

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.155.392.2-036.11-085

Гаврилина О.А.¹, Паровичникова Е.Н.¹, Троицкая В.В.¹, Кузьмина Л.А.¹, Бондаренко С.Н.²,
Соколов А.Н.¹, Лапин В.А.³, Зарубина К.И.¹, Басхаева Г.А.¹, Лукьянова И.А.¹, Клясова Г.А.¹,
Судариков А.Б.¹, Обухова Т.Н.¹, Савченко В.Г.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РН-ПОЗИТИВНЫМ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПО ПРОТОКОЛАМ РОССИЙСКОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России,
125167, г. Москва, Россия;

² НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия;

³ ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», 150062, г. Ярославль, Россия

С 2009 г. российской научно-исследовательской группой по изучению острых лейкозов проводится терапия Rh-позитивных (Rh⁺) острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) по протоколам химиотерапии (ХТ), основанным на постоянном непрерывном химиотерапевтическом воздействии в комбинации с ежедневным непрерывным применением иматиниба. По результатам исследований, полученным в 2011 г., был разработан протокол ОЛЛ-2012 для лечения Rh⁺ ОЛЛ, в котором была деэскалирована ХТ.

Цель исследования – сравнить результаты терапии, – эффективность и долгосрочные результаты у больных, пролеченных по протоколу «ОЛЛ-2009» с ингибиторами тирозинкиназ и по протоколу «ОЛЛ-2012».

Материалы и методы. В исследование включены больные с впервые диагностированным Rh⁺ ОЛЛ, которым с 2009 по 2017 гг. проводили терапию в одном из трех центров (НМИЦ гематологии г. Москва, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ОКБ г. Ярославль), из них 12 больным проводили лечение по протоколу «ОЛЛ-2009» с постоянным приемом иматиниба, 23 больным – по протоколу «ОЛЛ-2012». В исследование не включены больные, которым выполняли терапию в других центрах.

Результаты. На каждом из протоколов были зарегистрированы по 2 летальных исхода при терапии: «ОЛЛ-2009» с иматинибом – 1 (8%) больной в индукции от тромботических осложнений (тромбоз мезентериальной легочной артерии), 1 (8%) больной на консолидации после достижения ремиссии от инфекционных осложнений; «ОЛЛ-2012» – 1 (4%) больной, находящийся в индукции от инфекционных осложнений (инвазивный микоз), 1 (4%) больной на консолидации от тромботических осложнений (острое нарушение мозгового кровообращения). Статистически значимых различий в частоте достижения полных ремиссий после индукционных курсов не выявлено, и их частота составила 83 и 87% соответственно. У больных, получивших лечение по протоколу «ОЛЛ-2009» с ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), частота достижения полной молекулярной ремиссии (ПМР) после 2-го курса индукционной терапии (70-й день протокола) наблюдалась у 3(43%) из 7 больных, а при проведении терапии по протоколу «ОЛЛ-2012» у 11 (55%) из 20 больных. При этом различия в частоте не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Рефрактерное течение заболевания констатировано у 1 (8%) больного при терапии по протоколу «ОЛЛ-2009» с ИТК и у 1 (4%) больного при терапии по протоколу «ОЛЛ-2012». У всех больных Rh-позитивным ОЛЛ ($n = 35$), которым проводили терапию по протоколам российской исследовательской группы, общая выживаемость составила 55%, а безрецидивная – 40%. У 14 (40%) из 35 больных была выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Заключение. По данным ретроспективного многоцентрового исследования российской группы по лечению ОЛЛ было показано, что деинтенсификация химиотерапевтического воздействия на фоне постоянной терапии ИТК не повлияла на эффективность терапии, но позволила повысить выполняемость протокола у больных.

Ключевые слова: Rh-позитивный острый лимфобластный лейкоз; ингибиторы тирозинкиназ; лечение.

Для цитирования: Гаврилина О.А., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Бондаренко С.Н., Соколов А.Н., Лапин В.А., Зарубина К.И., Басхаева Г.А., Лукьянова И.А., Клясова Г.А., Судариков А.Б., Обухова Т.Н., Савченко В.Г. Результаты ретроспективного многоцентрового исследования терапии Rh-позитивных острых лимфобластных лейкозов по протоколам российской исследовательской группы. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(4): 172-180. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-172-180>

Gavrilina O.A.¹, Parovichnikova E.N.¹, Troitskaya V.V.¹, Kuzmina L.A.¹, Bondarenko S.N.², Sokolov A.N.¹, Lapin V.A.³,
Zarubina K.I.¹, Baskhaeva G.A.¹, Lukyanova I.A.¹, Klyasova G.A.¹, Sudarikov A.B.¹, Obukhova T.N.¹, Savchenko V.G.¹

THE RESULTS OF THE RETROSPECTIVE MULTICENTRE STUDY OF THE THERAPY OF PH-POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA ACCORDING TO THE PROTOCOLS OF THE RUSSIAN RESEARCH GROUP

¹ National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation;

² Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology n.a. R.M. Gorbacheva
Pavlov's First St Petersburg State Medical University, St. Petersburg, 197022, Russian Federation;

³ Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, 150062, Russian Federation

Introduction. Since 2009, the RALL Group has been treating Ph-positive ALL by protocols based on a continuous chemotherapeutic approach with TKI combination. Based on the results of the studies received in 2011, a protocol was developed for ALL-2012 for the treatment of Ph-positive ALL, in which chemotherapy was de-escalated.

Aim. The aim of the study was to compare the efficacy and long-term results in patients treated by ALL-2009 protocol with TKI and ALL-2012 protocol.

Materials and methods. The study included patients with newly diagnosed Ph-positive ALL who received therapy from 2009 to 2017 in one of 3 centers: 12 patients who were treated according to the ALL-2009 protocol with TKI, and 23 patients treated according to the ALL-2012 protocol. The study does not include patients who have been treated in other centers.

Results. Two deaths were recorded on each protocol: ALL-2009 with imatinib – 1 (8%) in induction and 1 (8%) in consolidation; ALL-2012 – 1 (4%) patient in induction and 1 (4%) in consolidation treatment. There were no significant differences in the frequency of complete remissions after induction courses, and their incidence was 83% and 87%, respectively. In group of patients that were treated by ALL-2009 protocol with ITK, the frequency of complete molecular remission after 2 courses of induction therapy (the 70th day of the protocol) was 43% (3 of 7 patients), and those who received therapy by ALL-2012 protocol – 55% (in 11 of 20 patients). The differences in the frequency were not statistically significant ($p > 0.05$).

Refractory of the disease was detected in 1 (8%) of the patients on the ALL-2009 protocol with ITK and in 1 (4%) of the patients on the ALL-2012 protocol. In all patients with Ph-positive ALL ($n = 35$) the overall survival was 55% and the disease-free survival was 40%. Fourteen (40%) of 35 patients underwent transplantation of hematopoietic stem cells.

The conclusion. According to the retrospective multicentre study of the RALL, it was shown that de-intensification of chemotherapeutic treatment against the background of constant therapy of TKI did not affect the effectiveness of therapy.

Key words: acute lymphoblastic leukemia; tyrosine kinase inhibitors; therapy.

