

# Терапия Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза у детей: опыт Российско-Белорусской кооперированной группы

Г.Р.Шарапова<sup>1</sup>, Ю.В.Румянцева<sup>2,3</sup>, Э.Г.Бойченко<sup>4</sup>, С.Н.Лагойко<sup>2</sup>, О.И.Быданов<sup>2,5</sup>, О.В.Алейникова<sup>5</sup>, Л.Г.Фечина<sup>6</sup>, О.Р.Аракаев<sup>6</sup>, О.В.Стренева<sup>6</sup>, А.В.Шамардина<sup>7</sup>, Д.В.Литвинов<sup>2,3</sup>, Н.В.Мякова<sup>2</sup>, Н.И.Пономарева<sup>8</sup>, Л.А.Хачатрян<sup>2</sup>, Е.А.Орлова<sup>2</sup>, К.Л.Кондратчик<sup>3,9</sup>, Е.Г.Мансурова<sup>3</sup>, Л.М.Минкина<sup>10</sup>, Е.С.Лапотентова<sup>5</sup>, Л.В.Байдун<sup>8</sup>, Ю.В.Ольшанская<sup>2</sup>, Е.В.Инюшкина<sup>11</sup>, Н.Б.Юдина<sup>12</sup>, И.Э.Гербек<sup>13</sup>, А.П.Шапочник<sup>14</sup>, А.И.Карачунский<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Нижневартовская окружная клиническая детская больница, Нижневартовск, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Детская городская больница №1, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>5</sup>Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь;

<sup>6</sup>Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>7</sup>Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород, Российская Федерация;

<sup>8</sup>Российская детская клиническая больница Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

<sup>9</sup>Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Российская Федерация;

<sup>10</sup>Краевая детская клиническая больница №1, Владивосток, Российская Федерация;

<sup>11</sup>Московский областной онкологический диспансер, Балашиха, Российская Федерация;

<sup>12</sup>Воронежская областная детская клиническая больница №1, Воронеж, Российская Федерация;

<sup>13</sup>Томская областная клиническая больница, Томск, Российская Федерация;

<sup>14</sup>Оренбургский областной клинический онкологический диспансер, Оренбург, Российская Федерация

Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) – новообразование, развивающееся в результате злокачественной трансформации Т-клеток-предшественников. Несмотря на то, что Т-ОЛЛ составляет 10–15% всех случаев ОЛЛ у детей, выделение его в отдельную подгруппу является важным, поскольку с точки зрения биологии опухоли он является отдельным заболеванием, а в клиническом плане более неблагоприятен и хуже поддается терапии. В данной работе мы проанализировали результаты терапии 644 пациентов с Т-ОЛЛ, зарегистрированных в базе Российско-Белорусской исследовательской группы за 24 года ее существования. Проведен анализ инициальных характеристик пациентов, ответа на терапию, прогностических факторов и эффективности различных терапевтических опций.

Ключевые слова: дети, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, терапия, выживаемость, прогностические факторы

## Therapy of childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Experience gained by the Russian-Byelorussian cooperative group

G.R.Sharapova<sup>1</sup>, Yu.V.Rumyantseva<sup>2,3</sup>, E.G.Boichenko<sup>4</sup>, S.N.Lagoiko<sup>2</sup>, O.I.Bydanov<sup>2,5</sup>, O.V.Aleinikova<sup>5</sup>, L.G.Fechina<sup>6</sup>, O.R.Araakaev<sup>6</sup>, O.V.Streneva<sup>6</sup>, A.V.Shamardina<sup>7</sup>, D.V.Litvinov<sup>2,3</sup>, N.V.Myakova<sup>2</sup>, N.I.Ponomareva<sup>8</sup>, L.A.Khachatryan<sup>2</sup>, E.A.Orlova<sup>2</sup>, K.L.Kondratchik<sup>3,9</sup>, E.G.Mansurova<sup>3</sup>, L.M.Minkina<sup>10</sup>, E.S.Lapotentova<sup>5</sup>, L.V.Baidun<sup>8</sup>, Yu.V.Olshanskaya<sup>2</sup>, E.V.Inyushkina<sup>11</sup>, N.B.Yudina<sup>12</sup>, I.E.Gerbek<sup>13</sup>, A.P.Shapochnik<sup>14</sup>, A.I.Karachunsky<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Nizhnevartovsk Regional Pediatric Clinical Hospital, Nizhnevartovsk, Russian Federation;

<sup>2</sup>Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Moscow, Russian Federation;

<sup>4</sup>*Pediatric Municipal Hospital No. 1, St. Petersburg, Russian Federation;*

<sup>5</sup>*Republican Center of Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology, Minsk, Belarus Republic;*

<sup>6</sup>*Regional Pediatric Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russian Federation;*

<sup>7</sup>*Nizhny Novgorod Regional Pediatric Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation;*

<sup>8</sup>*Russian Pediatric Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation;*

<sup>9</sup>*Morozovskaya Pediatric Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation;*

<sup>10</sup>*Regional Pediatric Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russian Federation;*

<sup>11</sup>*Moscow Regional Oncological Center, Balashikha, Russian Federation;*

<sup>12</sup>*Voronezh Regional Pediatric Clinical Hospital No 1, Voronezh, Russian Federation;*

<sup>13</sup>*Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation;*

<sup>14</sup>*Orenburg Regional Clinical Oncological Center, Orenburg, Russian Federation*

T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) is a tumor developing as a result of malignant transformation of precursor T-cells. Despite the fact that T-ALL is responsible for about 10–15% of all ALL cases in children, it is essential to separate T-ALL in a special subgroup, as a nosological entity by the tumor biology, poor clinical outcome and resistance to therapy. We analyze the results of treatment of 644 patients with T-ALL, registered in the data base of the Russian-Byelorussian Research Group over 24 years of its work. The initial characteristics of the patients, responses to therapy, prognostic factors, and efficacy of various therapeutic options are analyzed.

*Key words: children, T-cell acute lymphoblastic leukemia, therapy, survival, prognostic factors*

**Т**-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) – новообразование, развивающееся в результате злокачественной трансформации Т-клеток-предшественников. Т-ОЛЛ составляет до 10–15% всех случаев ОЛЛ у детей, чаще развивается у мальчиков [1]. Т-ОЛЛ проявляется диффузной инфильтрацией костного мозга (КМ) незрелыми Т-лимфоцитами, высоким лейкоцитозом в периферической крови (ПК), объемным образованием в средостении и частым вовлечением в процесс центральной нервной системы (ЦНС) [2]. Хотя ранее Т-ОЛЛ ассоциировался с высокой частотой рецидивов и неудач в лечении, прогноз при этом варианте ОЛЛ постепенно улучшается с появлением интенсивной химиотерапии (ХТ): при использовании современных терапевтических протоколов 10-летняя бессобытийная выживаемость (event-free survival – EFS) детей с Т-ОЛЛ достигает 75% [1, 3–5].

Выделение пациентов с Т-ОЛЛ в отдельную подгруппу и анализ прогностических факторов и эффективности различных терапевтических опций оправданы с точки зрения биологических отличий этого варианта ОЛЛ, инициальных характеристик, плохого ответа на терапию и резистентности к ХТ.

С 1991 г. НИИ детской гематологии (ныне Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва) использует для лечения детей с ОЛЛ оригинальные отечественные протоколы серии «Москва–Берлин». За 24 года их использования в базе данных кооперированной группы зарегистрировано большое число детей, больных Т-ОЛЛ.

#### Для корреспонденции:

Румянцева Юлия Васильевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом оптимизации лечения онкологических заболеваний у детей Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Телефон: (495) 287-6570, доб. 5513

E-mail: j.roumiantseva@mail.ru

Статья поступила 17.03.2015 г., принята к печати 20.03.2015 г.

Цель данного анализа – оценка эффективности различных терапевтических опций и прогностического значения различных факторов у детей с Т-ОЛЛ для поиска путей дальнейшей оптимизации лечения этого варианта ОЛЛ.

#### Пациенты и методы

**Пациенты.** Всего в базе данных кооперированной группы «Москва–Берлин» с 17.09.1991 по 01.10.2014 зарегистрированы 736 пациентов с первичным Т-ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет. К категории первичных были отнесены пациенты, которые не получали ХТ до начала специфического лечения, либо получили лечение преднизолоном (Pred) длительностью не более 10 дней, поскольку такая терапия могла быть приравнена к циторедуктивной предварительной фазе.

Из анализа были исключены 92 пациента, из них из-за тяжелых сопутствующих заболеваний – 13 пациентов, в связи со смертью до начала исследования – 8 пациентов, в связи с отказом родителей от лечения – 20 пациентов, 10 пациентов продолжили лечение в клинике, не участвующей в исследовании, 35 пациентам терапия была изменена без медицинских показаний, по другим причинам – 6 пациентов. Таким образом, в анализ были включены 644 пациента.

**Диагностика и определение событий.** Диагноз ОЛЛ ставили при наличии более 25% лимфоцитов в КМ. Проводили цитологическое и цитохимическое исследование мазков КМ с морфологической оценкой бластных клеток по критериям Франко–Американо–Британской группы (FAB-классификации).

Имунофенотипирование бластных клеток КМ проводили на проточном цитометре согласно стандартным процедурам. Иммунологический вариант ОЛЛ определяли согласно стандартным рекомендациям [6]. Исследования проводили в лабораториях центров, участвующих в исследовании и имеющих необходимое оборудование. До 2008 г. иммунофенотипирование не являлось обязательным критерием для участия в исследовательской группе. В исследовании ALL-MB 2008 впервые в России определение имму-

нофенотипа опухолевых клеток стало обязательным для всех участвующих клиник. В данный анализ включены только пациенты с подтвержденным иммунофенотипом Т-ОЛЛ.

