Современные технологии диагностики и лечения острых лейкозов у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1999.

25. *Карачунский А.И.* Современная стратегия терапии ОЛЛ у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1999.

26. *Мякова Н.В.* Эффективность терапии и прогностические факторы в мультицентровом исследовании протокола ОЛЛ – БФМ – 90М у детей с острым лимфобластным лейкозом: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2002.

27. *Карачунский А.И., Румянцев А.Г., Штакельберг А. и др.* Сравнение протоколов ALL-BFM-90 и ALL-MB-91 для лечения острого лимфобластного лейкоза у детей (предварительные результаты). *Педиатрия.* 1995; 2: 10–14.

28. *Karachunskiy A, Herold R, von Stackelberg A, et al.* Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukemia in Russia. *Leukemia.* 2008; 22 (6): 1144–1153.

29. *Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Алейникова О.В. и др.* Эффективность протокола ALL-MB 2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Терапевтический архив.* 2010; 7: 11–20.

30. *Karachunskiy A, Roumiantseva J, Lagoiko S, et al.* Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone – long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB 2002. *Leukemia.* 2015; 29 (9): 1955–1958.

31. *Шарапова Г.Р., Румянцева Ю.В., Войченко Э.Г. и др.*

Терапия Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза у детей: опыт Российско-Белорусской кооперированной группы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2015; 14 (1): 26–38.

32. *Литвинов Д.В., Карелин А.Ф., Романова К.И., Румянцева Ю.В., Карачунский А.И.* Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы. *Доктор.Ру.* 2015; 10 (111): 30–37.

33. *Hunder SP, Lu X, Devidas M, et al.* Impaired survival for children and adolescents from 1990–2005; a report from the Children Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1663–1669.

34. *Pui CH, Campana D, Pei D, et al.* Treating childhood ALL without clonal irradiation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2730–2741.

35. *Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, et al.* Post-induction dexa and individualized dosing of L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed ALL: results from a randomized study – Dana Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 202–210.

36. *Schrapppe M, Valsecchi MG, Bartram CR, et al.* Late MPD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL; results of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood.* 2011; 118: 2077–2084.

37. *Vora A, Goulden N, Wade R, et al.* Treatment reduction for children and young adults with low-risk ALL defined by minimal residual disease (UKALL2003), a randomized controlled trial. *Lancet. Oncol.* 2013; 14: 199–209.

38. *Veerman AJ, Kamps WA, Vanderberg H, et al.* Dexa-based therapy for childhood ALL: results of the prospective DCOG protocol ALL-9 (1997–2004) *Lancet. Oncol.* 2009; 10: 957–966.

39. *Domenech C, Suciu S, De Morelloose B, et al.* Dexamethasone (6 mg/m²/day) and prednisolone (60 mg/m²/day) were equally effective as induction therapy for childhood ALL in the EORTC CLG 58951 randomized trial. *Haematologica.* 2014; 99: 1220–1227.

40. *Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, et al.* Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood ALL. *Leukemia.* 2010; 24: 345–354.

41. *Collins FS, Varmus H.* A new initiative on precision medicine. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 793–795.

42. *Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al.* Long-term follow-up in imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive ALL. *Children's Oncology Group study AALL0031. Leukemia.* 2014; 28: 1467–1471.

43. *Maude SL, Fray N, Shaw PA.* Chimeric antigen receptor T-cells for sustained remissions in leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1507–1517.

44. *Topp MS, Glikhuget N, Stein AS, et al.* Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed of refractory B-precursor ALL, a multicenter, single arm? Phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 57–66.

45. *Blanco E, Beyene J, Maloney AM, et al.* Non-relapse mortality of pediatric ALL: a systematic review and meta-analysis. *Leuk. Lymph.* 2012; 53: 878–885.

46. *Winkel ML, Pieters R, Wind EJ, et al.* Management and treatment of osteonecrosis in children and adolescents with ALL. *Haematologica.* 2014; 99: 430–436.

47. *Krull KR, Brinkman TM, Li C, et al.* Neurocognitive outcomes decafees after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the studye lifetime cohort study. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 4407–4415.

48. *Румянцев А.Г., Володин Н.Н., Касаткин В.В., Митраков Н.Н.* Концепция медицинской, нейрокогнитивной и психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. *Вестник восстановительной медицины.* 2015: 65–71.

49. *Румянцев А.Г., Володин Н.Н., Касаткин В.В., Карелин А.Ф. и др.* Междисциплинарная комплексная реабилитация детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. *Гематология, трансфузиология. Восточная Европа.* 2015; 3: 15–39.

50. *De Angelo DJ, Stevenson KF, Dahlberg SE, et al.* Long-term outcome of pediatric inspired regimen used for adults aged 18–50 years with newly diagnosed ALL. *Leukemia.* 2015; 29: 529–534.