For citation: Gavrilina O.A., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Kuzmina L.A., Bondarenko S.N., Sokolov A.N., Lapin V.A., Zarubina K.I., Baskhaeva G.A., Lukyanova I.A., Klyasova G.A., Sudarikov A.B., Obukhova T.N., Savchenko V.G. The results of the retrospective multicentre study of the therapy of Ph-positive acute lymphoblastic leukemia according to the protocols of the Russian research group. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfusiologya)*. 2017; 62(4): 172-180. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-172-180>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 25 Dec 2017

Accepted 29 Dec 2017

Результаты терапии больных Ph-позитивным острым лимфобластным лейкозом по протоколам различных исследовательских групп

Ph-позитивный (Ph⁺) острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) встречается, по данным разных авторов, у 2–10% детей, больных ОЛЛ, и у 25–30% взрослых, больных ОЛЛ. Его частота увеличивается с возрастом, и у больных ОЛЛ старше 50 лет более 50% составляют именно Ph⁺ вариант ОЛЛ [1–4]. Обнаружение транслокации (9;22) (q34;q11) имеет важное клиническое значение, поскольку современная терапия для этой группы больных предполагает применение ингибиторов тирозинкиназ.

В начале 1980-х годов лишь около 10% взрослых больных ОЛЛ переживали 5-летний период. До недавнего времени Ph⁺ ОЛЛ расценивали как вариант заболевания с плохим прогнозом. Это нашло отражение в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ за 2008 г., где было указано, что этот вариант ОЛЛ и у детей, и у взрослых имеет наихудший прогноз среди

всех вариантов ОЛЛ [4]. В последние годы частота полных ремиссий достигла в среднем 84%, а по данным некоторых исследований – 95–100%; при этом 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составляла 35–40% [5–9]. Эти результаты достигнуты благодаря появлению новых лекарственных препаратов и внедрению высокоэффективных режимов терапии.

Применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) радикально изменило результаты терапии Ph⁺ ОЛЛ. К препаратам 1-го поколения ингибиторов тирозинкиназ относится иматиниб. Применение монотерапии иматинибом не позволяло добиваться длительного сохранения ремиссии. В связи с этим иматиниб был использован в сочетании с разными программами химиотерапии (ХТ) (табл. 1). Американские, японские и французские исследователи представили результаты лечения иматинибом в суточной дозе 600 мг на фоне ХТ [10–15]. Достижение клинко-гематологической ремиссии отмечалось у 93–96% больных, при этом у 60% больных в американском исследовании была достигнута и молекулярная ремиссия [12, 13]. Корейские и немецкие исследователи также представили результаты ХТ в сочетании с иматинибом при разных режимах. К. Lee и соавт. [14, 15] продемонстрировали оптимистичные результаты выживаемости при поочередном применении иматиниба с ХТ. В. Wassmann и соавт. [16] показали преимущества ХТ на фоне непрерывного применения иматиниба. Таким образом, включение постоянного приема иматиниба в терапию Ph⁺ ОЛЛ заметно улучшило результаты выживаемости больных как при применении иматиниба поочередно с ХТ, так и при их одновременном использовании [10–18].

Дальнейшие исследования рабочих групп по изучению ОЛЛ были направлены на деэскалацию химиотерапевтического подхода. Это было необходимо вследствие того, что этот вариант ОЛЛ чаще встречается у больных старшей возрастной группой, что обуславливает высокую токсичность и летальность на фоне высокодозной ХТ,

Для корреспонденции:

Гаврилина Ольга Александровна, кандидат мед. наук, научный сотрудник, врач-гематолог отделения интенсивной химиотерапии гемобластозов и депрессии кроветворения со стационаром дневного пребывания ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 126167, г. Москва, Россия. E-mail: dr.gavrilina@mail.ru

For correspondence:

Gavrilina Olga A., MD, PhD, researcher National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: dr.gavrilina@mail.ru

Information about authors:

Gavrilina O.A., <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>;
Parovichnikova E.N., <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>;
Troitskaya V.V., <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>;
Kuzmina L.A., <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>;
Sokolov A.N., <http://orcid.org/0000-0003-1494-7978>;
Zarubina K.I., <http://orcid.org/0000-0003-2947-6398>;
Klyasova G.A., <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>;
Sudarikov A.B., <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>;
Obukhova T.N., <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>;
Savchenko V.G., <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>.

Таблица 1

Клинические исследования по применению иматиниба в терапии 1-й линии у больных Ph⁺ острым лимфобластным лейкозом

Исследование	Число больных	Медиана возраста, годы	Применение иматиниба с ХТ	ПР, %	Рецидив, %	БСВ, % (годы)	ОВ, % (годы)
D. Thomas [10, 11]	45	51 (17–84)	Одновременно	93	22	68 (3)	55 (3)
M. Yanada [12], M. Towatary [13]	80	48 (15–63)	Одновременно	96	26	51 (2)	58 (2)
K. Lee [14, 15]	20	37 (15–67)	Одновременно	95	32	62 (2)	59 (2)
	29	36 (18–55)	Поочередно	79	4	78 (3)	78 (3)
B. Wassmann [16]	45	41 (19–63)	Одновременно	НД	НД	61 (2)	43 (2)
	47	46 (21–65)	Поочередно	НД	НД	52 (2)	36 (2)
A. de Labarthe [17]	45	45 (16–59)	Одновременно	96	19	51 (1,5)	65 (1,5)
A. Delannoy [18]	30	66 (58–78)	Поочередно	72	60	58 (1)	66 (1)

Примечание. БСВ – бессобытийная выживаемость; ОВ – общая выживаемость; ПР – полная ремиссия.

а, кроме того, учитывая высокую частоту развития рецидивов при Ph⁺ ОЛЛ, молодые больные и пациенты без тяжелых сопутствующих заболеваний должны рассматриваться как кандидаты для выполнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток к (ТГСК).

Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (группа GIMEMA) провела исследование (GIMEMA LAL 0201-B) у пожилых больных с использованием стратегии индукции на основе иматиниба. Больные получали глюкокортикостероидные гормоны для профилактики нейрорлейкемии, но не получали системной ХТ. Все 29 больных в возрасте от 61 до 83 лет (медиана возраста 69 лет), включенные в исследование, достигли полной клинико-гематологической ремиссии, а молекулярная ремиссия была у 1 больного. Хотя это исследование не рассматривало лечение после достижения ремиссии из-за возраста больных, оно представляло собой первое доказательство принципа эффективности индукционного лечения, которое не включало системную ХТ [19].

Следующее исследование этой рабочей группы называлось GIMEMA LAL 0904. Оно было основано на полученных результатах исследования GIMEMA LAL 0201-B и направлено на оценку эффективности дезэскалационного подхода у молодых больных. В исследование были включены 49 больных в возрасте от 16,9 до 59,7 года (медиана возраста 45,9 года). Была применена та же стратегия индукции, что и в протоколе LAL 0201-B, но больным моложе 60 лет после достижения клинико-гематологической ремиссии проводили консолидацию с применением высоких доз цитарабина и митоксантрона и, при возможности, выполняли аллогенную или аутологичную ТГСК (алло-ТГСК и ауто-ТГСК). В результате индукционной терапии иматинибом с дексаметазоном полная клинико-гематологическая ремиссия была достигнута у 96% больных, после консолидации у 100% больных она была достигнута. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) достигла 48,8%, а 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 45,8% [20].

После появления ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (дазатиниб) было выполнено исследование GIMEMA LAL 1205, в котором также применялся подход с дезэскалацией ХТ, но в 1-й линии терапии включало применение дазатиниба вместо иматиниба. У всех больных в этом исследовании ($n = 55$, медиана возраста 53,6 года) была достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия после индукции, кроме того у 22,7% больных достигнута молекулярная ремиссия (чувствительность метода 10^{-3}) [21].