Диагноз инициальной нейрорлейкемии устанавливали при следующих показателях:

- наличие бластных клеток при цитологическом исследовании ликвора при цитозе  $10/\text{мм}^3$  и более;
- наличие паралича черепных нервов даже при отсутствии бластных клеток в ликворе и отсутствии внутримозгового образования по данным компьютерной томографии;
- выявление опухолевых образований в головном мозге и в мозговой оболочке при помощи инструментальных методов обследования.

Ремиссию констатировали при наличии в пунктате КМ не более 5% бластных клеток при полиморфной цитологической картине КМ, нормальном анализе ПК и ликвора и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкоза.

Костномозговой рецидив регистрировали при наличии, по крайней мере, 25% лимфобластов в КМ без признаков экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрации. В случаях доказанной экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрации комбинированный рецидив диагностировали при наличии более 5% лимфобластов в КМ. Изолированный экстрамедуллярный рецидив диагностировали при наличии экстрамедуллярных проявлений лейкоза и отсутствии лейкоэмической инфильтрации КМ (менее 5% лимфобластов). Диагноз нейрорецидива устанавливали при появлении признаков поражения ЦНС (критерии аналогичны критериям инициальной нейрорлейкемии) после констатации ремиссии.

Критерии резистентности к терапии (non-responder) различались в зависимости от протокола лечения. Согласно критериям протокола ALL-MB 91 пациентов, у которых не достигнута ремиссия к 36-му дню терапии, считали не ответившими на лечение (non-responder). В более поздних версиях протокола (ALL-MB 2002/2008) пациентов, у которых не достигнута ремиссия к концу индукционной терапии (на 36-й день терапии), не считали не ответившими на лечение, а продолжали лечить по программе для пациентов группы высокого риска (HRG). Резистентность к терапии (non-responder) у них констатировали при отсутствии ремиссии после первых трех блоков высокодозной ХТ согласно программе для HRG.

Смертью в индукции (ранняя смерть) считали смерть до окончания индукционной терапии или до момента констатации ремиссии.

Смерть в ремиссии констатировали в случае смерти от различных причин при отсутствии признаков лейкоза.

Вторая опухоль – развитие второго онкологического заболевания после окончания или в период проведения ХТ по поводу ОЛЛ.

Пациента считали потерянным из-под наблюдения (lost to follow-up – LFU) при отсутствии информации о нем более одного года.

Ранним ответом на терапию считали наличие в ПК на 8-й день индукционной терапии менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  бластных клеток или менее 10% бластных клеток в КМ на 15-й день терапии – хороший ответ.

**Лечение.** В период 1991–2001 гг. пациенты получали терапию согласно отечественному протоколу ALL-MB 91 или мо-

дифицированному протоколу ALL-BFM 90 (ALL-BFM 90m) в зависимости от «рукава» рандомизации. Модификация оригинального протокола ALL-BFM 90 заключалась в уменьшении дозы метотрексата (MTX) в протоколе М с  $5 \text{ г}/\text{м}^2$  до  $1 \text{ г}/\text{м}^2$  и увеличении длительности инфузии с 24 до 36 ч с последующим 3-кратным внутривенным введением лейковорина в дозе  $15 \text{ мг}/\text{м}^2$ . Общая схема, препараты, дозы и детали проведения протокола ALL-MB 91 были неоднократно опубликованы в отечественной и зарубежной литературе [7, 8].

В период 2002–2007 гг. пациенты получали терапию согласно протоколу ALL-MB 2002. Общая схема, используемые препараты и их дозировки также были опубликованы ранее [9]. Согласно критериям протокола пациентов с Т-ОЛЛ инициально стратифицировали в группу промежуточного риска (ImRG). Во время индукции ремиссии они участвовали в рандомизированном сравнении различных режимов стероидной терапии – дексаметазон (Dexa)  $6 \text{ мг}/\text{м}^2$  и метилпреднизолон (MePred)  $60 \text{ мг}/\text{м}^2$  (исследование закрыто 15.11.2006), во время 1-й консолидации (в случае достижения ремиссии после индукционной терапии) – в рандомизированном сравнении различных дозовых режимов MTX – MTX  $30 \text{ мг}/\text{м}^2$  (LD-MTX) и MTX  $2 \text{ г}/\text{м}^2$  за 24 ч (HD-MTX). В случае отсутствия ремиссии после индукционной терапии пациентов рестратифицировали в HRG.

В период 2008–2014 гг. пациенты получали терапию согласно протоколу ALL-MB 2008. По сравнению с предыдущей версией протокола в нем была изменена стратификация на группы риска, однако изменения не касались пациентов с Т-ОЛЛ. В качестве базового индукционного глюкокортикостероида (ГКС) был выбран Dexa в дозе  $6 \text{ мг}/\text{м}^2$ ; в течение индукции ремиссии проводили рандомизированное сравнение эффективности применения пегилированной формы L-аспарагиназы (PEG-asp) в дозе  $1000 \text{ МЕ}/\text{м}^2$  на 3-й день терапии (в исследовании принимали участие 34 центра). Во время консолидации пациенты с Т-ОЛЛ (в случае достижения ремиссии после индукционной терапии), как и остальные пациенты ImRG, участвовали в рандомизированном сравнении различных дозовых режимов MTX (LD-MTX и HD-MTX) и использования дополнительных интратекальных введений трех препаратов вместо краниального облучения (в последнем не участвовали пациенты с наличием инициального поражения ЦНС и пациенты в возрасте младше трех лет). В остальном терапия не претерпела существенных изменений по сравнению с исследованием ALL-MB 2002.

**Организация исследования и статистическая обработка данных.** В период 1991–1995 гг. сравнение протоколов ALL-MB 91 и ALL-BFM 90m осуществляли в рамках пилотного моноцентрового исследования на базе отделения онкогематологии Российской детской клинической больницы Минздрава России (Москва). С августа 1995 г. исследование стало мультицентровым. В рамках исследования была создана кооперированная группа, в состав которой были включены в тот период 10 отделений детской онкогематологии в России. Исследование ALL-MB 91/ALL-BFM 90m завершилось 30.04.2002.

В исследовании ALL-MB 2002 (период проведения: 01.05.2002–01.01.2008) принимали участие пациенты из 36 клиник России и Республики Беларусь.

В исследовании ALL-MB 2008 (период проведения: 21.02.2008–14.11.2014) принимали участие пациенты из 54 клиник России, Республики Беларусь, Узбекистана и Армении.

Результаты терапии ОЛЛ оценивали по количеству пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия (ПР), количеству смертей в индукции, рецидивов, летальных исходов в ПР и по количеству пациентов, находящихся в продолжительной ПР (ППР), а также по показателям EFS, общей выживаемости (overall survival – OS) и выживаемости без болезни (disease-free survival – DFS), рассчитанным по методу Каплана–Майера [10]. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический log-rank критерий [11]. Выживаемость рассчитывали от даты постановки диагноза ОЛЛ до даты наступления неблагоприятного события или даты последнего контакта с пациентом. При оценке EFS событиями считали смерть в индукции, смерть в ремиссии, рецидив, вторую опухоль, рефрактерность к терапии (non-responder). У пациентов, у которых не достигнута ремиссия, датой наступления события считали нулевую точку (дату постановки диагноза). При оценке OS событием считали смерть пациента по любой причине. При оценке DFS событием являлись смерть в ремиссии, рецидив, вторая опухоль. DFS рассчитывали от момента регистрации ремиссии у пациентов, у которых она была достигнута в ходе инициальной терапии.

При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовали  $\chi^2$ -критерий или критерий Фишера.

Для оценки влияния нескольких независимых факторов на выживаемость использовали регрессионный анализ Кокса [12].

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программ Prizma GraphPad, версия 3.0 (“GraphPad Software Inc.”, США), Statistica 6.0 (“Statsoft Inc.”, США), и программы R, версия 2.4.0.

Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

### Инициальные характеристики пациентов

Инициальные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Всего в анализ были включены 644 пациента с Т-ОЛЛ, зарегистрированных в исследовательской базе данных группы «Москва–Берлин» за период 1991–2014 гг. Среди пациентов с Т-ОЛЛ преобладали мальчики (70,5%). Пациентов старше 15 лет было 58 (9%). У 370 (57,4%) пациентов на момент постановки диагноза количество лейкоцитов в ПК было менее  $100,0 \times 10^9/\text{л}$ , у 274 (42,6%) пациентов –  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  и более. У 40 (6,2%) пациентов инициальное количество лейкоцитов составило  $500,0 \times 10^9/\text{л}$  и более, из них у 4 пациентов – даже  $1000,0 \times 10^9/\text{л}$  и более. В зависимости от размера селезенки пациенты распределились практически одинаково: у 48,1% пациентов селезенка выступала менее чем на 4 см из-под края реберной дуги, у 51,9% пациентов – на 4 см и более. Поражение средостения (увеличение тимуса) выявлено у 281 (44,2%) пациента, инициальная нейролейкемия (ЦНС-статус III) – у 60 (9,5%) пациентов.