В рандомизированном исследовании, проведенном французской рабочей группой по лечению ОЛЛ (GRAALL), сравнивали эффективность терапии

у больных, которым выполнена деинтенсификация ХТ в сочетании с постоянным приемом иматиниба, и стандартные схемы терапии (Hyper-CVAD) с иматинибом [10]. Было показано, что в результате деинтенсифицированной терапии полная клинико-гематологическая ремиссия получена у 98% больных на этой ветви протокола, в сравнении с 91% – при стандартной ХТ. Достижение молекулярных полных ответов было сопоставимо в обеих группах (66% против 64%), а статистически значимых различий в показателях ОВ и БСВ не получено, 5-летняя ОВ составила 48,3% против 43% ($p = 0,37$) и БСВ 42,2% против 32,1% ($p = 0,13$) [22].

Применение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у больных в первой ремиссии Ph⁺ ОЛЛ заметно улучшило результаты терапии. G. Laport и соавт. [6] опубликовали результаты лечения 79 больных Ph⁺ ОЛЛ, которым проводили терапию с 1985 по 2005 г. Медиана возраста больных составила 36 лет. 10-летняя ОВ при алло-ТГСК в первой ремиссии составила 54%, а медиана времени до развития рецидива 12 мес. Значимость ТГСК у больных в первой ремиссии Ph⁺ ОЛЛ была также показана в одном из крупнейших исследований Великобритании MRC UKALL XII/ECOG E2993 [23], были проанализированы данные 267 больных моложе 55 лет в первой ремиссии, наблюдавшихся с 1993 по 2004 г. После консолидации ремиссии больным выполняли родственную или неродственную алло-ТГСК. В случае отсутствия донора больных рандомизировали на группы, которым проводили ауто-ТГСК или продолжали ХТ. Алло-ТГСК была выполнена 28% больным. 5-летняя общая выживаемость у больных, которым была выполнена родственной алло-ТГСК составила 44%, у больных с неродственной алло-ТГСК – 36%. Меньшая выживаемость при неродственной алло-ТГСК, скорее всего, обусловлена большей смертностью, связанной с трансплантацией (реакция «трансплантат против хозяина» – РТПХ, инфекционные осложнения). Смертность, связанная с трансплантацией, при выполнении родственной ТГСК составила 27%, при неродственной – 39%. У больных, которым была продолжена ХТ, 5-летняя ОВ составила лишь 19% [23].

После появления ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (дазатиниб и нилотиниб) они были включены в режимы ХТ при Ph⁺ ОЛЛ. Препараты 2-го поколения активны в отношении большинства мутаций *BCR-ABL* тирозинкиназного домена у больных Ph⁺ ОЛЛ, у которых выявлена резистентность к иматинибу, кроме случаев обнаружения мутации T315I. Применение ингибиторов тирозинкиназ 2-го и последующих поколений позволило достичь большего числа полных молекулярных ответов, в настоящее время несколькими исследованиями показано [24], что выполнение алло-ТГСК в некоторых группах

больных не улучшает результаты терапии, а даже ухудшает за счет летальности, связанной с ТГСК, в сравнении с продолжением терапии ингибиторами тирозинкиназ (например, у больных старше 40 лет по данным MD Anderson Cancer Center) [24].

Результаты терапии больных Ph^+ острым лимфобластным лейкозом по протоколам российской исследовательской группы

В 2004 г. в рамках российского многоцентрового исследования по лечению острых лейкозов был инициирован протокол терапии Ph^+ ОЛЛ с непрерывным применением иматиниба в суточной дозе 400 мг на фоне ХТ. При отсутствии молекулярной ремиссии дозу препарата увеличивали до 600–800 мг/сут. Полная ремиссия (ПР) была достигнута у 85% больных. Однако высокая частота рецидивов на фоне ХТ еще раз подтвердила необходимость выполнения трансплантации костного мозга как значимого этапа лечения больных Ph^+ ОЛЛ [25].

Применение протокола лечения больных Ph^+ острым лимфобластным лейкозом «ОЛЛ-2009» с ингибиторами тирозинкиназ

С 2009 г. российская научно-исследовательская группа по изучению острых лейкозов приняла решение о комбинированном применении иматиниба в суточной дозе 600 мг на фоне программы ХТ «ОЛЛ-2009» [26].

С февраля 2010 г. по октябрь 2011 г. в исследование были включены 16 больных Ph^+ ОЛЛ из шести центров Российской Федерации. Программа лечения подразумевала применение иматиниба одновременно с протоколом «ОЛЛ-2009». Медиана возраста больных составила 45 лет (диапазон 19–68 лет), из 16 больных было 7 мужчин и 9 женщин. У всех больных было выполнено иммунофенотипическое исследование бластных клеток костного мозга. Ранний пре-В-фенотип определен у 2 (12,5%) больных, общий пре-В – у 10 (62,5%), пре-В – у 4 (25%). У всех больных диагноз доказан на основании обнаружения химерного гена *BCR-ABL* методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), а у 11 (69%) больных также подтвержден молекулярно-биологическим методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При цитогенетическом исследовании костного мозга у 4 (25%) больных были обнаружены дополнительные хромосомные aberrации.

Протокол лечения предусматривал морфологическое исследование костного мозга после предфазы преднизолоном в дозе 60 мг/м² на 8-й день лечения. Сведения по итогам предфазы были представлены по 14 больным, из них у 6 (43%) больных ОЛЛ клиничко-гематологическая ремиссия не была достигнута после терапии преднизолоном. У 5 (83%) из этих 6 больных преднизолон был заменен на дексаметазон, а 1 больному была продолжена монотерапия ИТК. Клиничко-гематологическая ремиссия после индукционной терапии достигнута у 87,5% взрослых больных Ph^+ ОЛЛ. Молекулярный мониторинг химерного транскрипта *BCR-ABL* был выполнен только у 8 больных, из них у 3 (37,5%) молекулярная ремиссия была достигнута уже через 1,5 мес терапии, у 1 (12,5%) больного через 2,5 мес. Молекулярная ремиссия была констатирована при полном отсутствии химерного транскрипта *BCR-ABL*, определяемого методом ПЦР с чувствительностью 10^{-4} . У остальных 4 (50%) из 8 больных отмечена персистенция минимальной резидуальной болезни по результатам исследования транскрипта *BCR-ABL* на фоне терапии иматинибом. Таким образом, у 50% больных достигнута молекулярная ремиссия после 2,5 мес ХТ с иматинибом. В ранее проведенном российской группой исследовании этот показатель составлял 35% [25]. По данным испанского исследования РЕТНЕМА, молекулярная ремиссия была достигнута у 42% больных Ph^+ ОЛЛ после

1-го курса консолидации ремиссии, т.е. после почти 2 мес лечения иматинибом [27]. Сопоставимые результаты были также продемонстрированы южнокорейской группой исследователей: у 45,8% больных была достигнута молекулярная ремиссия после 8 нед терапии иматинибом [28].

В исследовании «ОЛЛ-2009» в сочетании с иматинибом рефрактерная форма ОЛЛ была зарегистрирована только у 1 больной 68 лет [26]. В связи с токсичностью химиотерапевтического воздействия больной проводили с 22-го дня лечения монотерапию иматинибом, впоследствии ее перевели на терапию для пожилых больных ОЛЛ в сочетании с иматинибом. Однако больная умерла вследствие прогрессирования заболевания. В связи с развитием тромбоэмболии легочной артерии 1 (6%) больной умер во время индукции ремиссии на 23-й день лечения. На этапе индукции была проанализирована информация об инфекционных осложнениях, геморрагическом синдроме, наличии и длительности цитопении. Показано, что во время 1-й фазы индукционной терапии у 6 (60%) из 10 больных, о которых есть информация, отмечалась лейкопения менее $1,0 \times 10^9/л$. Во время 2-й фазы индукции цитопения зарегистрирована у 4 (44%) из 9 проанализированных больных. У подавляющего большинства больных наблюдались различные инфекционные осложнения, которые развивались с одинаковой частотой как при применении иматиниба с преднизолоном, так и иматиниба с дексаметазоном. Были проанализированы 12 больных с инфекционными осложнениями, среди которых зарегистрированы были: пневмония – у 9 (75%), стоматит – у 7 (58%), сепсис – у 2 (17%), токсический гепатит – у 3 (25%), полинейропатия – у 4 (33%), тромбозы – у 4 (33%) больных. Токсичность L-аспарагиназы была оценена у 13 больных. Анафилактический шок зарегистрирован у 1 (8%) больного, в связи с чем ему в дальнейшем терапию L-аспарагиназой не проводили. У 1 (8%) больного отмечена тромбоэмболия легочной артерии. Таким образом, токсичность L-аспарагиназы зарегистрирована у 16% больных. О токсичности непрерывной терапии ингибиторами тирозинкиназ на фоне стандартного протокола лечения «ОЛЛ-2009» для Ph -негативных ОЛЛ свидетельствовала также низкая выполняемость терапии. Из 16 больных, включенных в исследование, 7 (44%) были сняты с протокола и переведены на другие режимы терапии, у 3 (19%) протокол выполнялся с разными отклонениями, снижением доз препаратов и интенсивности воздействия. Высокодозную ХТ удалось выполнить 8 (50%) больным: из них 3 (38%) получили курсы высокодозной консолидации, 5 (62%) – ТГСК. Родственная алло-ТСКК проведена у 3 (60%) больных, неродственная алло-ТСКК – у 1 (20%), ауто-ТГСК – у 1 (20%). У 5 (31%) из 16 больных на разных этапах лечения ИТК был заменен на препарат 2-го поколения. У 2 (12,5%) больных терапия дазатинибом начата в связи с констатированным молекулярным рецидивом при сохранении клиничко-гематологической ремиссии через 5 и 6 мес соответственно, еще 2 (12,5%) больным дазатиниб назначен с учетом отсутствия ПМР после 70 дней терапии, несмотря на наличие клиничко-гематологической ремиссии. В 1-й линии терапии дазатиниб был назначен 1 (6%) больному. Результаты описываемого протокола показали при этом весьма оптимистичными при длительности наблюдения 17 мес. ОВ составила 75%, а БРВ – 92%. При сравнении этих показателей с данными других исследований у больных Ph^+ ОЛЛ при таком же сроке наблюдения можно прийти к заключению, что результаты терапии в российском исследовании не отличаются от представляемых в других работах [26]. По данным A. de Labarthe и соавт. [17] ОВ в течение 1,5 года составила 65%, а БРВ – 58%. По итогам немецких исследований

[16], 2-летняя ОВ у больных с медианой возраста 41 год при комбинированном использовании иматиниба на фоне стандартной ХТ составила 43%, а 2-летняя БРВ – 61%. Одновременное использование ингибиторов тирозинкиназ на фоне ХТ продемонстрировало достаточную эффективность, но высокую токсичность и неполную выполняемость протокола [16].

При анализе токсичности и выполняемости комбинированного лечения ингибиторами тирозинкиназ с ХТ стало очевидным, что для больных Ph^+ ОЛЛ необходимо снижение интенсивности цитостатического воздействия [26]. К такому же выводу пришло и большинство европейских авторов. Немецкие исследователи модифицировали индукционную терапию при Ph^+ ОЛЛ и включили такие препараты, как винкристин, дексаметазон и пегилированная аспарагиназа, на фоне непрерывного применения иматиниба у больных моложе 55 лет [29].

Несмотря на достижение оптимистичных результатов при применении ингибиторов тирозинкиназ у больных Ph^+ ОЛЛ, выполнение ТГСК остается значимым этапом лечения, способствующим сохранению длительной ремиссии. В настоящее время показано, что назначение ингибиторов тирозинкиназ после успешно выполненной ТГСК позволяет в ряде случаев избежать развития рецидива и продлить достигнутый эффект.

Проанализировав собственные результаты терапии в исследовании «ОЛЛ-2009» с применением иматиниба при Ph^+ ОЛЛ, российская исследовательская группа по лечению острых лейкозов приняла решение о необходимости разработки и создания нового низкотоксичного протокола лечения больных Ph^+ ОЛЛ [26].

Применение протокола лечения больных Ph^+ острым лимфобластным лейкозом «ОЛЛ-2012».

В 2012 г. российской исследовательской группой по изучению острых лимфобластных лейкозов (RALL) был разработан протокол «ОЛЛ-2012» для лечения больных Ph^+ ОЛЛ. В этом протоколе были сохранены основные принципы терапии, которые применялись в протоколе «ОЛЛ-2009» с применением ингибиторов тирозинкиназ, но предпринята дезэскалация ХТ, с целью уменьшения токсичности и реализации большего числа алло-ТГСК.

Протокол «ОЛЛ-2012» сохранил в себе основные принципы терапии протокола «ОЛЛ-2009 с ингибиторами тирозинкиназ», а именно: постоянная непрерывная ХТ с одновременным применением иматиниба в дозе 600 мг/сут, смена ингибитора тирозинкиназы на ингибитор 2-го поколения (дазатиниб) на 70-й день терапии (после 2,5 мес терапии) при недостижении ПМР, выполнение по возможности всем больным консолидации в виде алло-ТГСК или ауто-ТГСК (при невозможности выполнения алло-ТСКК и достижении ПМР).

При этом была выполнена деинтенсификация химиотерапевтического воздействия. Индукционная терапия по протоколу ОЛЛ-2012 подразумевала применение дексаметазона одновременно с иматинибом в дозе 600 мг/сут, или смена преднизолона на дексаметазон после подтверждения Ph^+ -варианта ОЛЛ, но уменьшение длительности применения дексаметазоном до 3 нед с дальнейшей постепенной отменой в течение недели. 1-я фаза индукции, кроме дексаметазона и иматиниба, включала еженедельное введение винкристина в дозе 2 мг в течение 6 нед терапии. 2-я фаза индукции включала только еженедельное введение Л-аспарагиназы на фоне продолжающейся терапии иматинибом в течение 4 нед. После завершения индукционной терапии (70-й день) выполняли контрольную пункцию костного мозга, и проводили морфологическое, цитогенетическое и молекулярное исследования с целью верификации клинико-гематологической, цитогенетической

и молекулярной ремиссии. При недостижении ПМР с 70-го дня терапия иматинибом заменяли на ингибитор 2-го поколения (дазатиниб). В консолидации дезэскалация ХТ представляла собой отказ от блоков с применением высоких доз метотрексата и цитарабина, и исключение циклофосфана. В консолидационные курсы предполагали также непрерывное применение ИТК (иматиниб или дазатиниб). I курс консолидации состоял из постоянного приема меркаптопурина в течение 5 нед, и двух введений метотрексата в дозе 500 мг/м² и двух введений Л-аспарагиназы. II курс консолидации составлял 4 нед и состоял из 2 нед терапии дексаметазоном в дозе 6 мг/м², двух введений идарубина в дозе 6мг/м² и двух введений винкристина в стандартной дозе. III курс консолидации составлял 4 нед терапии меркаптопурином, двух введений цитарабина в дозе 50 мг/м² и двух введений Л-аспарагиназы.