Показатель	Количество пациентов	
	абс.	%
Пол:		
мужской	454	70,5
женский	190	29,5
Возраст, лет:		
до 5	164	25,5
5–10	225	34,9
10–15	197	30,6
старше 15	58	9
Инициальное количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ :		
менее 10,0	129	20,1
10,0–50,0	147	22,8
50,0–100,0	94	14,6
100,0–500,0	234	36,3
более 500,0	40	6,2
Размеры селезенки (на сколько см выступает из-под края реберной дуги; $n = 643$ ):		
менее 4	309	48,1
4 и более	334	51,9
Имунофенотип ( $n = 312$ ):		
ТI/II-вариант	135	43,3
ТIII-вариант	135	43,3
ТIV-вариант	42	13,4
Поражение средостения ( $n = 636$ ):		
есть	281	44,2
нет	355	55,8
ЦНС-статус ( $n = 633$ ):		
III	60	9,5
I/II	573	90,5

Иммунологический вариант Т-ОЛЛ по классификации Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозов (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias – EGIL) [6] определен только у 312 пациентов, получавших лечение по протоколу ALL-MB 2008. Это связано с отсутствием стандартов в проведении иммунофенотипирования и интерпретации полученных результатов в разных лабораториях. В зависимости от иммунофенотипа пациенты распределились следующим образом: ТI/II-вариант ОЛЛ был установлен у 135 (43,3%) пациентов, ТIII-вариант ОЛЛ – у 135 (43,3%) пациентов, ТIV-вариант ОЛЛ – у 42 (13,4%) пациентов (см. табл. 1).

### Общие результаты терапии и выживаемость

По протоколу ALL-MB 91 получали лечение 45 пациентов, по протоколу ALL-BFM 90m – 58 пациентов, по протоколу ALL-MB 2002 – 161 пациент, по протоколу ALL-MB 2008 – 380 пациентов.

Общие результаты терапии в зависимости от протокола лечения представлены в табл. 2 и на рис. 1. Как видно из табл. 2, не зарегистрировано существенных изменений в индукционной летальности в зависимости от протокола лечения. В то же время количество смертей в ремиссии оказалось больше в исследовании ALL-MB 2002 (5%) и ALL-MB 2008 (4,7%) по сравнению с исследованиями ALL-MB 91 (0%) и ALL-BFM 90m (1,7%), хотя различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,276$  при сравнении протоколов ALL-MB 91 и ALL-MB 2002;  $p = 0,271$  при сравнении протоколов ALL-MB 91 и ALL-MB 2008), что, возможно, связано с увеличением количества центров-участников исследования.

Частота развития рецидивов была достаточно высокой в исследовании ALL-BFM 90m/ALL-MB 91, но не различалась в зависимости от протокола: при использовании протокола ALL-BFM 90m рецидив развился у 27,6% пациентов, а при

Таблица 2. Результаты терапии пациентов с Т-ОЛЛ в зависимости от протокола

Показатель	Протокол							
	ALL-BFM 90m (n = 58)		ALL-MB 91 (n = 45)		ALL-MB 2002 (n = 161)		ALL-MB 2008 (n = 380)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Смерть в индукции	4	6,9	2	4,4	4	2,5	13	3,4
Рефрактерность к терапии (non-responder)	3	5,2	9	20	6	3,7	10	2,6
ПР	51	87,9	34	75,6	151	93,8	357	94
Рецидив:	16	27,6	12	26,7	34	21,1	49	12,9
костномозговой	7	12,1	5	11,1	19	11,8	24	6,3
изолированный нейрорецидив	1	1,7	6	13,4	4	2,5	6	1,6
изолированный тестикулярный	0	0	0	0	0	0	2	0,5
комбинированный (КМ + ЦНС)	4	6,9	1	2,2	7	4,4	12	3,2
другие	3	5,2	0	0	2	1,2	3	0,8
без уточнений	1	1,7	0	0	2	1,2	2	0,5
Вторая опухоль	2	3,5	0	0	1	0,6	1	0,3
Смерть в ремиссии	1	1,7	0	0	8	5,0	18	4,7
LFU	3	5,2	0	0	3	1,9	3	0,8
ППР	29	50	22	48,9	105	65,2	286	75,3
TRD	5	8,6	2	4,4	12	7,5	31	8,1

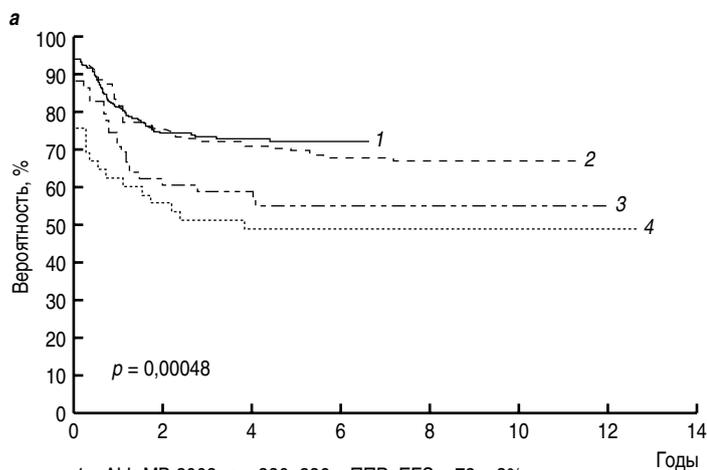
TRD (treatment related mortality) – летальность, связанная с терапией (летальность в индукции + летальность в ремиссии).

использовании протокола ALL-MB 91 – у 26,7% пациентов ( $p = 0,549$ ). Рецидивы развились у 21,1% пациентов, лечившихся по протоколу ALL-MB 2002 ( $p = 0,557$  по сравнению с количеством рецидивов при использовании протокола ALL-MB 91), и у 12,9% пациентов, лечившихся по протоколу ALL-MB 2008 ( $p = 0,023$  по сравнению с количеством рецидивов при использовании протокола ALL-MB 91;  $p = 0,022$  при сравнении протоколов ALL-MB 2002 и ALL-MB 2008). В структуре рецидивов в зависимости от локализации отмечено уменьшение частоты развития изолированных нейрорецидивов у пациентов, получавших лечение по протоколу ALL-MB 2002 ( $p = 0,009$ ) и по протоколу ALL-MB 2008 ( $p = 0,001$ ), по сравнению с пациентами, лечившимися согласно протокола ALL-MB 91 (см. табл. 2).

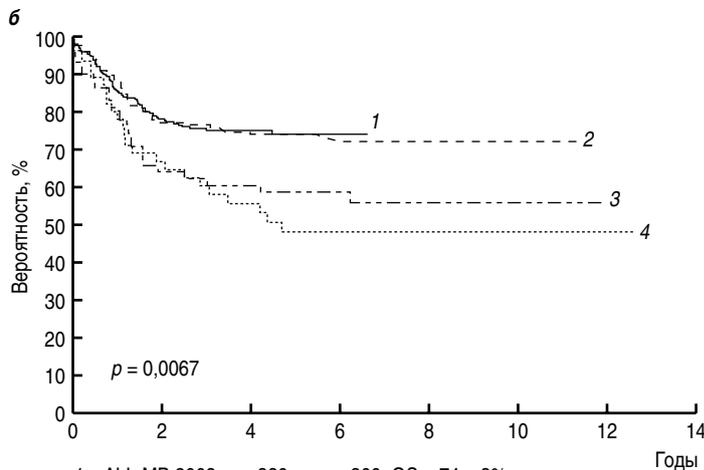
У 4 пациентов зарегистрировано развитие вторых опухолей, из них двоих пациентов лечили по протоколу ALL-BFM 90m (у одного пациента развилась опухоль ЦНС, у другого – острый миелобластный лейкоз), одного пациента – по протоколу ALL-MB 2002 (рак щитовидной железы), одного пациента – по протоколу ALL-MB 2008 (саркома Юинга).

12-Летняя EFS пациентов с Т-ОЛЛ в исследовании ALL-BFM 90m/ALL-MB 91 статистически значимо не отлича-

лась в зависимости от протокола и составила  $55 \pm 7\%$  при использовании протокола ALL-BFM 90m и  $49 \pm 8\%$  при использовании протокола ALL-MB 91 ( $p = 0,4131$ ). В то же время отмечено статистически значимое улучшение выживаемости у пациентов с Т-ОЛЛ, получавших терапию по протоколу ALL-MB 2002, 12-летняя EFS у них составила  $67 \pm 4\%$  ( $p = 0,0102$  по сравнению с аналогичным показателем пациентов, получавших лечение по протоколу ALL-MB 91). У пациентов, получавших терапию согласно протоколу ALL-MB 2008, 6-летняя EFS составила  $72 \pm 3\%$  и статистически значимо не отличалась от аналогичного показателя пациентов, лечившихся по протоколу ALL-MB 2002 ( $p = 0,6443$ ), но была статистически значимо выше аналогичного показателя у пациентов, получавших лечение по протоколу ALL-MB 91 ( $p = 0,0004$ ; см. рис. 1, а). Основным фактором неблагоприятного прогноза в исследованиях ALL-MB 2002 и ALL-MB 2008 являлось недостижение ремиссии на 36-й день терапии. У пациентов, у которых ремиссия не была достигнута к 36-му дню терапии, 7-летняя EFS составила  $29 \pm 8\%$  при использовании протокола ALL-MB 2002 и  $33 \pm 8\%$  при использовании протокола ALL-MB 2008. В то время как у пациентов, у которых была достигнута ремиссия на 36-й день терапии, 7-летняя EFS



1 – ALL-MB 2008, n = 380, 286 в ППР, EFS =  $72 \pm 3\%$ ;  
 2 – ALL-MB 2002, n = 161, 105 в ППР, EFS =  $67 \pm 4\%$ ;  
 3 – ALL-BFM 90m, n = 58, 29 в ППР, EFS =  $55 \pm 7\%$ ;  
 4 – ALL-MB 91, n = 45, 22 в ППР, EFS =  $49 \pm 8\%$ .