С декабря 2011 г. по февраль 2017 г. в протокол «ОЛЛ-2012» включены 23 больных (11 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 17 до 61 лет (медиана возраста 35 лет) из трех центров России в Москве, Санкт-Петербурге и Ярославле (ФГБУ ГНЦ, СПб НИИТГиТ и ЯОКБ). У всех больных было выполнено иммунофенотипическое исследование бластных клеток костного мозга. Ранний пре-B-фенотип определен у 4, общий пре-B – у 15, пре-B – у 4 больных. У всех больных диагноз доказан на основании обнаружения *BCR-ABL* при использовании метода FISH, у 20 больных подтвержден методом ПЦР. Тип транскрипта p190 выявлен у 12 (60%) больных, p210 – у 4 (20%), одновременно p190 и p210 – у 4 (20%) больных. При цитогенетическом исследовании костного мозга у 7 (30%) больных были обнаружены дополнительные хромосомные aberrации, у 1 больной среди хромосомных аномалий выявлена моносомия 7, у 1 больного одновременно выявлены вовлечение MLL и p53.

Лейкоцитоз $30 \times 10^9/л$ и выше отмечался у 10 (44%) больных, показатели лактатдегидрогеназы выше нормальных значений – у 20 (87%) больных.

Один больной отказался на момент индукционной терапии от продолжения лечения и был снят с протокола. Во время индукционной терапии 1 (4%) больной умер без достижения ремиссии от инфекционных осложнений (инвазивный аспергилез легких), 1 (5%) больная умерла после достижения ремиссии заболевания во время консолидации от тромботических осложнений, острого нарушения мозгового кровообращения, вероятно, обусловленного применением Л-аспарагиназы. Констатировано резистентное течение ОЛЛ у 1 (4%) больного. Таким образом, клинико-гематологическая ремиссия достигнута была у 20 (90%) из 22 больных. На 70-й день протокола (2,5 мес терапии) ПМР подтверждена у 11 (55%) из 20 больных. Остальным 9 больным была выполнена смена терапии на дазатиниб, из них у 1 сохранялась МРБ на терапии ИТК 2-го поколения, в связи с чем была проведена смена на ИТК следующего поколения (босутиниб), после чего ПМР была достигнута.

ТГСК выполнена 9 больным в первой ремиссии: 2 больным – алло-ТСКК от родственного донора, 6 – алло-ТСКК от неродственного донора, 1 больному выполнена ауто-ТГСК в ПМР заболевания. Остальным 10 больным была продолжена терапия по протоколу, из них 3 больным на момент проводимого анализа проводится поиск неродственного донора для выполнения алло-ТСКК в первой полной ремиссии. В группе больных, которым выполнена алло-ТСКК, 3 (33%) больных умерли вследствие осложнений, связанных с трансплантацией (РТПХ, инфекционные осложнения), из них у 1 (с вовлечением MLL и делецией p53) был диагностирован молекулярный и цитогенетический рецидив через 2 мес после алло-ТСКК.

Все умершие пациенты были старше 45 лет. Остальные 6 (67%) больных находятся под наблюдением, у них сохраняется полная ремиссия заболевания.

В группе больных, которым не удалось выполнить ТГСК в связи с коморбидностью, возрастом старше 60 лет или отсутствием донора, было детектировано 5 (50%) рецидивов заболевания, остальные 5 больных находятся под наблюдением.

3-летняя ОВ больных при лечении на протоколе «ОЛЛ-2012» составила 49%, а БРВ – 47%.

Цель исследования – сравнить результаты терапии, эффективность и долгосрочные результаты у больных, пролеченных по протоколу «ОЛЛ-2009» с ингибиторами тирозинкиназ и по протоколу «ОЛЛ-2012». В задачи исследования оценка токсичности терапии не включена, так как исходно предполагалось уменьшение токсичности и повышение выполнимости протокола «ОЛЛ-2012» в связи с деинтенсификацией химиотерапевтического подхода в сравнении с протоколом «ОЛЛ-2009».

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с впервые диагностированным Рн-позитивным ОЛЛ, которым с 2009 по 2017 гг. проводилась терапия в одном из трех центров (НМИЦ гематологии, г. Москва; НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург; ОКБ г. Ярославль): 12 пациентов, которым проводили лечение по протоколу «ОЛЛ-2009» с постоянным приемом иматиниба, и 23 пациента, пролеченных по протоколу «ОЛЛ-2012». В исследование не включены пациенты, которым выполняли терапию в других центрах.

При анализе основных демографических, клинико-лабораторных признаков статистически значимых различий в группах больных, включенных в протокол «ОЛЛ-2009» с постоянным приемом иматиниба и «ОЛЛ-2012», не выявлено (табл. 2).

Статистически значимых различий в параметрах не обнаружено.

Таким образом, несмотря на различия в числе пациентов, которым выполняли разные протоколы лечения, сравнительный анализ показал однородность сравниваемых групп пациентов в зависимости от клинико-демографических факторов риска.

Для математической обработки данных использовали программу SAS 9.3. Для сравнения частотных характеристик оценивали критерий χ^2 . ОВ и БРВ анализировали по методу Каплана–Мейера. Для сравнения показателей ОВ и БРВ между группами больных использовали тест log-rank. С помощью Кокс-регрессионной модели проведен многофакторный анализ. Результаты считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

На каждом из протоколов были зарегистрированы по 2 смерти на терапии: «ОЛЛ-2009» с иматинибом – 1 (8%) больной в индукции от тромботических осложнений (тромбоэмболия легочной артерии), 1 (8%) больной на консолидации после достижения ремиссии от инфекционных осложнений; «ОЛЛ-2012» – 1 (4%) больной в индукции от инфекционных осложнений (инвазивный микоз), 1 (4%) больной на консолидации от тромботических осложнений (острое нарушение мозгового кровообращения). Статистически значимых различий в частоте достижения полных ремиссий после индукционных курсов не выявлено, и их частота составила 83 и 87% соответственно. При лечении по каждому из протоколов было по 1 отказу от терапии: на протоколе «ОЛЛ-2009» с ИТК больной отказался от терапии на первом курсе консолидации после подтверждения достижения клинико-гематологической ремиссии, на протоколе «ОЛЛ-2012» – во время 1-го курса индукции до достижения полной ремиссии.

Частоту достижения ПМР можно было оценить у 7 больных на протоколе «ОЛЛ-2009» с ИТК и у 20 больных на протоколе «ОЛЛ-2012», у тех больных, которым

Таблица 2

Основные демографические и клинико-лабораторные характеристики больных, включенных в исследование

Основной параметр	«ОЛЛ-2009 с ИТК» (n = 12)		«ОЛЛ-2012» (n = 23)	
	абс.	%	абс.	%
Пол:				
мужской	5	42	11	48
женский	7	58	12	52
Возраст, годы:				
медиана	39		35	
разброс	(19–68)		(17–61)	
Вариант:				
В1	2	17	4	17
ВП	7	58	15	66
ВШ	3	25	4	17
Нейролейкемия	1	8	5	22
Лейкоцитоз более $30 \times 10^9/\text{л}$	7	58	10	44
Транскрипт:				
p190	3	43	12	60
p210	1	14	4	20
оба	3	43	4	20
ЛДГ выше нормы	11	92	20	87

исходно был определен тип транскрипта и осуществляли его мониторинг. По данным анализа у больных, получивших лечение по протоколу «ОЛЛ-2009» с ИТК, частота достижения ПМР после 2-го курса индукционной терапии (70-й день протокола) составила 3(43%) из 7 больных, а у тех, которым проводили терапию по протоколу «ОЛЛ-2012» – у 11 (55%) из 20 больных. При этом различия в частоте не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Рефрактерное течение заболевания констатировано у 1 (8%) больного на протоколе «ОЛЛ-2009» с ИТК и у 1 (4%) больного на протоколе «ОЛЛ-2012».

У всех 35 больных с Ph⁺ ОЛЛ, которым проводили терапию по протоколам российской исследовательской группы, ОВ составила 55%, а БРВ – 40%. У 14 (40%) из 35 больных была выполнена ТГСК: 13 пациентам выполнили алло-ТГСК, а 1 больному – ауто-ТГСК после кондиционирования в миелоаблативном режиме в ПМР.

Анализ долгосрочных результатов не выявил улучшения показателей выживаемости 35 больных в зависимости от выполнения алло-ТГСК в 1-й ремиссии заболевания. 5-летняя ОВ 14 больных, которым была выполнена ТГСК, составила 66%, а у 21 больных, которым проводили только полихимиотерапию – 53% ($p = 0,18$). 5-летняя БРВ больных, получивших трансплантацию, составила 63%, а у больных, оставшихся на ХТ, – 25% ($p = 0,19$).

Мы выполнили однофакторный анализ ОВ и БРВ у больных в зависимости от достижения ПМР после окончания индукционной терапии (70-й день протокола) и от типа транскрипта *BCR-ABL*. 5-летняя ОВ у больных, достигших ПМР на 70-й день лечения по протоколу составила 50%, а у больных с персистенцией транскрипта на 70-й день – 58% ($p = 0,47$). 5-летняя БРВ в данных группах составила 55 и 21% соответственно ($p = 0,35$). Статистически значимых различий по итогам статистического анализа не получено. Вероятнее всего, такие результаты получены в связи с тем, что большинство больных достигали в дальнейшем, после 70-го дня терапии, ПМР в результате терапии ингибиторами 2-го и 3-го поколений. 5-летняя ОВ в зависимости от типа транскрипта составила у больных с p190 39%, с p210 – 50%, с обоими транскрип-

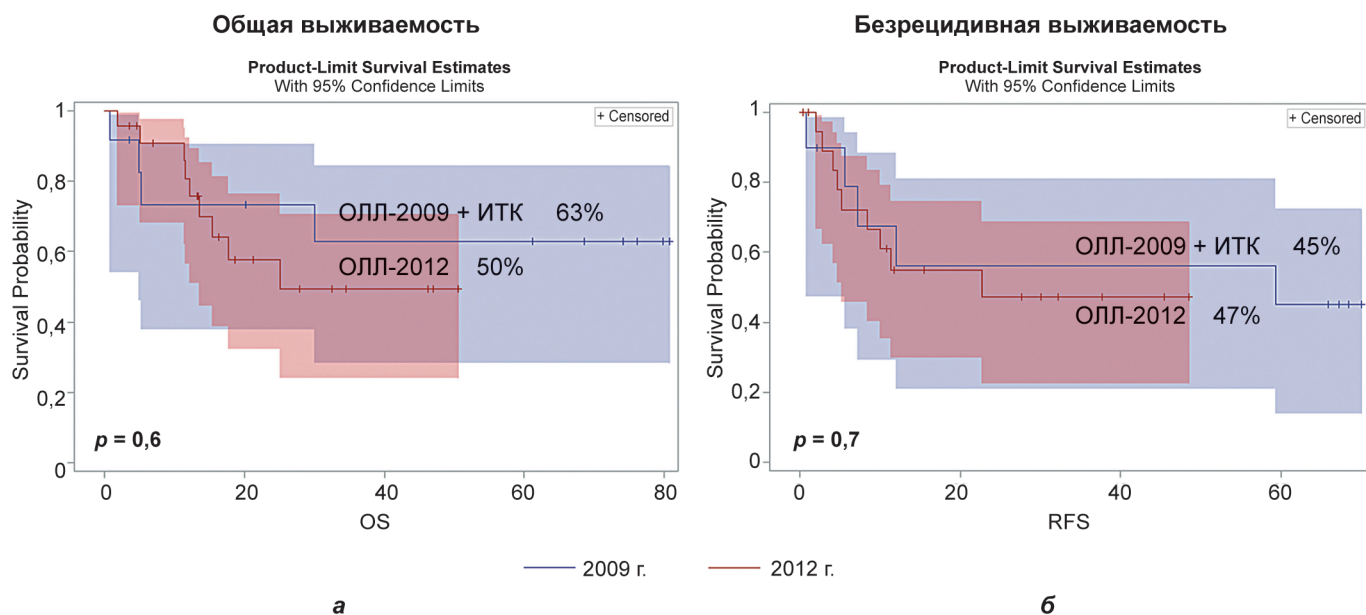


Рис. 1. Результаты терапии по протоколам «ОЛЛ-2009» с иматинибом и «ОЛЛ-2012» у больных Rh-положительным острым лимфобластным лейкозом.

а – общая выживаемость больных Rh-положительным ОЛЛ на протоколах российской исследовательской группы;
б – безрецидивная выживаемость больных Rh-положительным ОЛЛ на протоколах российской исследовательской группы.

тами – 69% ($p = 0,6$), а БРВ в тех же группах составила 44, 50 и 67% соответственно ($p = 0,71$).

Сравнительный анализ ОВ и БРВ показал отсутствие статистически значимых различий в результатах терапии на протоколах «ОЛЛ-2009» с иматинибом и «ОЛЛ-2012» (рис. 1). ОВ составила 63 и 50%, а БРВ – 45 и 47% соответственно ($p > 0,05$).

По данным многофакторного анализа, только возраст больного старше 45 лет являлся неблагоприятным фактором при выполнении обоих протоколов, что, вероятнее всего, было обусловлено летальностью больных после алло-ТГСК. Причинами летальности стали осложнения

(РТПХ, инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии (рис. 2).

У 11 больных старше 45 лет частота летального исхода во время индукционной терапии составила 18% (против 0% в группе 24 больных 45 лет и моложе). В обеих возрастных группах зарегистрировано по 1 смерти в полной ремиссии во время выполнения консолидации. ТГСК выполнена у 4 (57%) больных старше 45 лет и у 10 (42%) больных 45 лет и моложе. При этом в группе молодых больных не было летальности, связанной с самой ТГСК, а в группе больных старше 45 лет летальность, связанная с ТГСК, составила 75% (3 из 4 больных умерли) (табл. 3).