1 – ALL-MB 2008, n = 380, живы 300, OS =  $74 \pm 3\%$ ;  
 2 – ALL-MB 2002, n = 161, живы 116, OS =  $72 \pm 4\%$ ;  
 3 – ALL-BFM 90m, n = 58, живы 33, OS =  $56 \pm 7\%$ ;  
 4 – ALL-MB 91, n = 45, живы 22, OS =  $56 \pm 7\%$ .

Рис. 1. Выживаемость пациентов с Т-ОЛЛ в зависимости от протокола лечения: а – бессобытийная; б – общая.

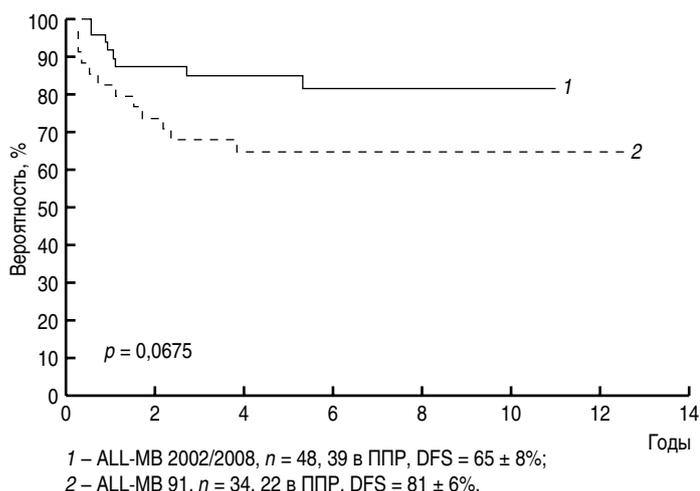


Рис. 2. Выживаемость без болезни пациентов с Т-ОЛЛ в зависимости от протокола лечения.

составила  $77 \pm 4\%$  при использовании обоих протоколов ( $p < 0,0001$  при сравнении в рамках обоих протоколов).

Поскольку пациенты, лечившиеся по протоколам ALL-MB 2002 и ALL-MB 2008, получали в индукции ремиссии и консолидации различную терапию в зависимости от «рукава» рандомизации, мы сравнили выживаемость пациентов, лечившихся по протоколу ALL-MB 91, с выживаемостью только тех пациентов, кто участвовал в более поздних исследованиях и получал Dеха в индукции ремиссии, LD-MTX в консолидации, краниальное облучение и не получал PEG-asr, т.е. тех, кто получал одинаковую терапию, за исключением трех дополнительных интратекальных введений в консолидации у пациентов, лечившихся по протоколам ALL-MB 2002 и ALL-MB 2008. 11-Летняя DFS пациентов с Т-ОЛЛ, лечившихся по протоколам ALL-MB 2002 и ALL-MB 2008 ( $81 \pm 6\%$ ), оказалась лучше, чем пациентов, лечившихся по протоколу ALL-MB 91 ( $65 \pm 8\%$ ;  $p = 0,0675$ ; рис. 2), за счет уменьшения количества рецидивов с 12 (35,3%) при использовании протокола ALL-MB 91 до 7 (14,6%) в исследованиях ALL-MB 2002/2008 ( $p = 0,036$ ), в том числе изолированных нейрорецидивов с 6 (17,6%) при использовании протокола ALL-MB 91 до 1 (2,1%) в исследованиях ALL-MB 2002/2008 ( $p = 0,018$ ) при отсутствии увеличения летальности в ремиссии (0% при использовании протокола ALL-MB 91 и 1, или 2,1%, в исследованиях ALL-MB 2002/2008;  $p = 1,0$ ).

### Результаты лечения в рандомизированных группах

**Протокол ALL-MB 2002.** В исследовании ALL-MB 2002 пациенты с Т-ОЛЛ участвовали в рандомизированном сравнении эффективности различных ГКС в индукции ремиссии и двух дозовых режимов MTX в консолидации. Рандомизация на «рукава» с использованием различных ГКС продолжалась до 15.11.2006. За этот период были зарегистрированы 125 пациентов с Т-ОЛЛ, 10 из них отказались от рандомизации. Dеха в дозе  $6 \text{ мг/м}^2$  в индукции ремиссии получали 64 пациента, MePred в дозе  $60 \text{ мг/м}^2$  – 51 пациент. Во время индукции ремиссии умерли 4 пациента, по окончании индукции в связи с недостижением ремиссии 33 пациента переведены в HRG. Из оставшихся в ImRG пациентов с Т-ОЛЛ двое отказались от рандомизации. В консолидации 61 паци-

ент получал MTX в дозе  $30 \text{ мг/м}^2$  (LD-MTX), 61 пациент – в дозе  $2 \text{ г/м}^2$  (HD-MTX).

Не получено статистически значимых различий в 11-летней EFS пациентов, получавших Dеха ( $66 \pm 6\%$ ) и MePred в индукции ремиссии ( $73 \pm 6\%$ ;  $p = 0,3992$ ). Частота ранних смертей (1, или 1,6% пациентов при использовании Dеха и 2, или 3,9% пациентов при использовании MePred;  $p = 0,842$ ), летальность в ремиссии (4, или 6,3% пациентов при использовании Dеха и 4, или 7,8% пациентов при использовании MePred;  $p = 0,972$ ) и количество рецидивов (у 13, или 20,3% пациентов при использовании Dеха и у 6, или 11,8% пациентов при использовании MePred;  $p = 0,330$ ) статистически значимо не различались в зависимости от «рукава» рандомизации.

Не получено статистически значимых различий в 11-летней EFS пациентов, получавших в консолидации LD-MTX ( $78 \pm 5\%$ ) и HD-MTX ( $77 \pm 5\%$ ;  $p = 0,7697$ ). Летальность в ремиссии (4, или 6,6% пациентов, при использовании LD-MTX и 2, или 3,3% пациентов, при использовании HD-MTX;  $p = 0,676$ ) и количество рецидивов (у 9, или 14,8% пациентов, при использовании LD-MTX и у 11, или 18% пациентов, при использовании HD-MTX;  $p = 0,807$ ) статистически значимо не различались в зависимости от «рукава» рандомизации.

**Протокол ALL-MB-2008.** В исследовании ALL-MB 2008 пациенты с Т-ОЛЛ участвовали в рандомизированном сравнении эффективности применения PEG-asr в индукции ремиссии, двух дозовых режимов MTX в консолидации и исследовании возможности замены краниального облучения дополнительными интратекальными введениями. В исследовании эффективности использования PEG-asr в индукционной терапии участвовали только 34 центра, что было связано с отсутствием возможности закупать препарат. Из 223 пациентов с Т-ОЛЛ, зарегистрированных в центрах, участвовавших в рандомизации, 8 отказались от ее проведения. PEG-asr в дозе  $1000 \text{ МЕ/м}^2$  на 3-й день индукционной терапии получили 98 пациентов, 117 пациентов лечились без ее использования. В индукции ремиссии умерли 13 пациентов, по окончании индукции в связи с недостижением ремиссии 47 пациентов переведены в HRG. Из оставшихся в ImRG пациентов с Т-ОЛЛ 17 отказались от рандомизации. В консолидации 158 пациентов получали LD-MTX и 145 пациентов – HD-MTX. «Рукав» с дополнительными интратекальными введениями получали 146 пациентов, краниальное облучение после окончания консолидации – 115 пациентов. В данном рандомизированном сравнении не участвовали пациенты с инициальной нейрорлейкемией, которые получали обязательное краниальное облучение ( $n = 13$ ) и пациенты младше трех лет, которые получали дополнительную интратекальную терапию без рандомизации ( $n = 37$ ); 9 пациентов отказались от рандомизации.

Частота смертей в индукции ремиссии (3, или 2,6% среди пациентов, не получавших PEG-asr, и 4, или 4,1% среди пациентов, получавших PEG-asr;  $p = 0,811$ ), смертей в ремиссии (4, или 3,4% среди пациентов, не получавших PEG-asr, и 5, или 5,1% среди пациентов, получавших PEG-asr;  $p = 0,786$ ) и частота развития рецидивов в целом (у 14, или 12% пациентов, не получавших PEG-asr, и у 11, или 11,2% пациентов, получавших PEG-asr;  $p = 0,964$ ) и в зависимости от локализации, также как и показатели вы-

живаемости (7-летняя EFS пациентов, не получавших PEG-asr, составила  $77 \pm 5\%$ , пациентов, получавших PEG-asr –  $74 \pm 5\%$ ;  $p = 0,5502$ ) не различались в зависимости от использования PEG-asr в индукционной терапии.

Не получено статистически значимых различий в показателях выживаемости пациентов, получавших в консолидации LD-MTX и HD-MTX: 7-летняя EFS пациентов, получавших LD-MTX, составила  $81 \pm 4\%$ , пациентов, получавших HD-MTX –  $79 \pm 4\%$  ( $p = 0,5977$ ). Однако обращает на себя внимание увеличение количества смертей в ремиссии среди пациентов, получавших HD-MTX (7, или 4,8%, по сравнению с 2, или 1,3%, при использовании LD-MTX;  $p = 0,137$ ). На количество рецидивов в целом (у 21, или 13,3% пациентов, получавших LD-MTX, и у 18, или 12,4% пациентов, получавших HD-MTX;  $p = 0,955$ ) и в зависимости от локализации доза MTX не влияла.