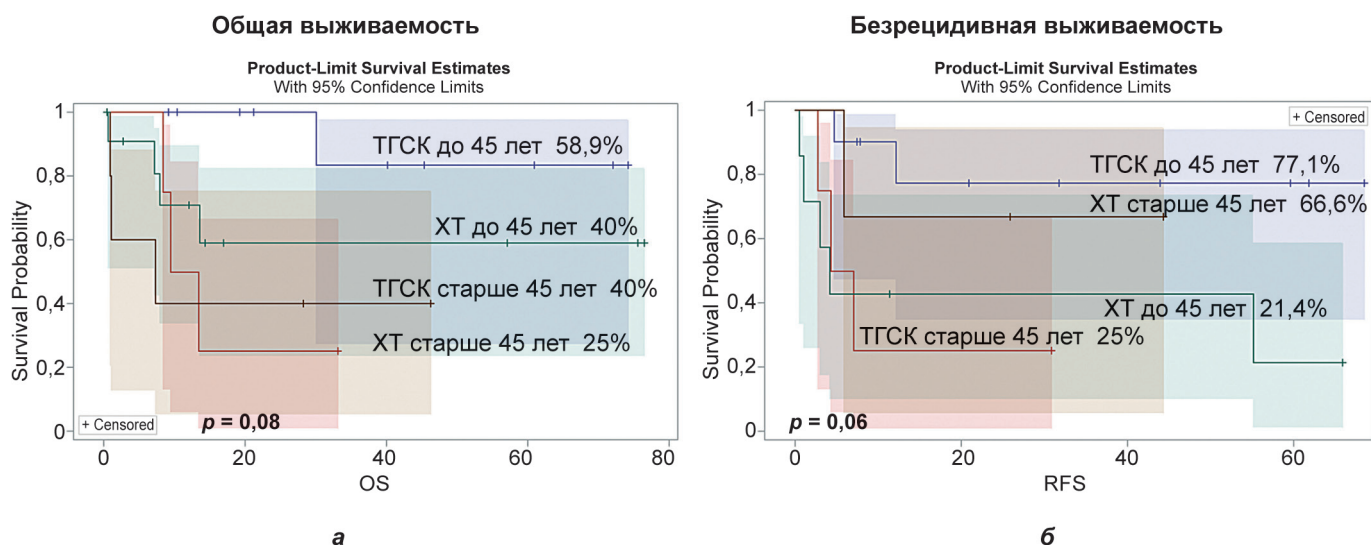


Рис. 2. Результаты терапии по протоколам «ОЛЛ-2009» с иматинибом и «ОЛЛ-2012» больных Rh-положительным острым лимфобластным лейкозом в зависимости от возраста больного и выполнения ТГСК.

а – общая выживаемость больных Rh-положительным ОЛЛ на протоколах российской исследовательской группы;
б – безрецидивная выживаемость больных Rh-положительным ОЛЛ на протоколах российской исследовательской группы.

Таблица 3
Основные параметры эффективности терапии
на протоколах лечения Ph-положительных ОЛЛ
русской исследовательской группы

Параметр эффективности	ОЛЛ-2009 с ИТК (n = 12)		ОЛЛ-2012 (n = 23)	
	абс.	%	абс.	абс.
Полная ремиссия после 1-го курса индукции	10	83	20	87
Полная молекулярная ремиссия после 2-го курса индукции	3 из 7	43	11 из 20	55
Смерть в индукции	1	8	1	4
Смерть в ремиссии	1	10	1	5
Первично-рефрактерное течение	1	8	1	4
Отказ от терапии	1	8	1	8

Обсуждение

В ретроспективном многоцентровом исследовании российской группы по лечению ОЛЛ показано, что деинтенсификация химиотерапевтического воздействия на фоне постоянной терапии ИТК не повлияла на эффективность терапии, но позволила повысить выполняемость протокола у больных. Статистическая значимость различий как в скорости достижения ПМР, так и в показателях 3-летней ОВ и БРВ не получено, что позволяет рекомендовать деинтенсифицированный подход терапии согласно протоколу «ОЛЛ-2012» для этой группы больных ОЛЛ.

Также было показано, что ТГСК улучшает прогноз у больных Ph⁺ ОЛЛ только в возрасте моложе 45 лет. У больных старше 45 лет, которым выполнена ТГСК, неблагоприятные результаты, были получены в связи с тяжелыми осложнениями, такими как отторжение трансплантата, развитие тяжелой формы РТПХ и инфекционных осложнений на ее фоне. Полученные данные позволяют рассматривать для больных старше 45 лет другие варианты поздней консолидации, например, выполнение ауто-ТГСК или продолжение поддерживающей терапии химиопрепаратами и ингибиторами тирозинкиназ.

Смена ИТК при недостижении ПМР после 2,5 мес терапии позволила практически у всех больных в дальнейшем достичь полного молекулярного ответа, что, видимо, и обусловило отсутствие различий в группах больных, достигших ПМР на 70-й день и не достигших. В случаях отсутствия ПМР при применении ИТК 1-го поколения и других необходимо исследовать мутационный статус *BCR-ABL* с целью выявления мутаций, которые обуславливают резистентность к ИТК и, таким образом, повысить эффективность таргетной терапии.

Наши исследования дают возможность предположить, что возможна дальнейшая деинтенсификация терапии для больных с Ph⁺ ОЛЛ. Деинтенсификация возможна при условии терапии ИТК под контролем мониторинга минимальной резидуальной болезни с определением количества химерного транскрипта на каждом из этапов терапии. Кроме того, остается открытым вопрос о необходимости выполнения алло-ТГСК, в том числе и молодым больным, при достижении ПМР. Для больных, у которых достигнут быстрый и глубокий ответ (ПМР), возможно рассмотрение возможности выполнения ауто-ТГСК после кондиционирования в миелоаблативном режиме, что исключит осложнения связанные с аллогенным трансплантатом (РТПХ, отторжение трансплантата, инфекционные осложнения на фоне иммуносупрессивной терапии).

С учетом полученных результатов нашего исследования, мы предприняли дальнейшие изменения с

деэскалацией химиотерапевтического воздействия и разработали новый протокол «Ph⁺ALL-2012m». В протоколе полностью исключены курсы консолидации с высокими дозами метотрексата, а также введения L-аспарагиназы. В протокол включено исследование мутационного статуса с целью выявления мутаций, которые обуславливают резистентность к ИТК.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Паровичникова Е.Н. Результаты лечения Ph-положительных острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу ГНЦ РАМН. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2010; 3(1): 75.
- Давидян Ю.Р., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Клясова Г.А., Кузьмина Л.А., и др. Терапия Ph-положительного острого лимфобластного лейкоза. Результаты исследовательской группы RALL. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2011; 4(4): 315-319.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