7-Летняя EFS пациентов, получавших дополнительные интратекальные введения ( $82 \pm 4\%$ ), статистически значимо не отличалась от аналогичного показателя пациентов, получавших краниальное облучение ( $81 \pm 4\%$ ;  $p = 0,8505$ ). Показатели летальности в ремиссии (5, или 3,4% среди пациентов, получавших интратекальную терапию, и 2, или 1,7% среди пациентов, получавших лучевую терапию;  $p = 0,652$ ) и частота развития рецидивов (у 16, или 11% пациентов, получавших интратекальную терапию, и у 16, или 13,9% пациентов, получавших лучевую терапию;  $p = 0,594$ ) не различались в зависимости от метода профилактики нейрорлейкемии. Частота развития изолированных нейрорецидивов была больше у пациентов, получавших дополнительные интратекальные введения (у 5, или 3,4% пациентов), чем у пациентов, получавших краниальное облучение (0%;  $p = 0,121$ ); в то же время у пациентов, получавших краниальное облучение, было больше комбинированных нейрорецидивов с поражением ЦНС (у 6, или 5,2% пациентов по сравнению с 1, или 0,7% пациентов, получавших дополнительные интратекальные введения;  $p = 0,062$ ). Таким образом, общая частота рецидивов с поражением ЦНС не различалась между группами.

### Ранний ответ на терапию

В табл. 3 представлен ранний ответ на терапию (на 8-й и 15-й дни индукционной терапии) у пациентов, получавших различные варианты индукционной терапии: в исследовании ALL-BFM 90m все пациенты получали Pred в дозе  $60 \text{ мг/м}^2$ ; в исследовании ALL-MB 91 все пациенты получали

Деха в дозе  $6 \text{ мг/м}^2$ ; в исследовании ALL-MB 2002 часть пациентов (согласно рандомизации) получали MePred в дозе  $60 \text{ мг/м}^2$ , а другая часть – Деха в дозе  $6 \text{ мг/м}^2$ ; в исследовании ALL-MB 2008 все пациенты получали Деха в дозе  $6 \text{ мг/м}^2$ , при этом часть пациентов (согласно рандомизации) дополнительно получали одно введение PEG-asr в дозе  $1000 \text{ МЕ/м}^2$  на 3-й день терапии.

В исследовании ALL-BFM 90m/ALL-MB 91 среди пациентов с Т-ОЛЛ более быстрый клиренс бластных клеток отмечался при использовании Pred (протокол ALL-BFM 90m): на 8-й день терапии количество бластных клеток менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  наблюдалось у 80,4% пациентов, лечившихся по протоколу ALL-BFM 90m, и у 68,3% пациентов, лечившихся по протоколу ALL-MB 91 ( $p = 0,234$ ); количество бластных клеток в КМ менее 10% на 15-й день терапии – у 71,4 и 59,5% пациентов соответственно ( $p = 0,011$ ). При этом не получено статистически значимых различий в количестве пациентов, у которых ремиссия не была достигнута после индукционной терапии (13,8 и 20% соответственно;  $p = 0,566$ ; см. табл. 3).

Среди пациентов, лечившихся по протоколу ALL-MB 2002, ранний ответ также был хуже при использовании Деха: на 8-й день терапии количество бластных клеток менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  наблюдалось у 63,2% пациентов, получавших Деха, и у 81,3% пациентов, получавших MePred ( $p = 0,068$ ), количество бластных клеток в КМ менее 10% на 15-й день терапии – у 61,9 и 77,1% пациентов соответственно ( $p = 0,029$ ). При этом количество пациентов, у которых ремиссия не достигнута на 36-й день терапии, было также больше при использовании Деха (25 и 9,8% соответственно;  $p = 0,064$ ). Наиболее выраженные различия в ответе на ГКС отмечались среди мальчиков (количество бластных клеток менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  на 8-й день терапии наблюдалось у 22, или 61,1% мальчиков, получавших Деха, и у 27, или 84,4% мальчиков, получавших MePred;  $p = 0,030$ ; количество бластных клеток в КМ менее 10% на 15-й день терапии – у 31, или 75,6%, и у 32, или 94,1% пациентов, соответственно;  $p = 0,029$ ), пациентов старше 10 лет (количество бластных клеток менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  на 8-й день терапии наблюдалось у 13, или 54,2% пациентов, получавших Деха, и у 19, или 79,2% пациентов, получавших MePred;  $p = 0,062$ ; количество бластных клеток в КМ менее 10% на 15-й день терапии – у 16, или 59,3%, и у 22, или 84,6% пациентов, соответственно;  $p = 0,040$ ), у пациентов с инициальным количеством лейкоцитов  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  и

Таблица 3. Ответ на терапию у пациентов с Т-ОЛЛ в зависимости от протокола и различных вариантов индукционной терапии

Показатель	ALL-BFM 90m Pred		ALL-MB 91 Деха		p	ALL-MB 2002 Деха		ALL-MB 2002 MePred		p	ALL-MB 2008 Деха		ALL-MB 2008 Деха + PEG-asr		p
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Количество бластных клеток в ПК на 8-й день терапии, $\times 10^9/\text{л}$ :															
менее 1,0	45	80,4	28	68,3	0,234	36	63,2	39	81,3	0,068	82	74,5	76	86,4	0,060
1,0 и более	11	19,6	13	31,7		21	36,8	9	18,7		28	25,5	12	13,6	
Количество бластных клеток в КМ на 15-й день терапии, %:															
менее 10	40	71,4	25	59,5	0,011	39	61,9	37	77,1	0,029	75	66,4	76	84,4	0,009
10–29	9	16,1	2	4,8		8	12,7	8	16,7		18	15,9	9	10	
30 и более	7	12,5	15	35,7		16	25,4	3	6,2		20	17,7	5	5,6	
Отсутствие ремиссии на 36-й день терапии	8	13,8	9	20	0,566	16	25	5	9,8	0,064	18	15,4	6	6,1	0,054
Неудача индукции ремиссии (отсутствие ремиссии на 36-й день терапии + смерть в индукции)	12	20,7	11	24,4	0,829	17	26,6	7	13,7	0,147	21	17,9	10	10,2	0,157

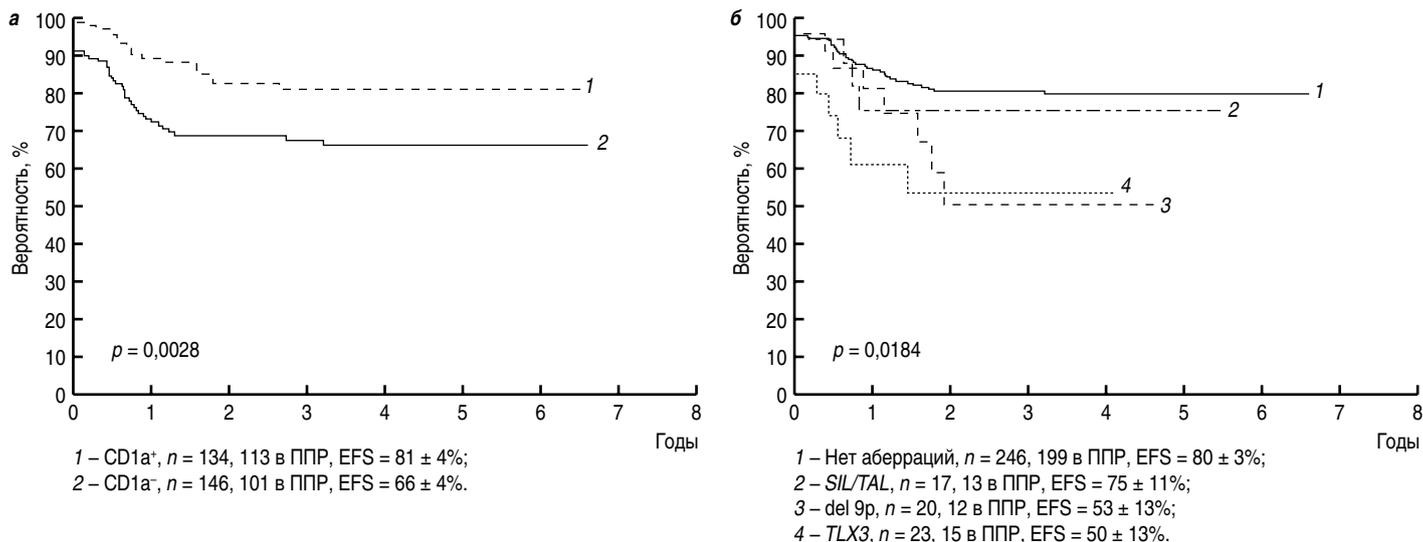


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость пациентов с Т-ОЛЛ, получавших лечение по протоколу ALL-MB-2008, в зависимости от: а – экспрессии CD1a; б – наличия различных генетических аномалий.

более (количество бластных клеток менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  на 8-й день терапии наблюдалось у 9, или 40,9% пациентов, получавших Dexa, и у 11, или 64,7% пациентов, получавших MePred;  $p = 0,125$ ; количество бластных клеток в КМ менее 10% на 15-й день терапии – у 11, или 45,8%, и у 14, или 77,8% пациентов, соответственно;  $p = 0,031$ ) и увеличением (на 4 см и более из-под края реберной дуги) селезенки (количество бластных клеток менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  на 8-й день терапии наблюдалось у 16, или 50% пациентов, получавших Dexa, и у 23, или 82,1% пациентов, получавших MePred;  $p = 0,009$ ; количество бластных клеток в КМ менее 10% на 15-й день терапии – у 22, или 62,9%, и у 26, или 89,7% пациентов, соответственно;  $p = 0,001$ ).

В исследовании ALL-MB 2008 ранний ответ на терапию был лучше при включении PEG-asr в индукцию ремиссии. Частота достижения ремиссии после индукционной терапии также была больше у пациентов, получавших PEG-asr (93,9 против 84,6%;  $p = 0,054$ ; см. табл. 3), без увеличения токсичности терапии. Наиболее выраженное улучшение раннего ответа на терапию у пациентов, получавших PEG-asr, отмечалось у девочек (количество бластных клеток менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  на 8-й день терапии наблюдалось у 20, или 95,2% девочек, получавших PEG-asr, и у 20, или 66,7% девочек, не получавших PEG-asr;  $p = 0,036$ ; количество бластных клеток в КМ менее 10% на 15-й день терапии – у 21, или 95,5%, и у 23, или 74,2% девочек, соответственно;  $p = 0,044$ ), у пациентов старше 10 лет (количество бластных клеток менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  на 8-й день терапии наблюдалось у 31, или 93,9% пациентов, получавших PEG-asr, и у 33, или 75% пациентов, не получавших PEG-asr;  $p = 0,026$ ; количество бластных клеток в КМ менее 10% на 15-й день терапии – у 31, или 96,9%, и у 37, или 77,1% пациентов, соответственно;  $p = 0,013$ ) и увеличением (на 4 см и более из-под края реберной дуги) селезенки (количество бластных клеток менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  на 8-й день терапии наблюдалось у 37, или 84,1% пациентов, получавших PEG-asr, и у 40, или 65,6% пациентов, не получавших PEG-asr;  $p = 0,028$ ; количество бластных клеток в КМ менее 10% на 15-й день терапии – у 41, или 95,3%, и у 48, или 77,4% пациентов, соответственно;  $p = 0,01$ ).

### Факторы риска

Поскольку в исследовании ALL-MB 2008 было зарегистрировано достаточно большое число пациентов с Т-ОЛЛ, нам удалось провести анализ прогностической значимости различных факторов. В табл. 4 и на рис. 3 представлена EFS пациентов, получавших лечение по протоколу ALL-MB 2008, в зависимости от различных инициальных характеристик и ответа на терапию.

Не получено статистически значимых различий в EFS пациентов в зависимости от пола и наличия поражения

Таблица 4. Бессобытийная выживаемость пациентов с Т-ОЛЛ, получавших лечение по протоколу ALL-MB 2008, в зависимости от различных факторов

Показатель	n	7-летняя EFS, %	p
<b>Пол:</b>			
мужской	272	70 ± 3	0,4844
женский	108	75 ± 5	
<b>Возраст, лет:</b>			
до 10	226	74 ± 3	0,2589
10–15	115	72 ± 5	
старше 15	39	59 ± 9	
<b>Инициальное количество лейкоцитов, <math>\times 10^9/\text{л}</math>:</b>			
менее 50,0	149	74 ± 4	0,0045
50,0–100,0	58	78 ± 6	
100,0–500,0	148	72 ± 4	
более 500,0	25	45 ± 10	
<b>Размеры селезенки (на сколько см выступает из-под края реберной дуги):</b>			
менее 4	184	77 ± 4	0,0367
4 и более	196	67 ± 4	
<b>Иммунофенотип (n = 312):</b>			
TII-вариант	135	69 ± 5	0,0016
TIII-вариант	135	78 ± 4	
TIV-вариант	42	54 ± 9	
<b>Поражение средостения (n = 374):</b>			
есть	151	73 ± 4	0,5248
нет	223	71 ± 3	
<b>ЦНС-статус (n = 373):</b>			
III	20	51 ± 12	0,0068
I/II	353	74 ± 3	
<b>Количество бластных клеток в ПК на 8-й день терапии, <math>\times 10^9/\text{л}</math>:</b>			
менее 1,0	259	80 ± 3	0,0001
1,0 и более	89	60 ± 6	
<b>Количество бластных клеток в КМ на 15-й день терапии, %:</b>			
менее 10	254	78 ± 3	0,0001
10–29	44	80 ± 6	
30 и более	59	48 ± 8	

средостения. Отмечено ухудшение EFS пациентов старше 15 лет, однако различия не достигли статистической значимости (см. табл. 4). Только большое инициальное количество лейкоцитов (более  $500,0 \times 10^9/\text{л}$ ) приводило к ухудшению выживаемости (7-летняя EFS у пациентов с количеством лейкоцитов более  $500,0 \times 10^9/\text{л}$  составила  $45 \pm 10\%$ ). Отмечено статистически значимое ухудшение выживаемости пациентов с увеличением селезенки (на 4 см и более из-под края реберной дуги) (7-летняя EFS  $67 \pm 4$  против  $77 \pm 4\%$ ;  $p = 0,0367$ ) и с поражением ЦНС (7-летняя EFS  $51 \pm 12$  против  $74 \pm 3\%$ ;  $p = 0,0068$ ). Получены статистически значимые различия в выживаемости в зависимости от иммунологического варианта Т-ОЛЛ (см. табл. 4), однако наиболее важным прогностическим фактором оказалась экспрессия CD1a: 7-летняя EFS пациентов с CD1a<sup>+</sup> составила  $81 \pm 4\%$ , пациентов с CD1a<sup>-</sup> – только  $66 \pm 4\%$  ( $p = 0,0028$ ; см. рис. 3, а).

Мы проанализировали влияние на прогноз некоторых генетических aberrаций, встречающихся при Т-ОЛЛ. Отмечено статистически значимое ухудшение выживаемости пациентов с делецией 9p и экспрессией *TLX3* – 7-летняя EFS составила  $53 \pm 13$  и  $50 \pm 13\%$  соответственно, при этом наличие aberrации *SIL/TAL* не влияло на прогноз (см. рис. 3, б).

Плохой ответ на 8-й день терапии приводил к статистически значимому ухудшению выживаемости: 7-летняя EFS пациентов с количеством бластных клеток  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  и более на 8-й день терапии составила  $60 \pm 6\%$ , а пациентов с меньшим количеством бластных клеток –  $80 \pm 3\%$  ( $p = 0,0001$ ). Что касается ответа на 15-й день терапии, то только при наличии 30% и более бластных клеток в КМ отмечалось ухудшение выживаемости (см. табл. 4).

Все прогностические факторы, для которых были получены статистически значимые различия в показателях выживаемости, были дополнительно проанализированы с помощью многофакторного анализа (регрессионный анализ Кокса) для оценки их независимого влияния на эффективность терапии. Только наличие экспрессии CD1a ( $p = 0,001$ ) сохранило свое влияние на EFS. При этом размеры селезенки ( $p = 0,085$ ), наличие нейролейкемии ( $p = 0,067$ ) и генетических aberrаций ( $p = 0,089$ ), возможно, также имеют некоторое независимое прогностическое значение.

Несмотря на то, что Т-ОЛЛ составляет около 10–15% всех ОЛЛ у детей [1], выделение его в отдельную подгруппу является важным, поскольку с точки зрения биологии опухоли он является отдельным заболеванием, а в клиническом плане более неблагоприятен и хуже поддается лечению.

В данной работе мы проанализировали результаты лечения 644 пациентов с Т-ОЛЛ, зарегистрированных в базе данных исследовательской группы «Москва–Берлин» за 24 года ее существования. В первом исследовании (протокол ALL-MB 91) 12-летняя EFS пациентов с Т-ОЛЛ была невысокой ( $49 \pm 8\%$ ), однако статистически значимо не отличалась от аналогичного показателя пациентов, получавших гораздо более интенсивную терапию согласно протоколу ALL-BFM 90m ( $55 \pm 7\%$ ;  $p = 0,4131$ ). Однако уже в исследовании ALL-MB 2002 отмечалось статистически значимое улучшение результатов терапии пациентов с Т-ОЛЛ (12-летняя EFS составила  $67 \pm 4\%$ ;  $p = 0,0102$  при сравнении с результатами терапии по протоколу ALL-MB 91), сохранившее-

ся и в исследовании ALL-MB 2008 (6-летняя EFS составила  $72 \pm 3\%$ ;  $p = 0,0004$  при сравнении с результатами терапии по протоколу ALL-MB 91). При этом если не учитывать первично рефрактерных пациентов (у которых не была достигнута ремиссия к 36-му дню терапии), выживаемость пациентов с Т-ОЛЛ была еще выше ( $77 \pm 4\%$ ) и не отличалась от выживаемости пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественников (от *англ.* В-cell precursor – ВСР-ОЛЛ). Наши данные согласуются с результатами других исследовательских групп, также описывающих улучшение прогноза у детей с Т-ОЛЛ в последнее время [3–5]. Относительно хорошие результаты терапии у пациентов с Т-ОЛЛ при использовании протоколов серии «Москва–Берлин» могут быть связаны с длительным режимом применения L-asr. Ранее было показано, что включение L-asr в терапевтические протоколы улучшает выживаемость пациентов с Т-ОЛЛ [13].