- Pullarkat V., Slovak M.L., Kopecky K.J., Forman S.J., Appelbaum F.R. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood.* 2008; 111(5): 2563-72.
- Burneister T., Schwartz S., Bartram C.R., Gokbuget N., Hoelzer D., Thiel E.; GMALL study group. Patients age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood.* 2008; 112(3): 918-9.
- Chiaretti S., Vitale A., Cazzaniga G., Orlando S.M., Silvestri D., Fazi P., et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica.* 2013; 98(11): 1702-10.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008.
- Larson R.A., Dodge R.K., Burns C.P., Lee E.J., Stone R.M., Schulman P., et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia. Cancer and Leukemia Group Study 8811. *Blood.* 1995; 85(8): 2025-37.
- Laport G.G., Alvarnas J.C., Palmer J.M., Snyder D.S., Slovak M.L., Cherry A.M., et al. Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen. *Blood.* 2008; 112(3): 903-9.
- Hoelzer D., Thiel E., Löffler H., Buchner T., Ganser A., Heil G., et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood.* 1988; 71(1): 123-31.
- Gokbuget N., Hoelzer D. Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *ASH Educational Pr. Book Hematology*, 2008; 133-41. Available at: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2006/1/133.long> (accessed 14 Dec 2017)
- Fielding A.K., Rowe J.M., Richards S.M., Buck G., Moorman A.V., Durrant I.J., et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: Results from the international ALL trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood.* 2009; 113(19): 4489-96.
- Thomas D.A., Faderl S., Cortes J., O'Brien S., Giles F.J., Kornblau S.M., et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood.* 2004; 103(12): 4396-407.
- Thomas D.A., Kantarjian H.M., Cortes J., Ravandi F., Faderl S., Jones D., et al. Outcome after frontline therapy with the hyper-CVAD and imatinib mesylate regimen for adults with de novo or minimally treated Philadelphia Chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood.* 2008; 112(11): Abstr. 2931. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/112/11/2931?ss-checked=true> (accessed 14 Dec 2017)
- Yanada M., Takeuchi J., Sugiura I., Akiyama H., Usui N., Yagasaki F., et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(3): 460-6.
- Towatary M., Yanada M., Usui N., Takeuchi J., Sugiura I., Takeuchi M., et al. Combination of intensive chemo- therapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2004; 104(12): 3507-12.
- Lee K.H., Lee J.H., Choi S.J., Lee J.H., Seol M., Lee Y.S., et al. Clinical effect of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2005; 19(9): 1509-16.
- Lee K.H., Kim Y.J., Min C.K., Kim H.J., Eom K.S., Kim D.W., et al. The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2005; 105(9): 3449-57.
- Wassmann B., Pfeifer H., Gokbuget N., Beelen D.W., Beck J., Steljes M., et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood.* 2006; 108(5): 1469-77.
- de Labarthe A., Rousselot P., Huguet-Rigal F., Delabesse E., Witz F., Maury S., et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in

- patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood*. 2007; 109(4): 1408–13.
18. Delannoy A., Delabesse E., Lheritier V., Castaigne S., Rigal-Huguet F., Raffoux E., et al. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study. *Leukemia*. 2006; 20(9): 1526–32.
 19. Vignetti M., Fazi P., Cimino G., Martinelli G., Di Raimondo F., Ferrara F., et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007; 109(9): 3676–8.
 20. Chiaretti S., Vitale A., Vignetti M., Piciocchi A., Fazi P., Elia L., et al. A sequential approach with imatinib, chemotherapy and transplant for adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia: final results of the GIMEMA LAL 0904 study. *Haematologica*. 2016; 101(12): 1544–52.
 21. Foa R., Vitale A., Vignetti M., Meloni G., Guarini A., De Propriis M.S., et al. GIMEMA Acute Leukemia Working Party. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011; 118(25): 6521–8.
 22. Chalandon Y., Thomas X., Hayette S., Cayuela J.M., Abbal C., Huguet F., et al. Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL). Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015; 125(24): 3711–9.
 23. Moorman A.V., Harrison C.J., Buck G.A., Richards S.M., Secker-Walker L.M., Martineau M., et al. 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(8): 3189–97.
 24. Daver N., Thomas D., Ravandi F., Cortes J., Garriss R., Jabbour E., et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015; 100(5): 653–61.
 25. Parovnichnikova E.N. Results of the treatment of Ph-positive acute adult lymphoblastic leukemia by the protocol of the State Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. Russian journal (Klinicheskaya onkogematologiya)*. 2010; 3(1): 75. (in Russian)
 26. Davidyan Yu.R., Parovnichnikova E.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N., Klyasova G.A., Kuzmina L.A., etc. Therapy of Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Results of the research group RALL. *Clinical oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. Russian journal (Klinicheskaya onkogematologiya)*. 2011; 4(4): 315–9. (in Russian)
 27. Ribera J.M., Oriol A., Gonzalez M., Vidriales B., Brunet S., Esteve J., et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica*. 2010; 95(1): 87–95.
 28. Lee S.H., Kim Y.J., Chung N.G., Lim J., Lee D.G., Kim H.J., et al. The extent of minimal residual disease reduction after the first 4-week imatinib therapy determines outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2009; 115(3): 561–70.
 29. Gokbuget N., Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin. Hematol.* 2009; 46(1): 64–75.

Поступила 25.12.17

Принята к печати 29.12.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК УДК 616-006.448-031.13-08:615.361.4-013.3

Бабенцкая Д.В., Моторин Д.В., Петров А.В., Алексеева Ю.А., Зарицкий А.Ю.

МОБИЛИЗАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПРЕПАРАТАМИ ЦИКЛОФОСФАМИД И ЦИТАРАБИН В СОЧЕТАНИИ С КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИМ ФАКТОРОМ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ, КАНДИДАТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, Россия

Проведено сравнение разных режимов мобилизации гемопоэтических стволовых клеток: стимуляция гранулопоэза с помощью только колониестимулирующего фактора и мобилизационные режимы с применением циклофосфамида и цитарабина, произведена оценка их эффективности и токсичности. У 91% больных получен трансплантат достаточной клеточности. У больных в полной ремиссии количество CD34⁺-клеток, собранных за 1-й сеанс лейкоцитафереза и за всю мобилизацию, было больше, чем у больных без ремиссии заболевания. Выявлена значимая корреляция между количеством CD34⁺-клеток в крови в день проведения лейкоцитафереза и клеточностью полученного продукта. Общее количество полученных CD34⁺-клеток было выше при использовании мобилизации с применением химиотерапии (ХТ). При сравнении двух групп мобилизации с применением ХТ количество CD34⁺-клеток в крови в день лейкоцитафереза было незначимо выше в группе с применением цитарабина ($p = 0,173$). По другим анализируемым параметрам эффективности не было показано значимых различий между двумя группами. Показана меньшая токсичность в группе цитарабина.

Ключевые слова: мобилизация гемопоэтических стволовых клеток; трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; множественная миелома.

Для цитирования: Бабенцкая Д.В., Моторин Д.В., Петров А.В., Алексеева Ю.А., Зарицкий А.Ю. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток препаратами циклофосфамида и цитарабина в сочетании с колониестимулирующим фактором у больных множественной миеломой, кандидатов для проведения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(4): 180–187. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-180-187>

Babenetskaya D.V., Motorin D.V., Petrov A.V., Alekseeva Yu.A., Zaritskey A.Yu.

MOBILIZATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS WITH CYCLOPHOSPHAMIDE OR CYTARABINE IN COMBINATION WITH GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA, WHO ARE CANDIDATES FOR AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St. Petersburg, 197341, Russian Federation

In our research the comparison of different regimes of mobilization of HSC were carried out. First regime: conduct stimulation of granulopoiesis using granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Other regimes: of mobilization with chemotherapy (cyclophosphamide or cytarabine). The efficiency and the toxicity were assessed. The grafts with satisfactory cellularity were obtained in 91% patients. The number of CD34⁺ cell/ml were obtained in the first apheresis and from whole mobilization in patients with complete remission (CR) were more than the number of in patients with < CR. CD34⁺ cell number in the blood correlate well with total