Несмотря на относительно хороший прогноз, пациенты с Т-ОЛЛ все равно имеют больший риск развития рецидивов, особенно ранних, по сравнению с пациентами с ВСР-ОЛЛ. По данным литературы, риск развития изолированных нейрорецидивов почти в 3 раза больше у пациентов с Т-ОЛЛ [3]. При этом оптимальная терапия, направленная на профилактику развития нейрорецидивов, остается предметом дискуссий. В некоторых исследованиях исключение краниального облучения из протокола терапии привело к увеличению количества нейрорецидивов и снижению EFS [14–16]. В то же время в других исследованиях замена краниального облучения дополнительными интратекальными введениями и высокодозной ХТ привела к успеху у части пациентов с Т-ОЛЛ [15, 17]. Большое количество изолированных нейрорецидивов у пациентов с Т-ОЛЛ (13,4%) являлось одной из проблем исследования ALL-MB 91. В исследованиях ALL-MB 2002/2008 произошло резкое уменьшение количества изолированных нейрорецидивов – до 2,5 и 1,6% соответственно (см. табл. 2). С учетом того, что улучшение выживаемости и уменьшение количества нейрорецидивов наблюдались при сравнении результатов лечения пациентов по протоколу ALL-MB 91 с результатами лечения пациентов в исследовании ALL-MB 2002, в котором пациенты получали аналогичную терапию за исключением трех дополнительных интратекальных введений, то, возможно, это улучшение связано именно с этим.

В то же время мы не получили никаких различий в выживаемости и общем количестве рецидивов с поражением ЦНС между пациентами, получавшими краниальное облучение и дополнительные интратекальные введения в рамках рандомизированного исследования ALL-MB 2008. Хотя количество изолированных нейрорецидивов было больше у пациентов, не получавших краниального облучения, это компенсировалось большим количеством комбинированных рецидивов с поражением ЦНС у пациентов, получавших краниальное облучение.

Для уменьшения количества изолированных нейрорецидивов и улучшения в целом результатов терапии пациентов ImRG, в том числе и пациентов с Т-ОЛЛ, в протоколе ALL-MB 2002 были использованы HD-MTX ( $2 \text{ г}/\text{м}^2$  за 24 ч) в 1-й фазе консолидации. Использование HD-MTX именно у пациентов с Т-ОЛЛ рекомендуется на основании лабораторных экспериментальных данных о более высоком содержании в Т-лимфоцитах дигидрофолатредуктазы – фер-

мента, инактивирующего МТХ в клетке [18, 19]. Кроме того, при Т-ОЛЛ отмечен дефицит полиглутаматсинтетазы, а, как известно, аккумуляция полиглутаматов МТХ в клетке продлевает его цитотоксическое действие [20, 21]. Однако мы не получили никаких различий в выживаемости, количестве рецидивов в целом и в зависимости от локализации у пациентов, лечившихся по протоколу ALL-MB 2002 и получавших LD-MTX и HD-MTX. Аналогичные результаты мы получили и в исследовании ALL-MB 2008, в котором рандомизированное сравнение LD-MTX и HD-MTX было продолжено.

В литературе описана высокая частота развития вторых опухолей у пациентов с Т-ОЛЛ по сравнению с ВСП-ОЛЛ [3, 17]. Однако в проведенном нами исследовании мы зарегистрировали развитие всего двух вторых опухолей у пациентов, лечившихся по протоколам серии «Москва–Берлин» (у 1 пациента, лечившегося по протоколу ALL-MB 2002, и у 1 пациента, лечившегося по протоколу ALL-MB 2008).

Мы проанализировали ранний ответ на терапию у пациентов с Т-ОЛЛ в зависимости от различных вариантов терапии индукции ремиссии. Более медленный клиренс бластных клеток отмечался при использовании Деха как по сравнению с Pred, так и по сравнению с MePred. При этом хуже всего на Деха отвечали мальчики, пациенты старше 10 лет, пациенты с инициальным количеством лейкоцитов  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  и более, а также пациенты с увеличением селезенки на 4 см и более из-под края реберной дуги. В исследовании ALL-MB 2008 использование PEG-asr на 3-й день индукционной терапии привело к значимому улучшению раннего ответа (на 8-й и 15-й дни терапии) во всех подгруппах пациентов с Т-ОЛЛ. При этом также благодаря использованию PEG-asr значительно уменьшилось количество пациентов, у которых не была достигнута ремиссия на 36-й день терапии ( $p = 0,054$ ), имевших крайне неблагоприятный прогноз.

Поиски факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с Т-ОЛЛ ведутся давно. Исторически считалось, что Т-ОЛЛ сам по себе является прогностически неблагоприятным фактором, требующим интенсификации терапии [1, 3]. В то же время с учетом крайне неблагоприятного прогноза у пациентов с Т-ОЛЛ и первичной рефрактерностью (отсутствие ремиссии после индукционной терапии) необходимо как можно раньше выявлять таких пациентов (в момент диагностики или в начале индукционной терапии) для своевременной модификации терапии. Однако было показано, что использование традиционных прогностических факторов не способствует выявлению таких пациентов и необходим поиск новых маркеров [1, 3].

В проведенном нами исследовании более низкие показатели выживаемости зарегистрированы у пациентов с высоким инициальным количеством лейкоцитов, при этом пороговое значение составило  $500,0 \times 10^9/\text{л}$  и оказалось выше описываемого ранее другими исследовательскими группами. Также EFS была хуже у пациентов старше 15 лет и с большим размером селезенки. Однако наиболее важным прогностическим фактором оказалась экспрессия CD1a – антигена, который экспрессируется только на кортикальных тимоцитах и, по-видимому, свидетельствует о хорошем прогнозе.

Плохой ранний ответ на терапию также, вероятно, позволяет выделить подгруппу пациентов высокого риска, нуж-

дающихся в интенсификации терапии. В проведенном нами исследовании выживаемость была статистически значимо хуже у пациентов с наличием  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  и более бластных клеток в ПК на 8-й день терапии и 30% и более бластных клеток в КМ на 15-й день индукционной терапии.

Таким образом, в настоящий момент ясно, что пациенты с Т-ОЛЛ являются достаточно гетерогенной группой. Среди них есть пациенты, имеющие как благоприятный, так и крайне неблагоприятный прогноз. Поэтому дальнейший прогресс в лечении пациентов с Т-ОЛЛ может быть достигнут за счет выявления новых прогностических факторов и разделения пациентов на группы в зависимости от риска развития рецидива с целью выработки риск-адаптированной терапии. На настоящий момент факторами благоприятного прогноза можно считать экспрессию CD1a и ранний ответ на терапию. В то же время в будущем, возможно, выявление новых генетических aberrаций или определение минимальной резидуальной (остаточной) болезни смогут помочь в идентификации пациентов с неблагоприятным прогнозом среди пациентов с Т-ОЛЛ.

## Литература

1. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008;371(9617):1030-43.
2. Van Vlierberghe P, Ferrando A. The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest*. 2012;122(10): 3398-406.
3. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton KV, Gelber RD, Lehmann L, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3616-22.
4. Kamps WA, van der Pal-de Bruin KM, Veerman AJ, Fiocco M, Bierings M, Pieters R. Long-term results of Dutch Childhood Oncology Group studies for children with acute lymphoblastic leukemia from 1984 to 2004. *Leukemia*. 2010;24(2):309-19.
5. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010;24(2):371-82.
6. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995;9(10):1783-6.
7. Karachunskiy A, Herold R, von Stackelberg A, Miakova N, Timakow A, Mahortih T, et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia*. 2008;22(6):1144-53.
8. Карачунский АИ, Мякова НВ, Румянцева ЮВ, Тимаков АМ, Махортых ТЖ, Фечина ЛГ и др. Результаты мультицентрового исследования лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB 91/ALL-BFM 90m: анализ эффективности и токсичности. *Терапевтический архив*. 2007;79(7):19-26.
9. Румянцева ЮВ, Карачунский АИ, Алейникова ОВ, Фечина ЛГ, Шамардина АВ, Литвинов ДВ и др. Эффективность протокола ALL-MB-2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Терапевтический архив*. 2010;82(7):11-20.
10. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457-81.
11. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50(3):163-70.
12. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc Series B (Methodological)*. 1972;34(2):187-220.
13. Amylon MD, Shuster J, Pullen J, Berard C, Link MP, Wharam M, et al. Intensive high dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia*. 1999;13(3):335-42.

14. Cherlow JM, Steinherz PG, Sather HN, Gaynon PS, Grossman NJ, Kersey JH, et al. The role of radiation therapy in the treatment of acute lymphoblastic leukemia with lymphomatous presentation: a report from the Childrens Cancer Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27(5):1001-9.
15. Conter V, Schrappe M, Aricó M, Reiter A, Rizzari C, Dördelmann M, et al. Role of cranial radiotherapy for childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with high WBC count and good response to prednisone. *Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica and the Berlin-Frankfurt-Münster groups. J Clin Oncol.* 1997;15(8):2786-91.
16. Laver JH, Barredo JC, Amylon M, Schwenn M, Kurtzberg J, Camitta BM, et al. Effects of cranial radiation in children with high risk T cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group report. *Leukemia.* 2000;14(3):369-73.
17. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood.* 2000;95(2):416-21.
18. Galpin AJ, Scheutz JD, Masson E, Yanishevski Y, Synold TW, Barredo JC, et al. Differences in folypolyglutamate synthetase and dihydrofolate reductase expression in human B-lineage versus T-lineage leukemic lymphoblasts: mechanisms for lineage differences in methotrexate polyglutamylolation and cytotoxicity. *Mol Pharmacol.* 1997;52(1): 155-63.
19. Kager L, Cheok M, Yang W, Zaza G, Cheng Q, Panetta JC, et al. Folate pathway gene expression differs in subtypes of acute lymphoblastic leukemia and influences methotrexate pharmacodynamics. *J Clin Invest.* 2005;115(1):110-7.
20. Masson E, Relling MV, Synold TW, Liu Q, Schuetz JD, Sandlund JT, et al. Accumulation of methotrexate polyglutamates in lymphoblasts is a determinant of antileukemic effects in vivo. A rationale for high-dose methotrexate. *J Clin Invest.* 1996;97(1):73-80.
21. Synold TW, Relling MV, BoyettJM, Rivera GK, Sandlund JT, Mahmoud H, et al. Blast cell methotrexate-polyglutamate accumulation in vivo differs by lineage, ploidy, and methotrexate dose in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest.* 1994;94(5):1996-2001.
9. Romyantseva YuV, Karachunsky AI, Aleinikova OV, Fechina LG, Shamardina AV, Litvinov DV, et al. Efficiency of the ALL-MB-2002 protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2010;82(7):11-20. (In Russian).
10. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53(282):457-81.
11. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):163-70.
12. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc Series B (Methodological).* 1972;34(2):187-220.
13. Amylon MD, Shuster J, Pullen J, Berard C, Link MP, Wharam M, et al. Intensive high dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia.* 1999;13(3):335-42.
14. Cherlow JM, Steinherz PG, Sather HN, Gaynon PS, Grossman NJ, Kersey JH, et al. The role of radiation therapy in the treatment of acute lymphoblastic leukemia with lymphomatous presentation: a report from the Childrens Cancer Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27(5):1001-9.
15. Conter V, Schrappe M, Aricó M, Reiter A, Rizzari C, Dördelmann M, et al. Role of cranial radiotherapy for childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with high WBC count and good response to prednisone. *Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica and the Berlin-Frankfurt-Münster groups. J Clin Oncol.* 1997;15(8):2786-91.
16. Laver JH, Barredo JC, Amylon M, Schwenn M, Kurtzberg J, Camitta BM, et al. Effects of cranial radiation in children with high risk T cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group report. *Leukemia.* 2000;14(3):369-73.
17. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood.* 2000;95(2):416-21.
18. Galpin AJ, Scheutz JD, Masson E, Yanishevski Y, Synold TW, Barredo JC, et al. Differences in folypolyglutamate synthetase and dihydrofolate reductase expression in human B-lineage versus T-lineage leukemic lymphoblasts: mechanisms for lineage differences in methotrexate polyglutamylolation and cytotoxicity. *Mol Pharmacol.* 1997;52(1): 155-63.
19. Kager L, Cheok M, Yang W, Zaza G, Cheng Q, Panetta JC, et al. Folate pathway gene expression differs in subtypes of acute lymphoblastic leukemia and influences methotrexate pharmacodynamics. *J Clin Invest.* 2005;115(1):110-7.
20. Masson E, Relling MV, Synold TW, Liu Q, Schuetz JD, Sandlund JT, et al. Accumulation of methotrexate polyglutamates in lymphoblasts is a determinant of antileukemic effects in vivo. A rationale for high-dose methotrexate. *J Clin Invest.* 1996;97(1):73-80.
21. Synold TW, Relling MV, BoyettJM, Rivera GK, Sandlund JT, Mahmoud H, et al. Blast cell methotrexate-polyglutamate accumulation in vivo differs by lineage, ploidy, and methotrexate dose in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest.* 1994;94(5):1996-2001.

## References

1. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2008;371(9617):1030-43.
2. Van Vlierberghe P, Ferrando A. The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest.* 2012;122(10): 3398-406.
3. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton KV, Gelber RD, Lehmann L, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol.* 2003;21(19):3616-22.
4. Kamps WA, van der Pal-de Bruin KM, Veerman AJ, Fiocco M, Bierings M, Pieters R. Long-term results of Dutch Childhood Oncology Group studies for children with acute lymphoblastic leukemia from 1984 to 2004. *Leukemia.* 2010;24(2):309-19.
5. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2010;24(2):371-82.
6. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL).* *Leukemia.* 1995;9(10):1783-6.
7. Karachunskiy A, Herold R, von Stackelberg A, Miakova N, Timakov A, Mahortih T, et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia.* 2008;22(6):1144-53.
8. Karachunsky AI, Myakova NV, Romyantseva YuV, Timakov AM, Makhortykh TZ, Fechina LG, et al. The results of a multicenter trial of acute lymphoblastic leukemia treatment on ALL-MB 91/ALL-BFM 90m in children: analysis of efficacy and toxicity. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2007;79(7):19-26. (In Russian).
19. Kager L, Cheok M, Yang W, Zaza G, Cheng Q, Panetta JC, et al. Folate pathway gene expression differs in subtypes of acute lymphoblastic leukemia and influences methotrexate pharmacodynamics. *J Clin Invest.* 2005;115(1):110-7.
20. Masson E, Relling MV, Synold TW, Liu Q, Schuetz JD, Sandlund JT, et al. Accumulation of methotrexate polyglutamates in lymphoblasts is a determinant of antileukemic effects in vivo. A rationale for high-dose methotrexate. *J Clin Invest.* 1996;97(1):73-80.
21. Synold TW, Relling MV, BoyettJM, Rivera GK, Sandlund JT, Mahmoud H, et al. Blast cell methotrexate-polyglutamate accumulation in vivo differs by lineage, ploidy, and methotrexate dose in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest.* 1994;94(5):1996-2001.

### Информация о соавторах:

Шарапова Гюзель Рафаиловна, заведующая детским онкологическим отделением Нижневартковской окружной клинической детской больницы  
 Адрес: 628609, Нижневартковск, ул. Северная, 30  
 Телефон: (3466) 49-2672  
 E-mail: sharapova.okdb@mail.ru

Бойченко Эльмира Госмановна, доктор медицинских наук, заведующая отделением онкологии/гематологии и интенсивной химиотерапии Детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга  
 Адрес: 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14  
 Телефон: (812) 735-4981  
 E-mail: boychenko-elmira@yandex.ru

Лагойко Светлана Николаевна, научный сотрудник отдела оптимизация лечения онкологических заболеваний у детей Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 5529  
 E-mail: lagoiko80@mail.ru

Терапия Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза у детей: опыт Российско-Белорусской кооперированной группы

Быданов Олег Иванович, медицинский статистик автоматизированной системы управления Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь, заведующий отделом планирования клинических исследований Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43  
Телефон: (375-017) 265-4222  
Факс: (375-017) 265-4222  
E-mail: budanov@oncology.by

Алейникова Ольга Витальевна, член-корреспондент Национальной академии Республики Беларусь, доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь  
Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43  
Телефон: (375-017) 265-4222  
Факс: (375-017) 265-4222  
E-mail: aleinikova2004@mail.ru

Фечина Лариса Геннадьевна, кандидат медицинских наук, руководитель Центра детской онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы №1  
Адрес: 620149, Екатеринбург, ул. С.Дерябиной, 32  
Телефон/Факс: (343) 216-6877  
E-mail: childrens\_oncology@mail.ru

Аракаев Олег Раисович, заведующий отделением детской онкологии №2 Областной детской клинической больницы №1  
Адрес: 620149, Екатеринбург, ул. С.Дерябиной, 32  
Телефон: (343) 216-6897  
E-mail: olegarakaev@yandex.ru

Стренева Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением дневного стационара Центра детской онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы №1  
Адрес: 620149, Екатеринбург, ул. С.Дерябиной, 32  
Телефон: (343) 216-6897  
E-mail: strenevaov@odkb.ru

Шамардина Анастасия Вячеславовна, кандидат медицинских наук, заведующая гематологическим отделением Нижегородской областной детской клинической больницы  
Адрес: 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211  
Телефон: (8314) 68-1457  
E-mail: shav@gem.nnov.ru

Литвинов Дмитрий Витальевич, кандидат медицинских наук, главный врач Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 664-7082  
E-mail: litvinov\_d\_v@mail.ru

Мякова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7330  
E-mail: nmiakova@mail.ru

Пономарева Наталья Игоревна, заведующая отделением гематологии №2 Российской детской клинической больницы Минздрава России  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, Ленинский проспект, 117  
Телефон: (495) 935-2577  
E-mail: iga007@post.ru

Хачатрян Лили Альбертовна, кандидат медицинских наук, заведующая боксированным отделением гематологии/онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7131  
E-mail: lili.2510@yandex.ru

Орлова Елизавета Андреевна, врач-педиатр боксированного отделения гематологии/онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6908  
E-mail: elizaveta-orlova@yandex.ru

Кондратчик Константин Леонидович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкологии и гематологии Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения Москвы, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России  
Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9  
Телефон: (499) 237-0809  
E-mail: Morozov-14@yandex.ru

Мансурова Екатерина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии №2 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5513  
E-mail: mansurova2003@mail.ru

Минкина Людмила Михайловна, кандидат медицинских наук, руководитель Краевого детского онкогематологического центра Краевой детской клинической больницы №1  
Адрес: 690002, Владивосток, проспект Острякова, 27  
Телефон: (4232) 45-1588  
E-mail: minrina\_lm@mail.ru

Лапотентова Елена Сергеевна, врач-гематолог Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь  
Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43  
Телефон: (375-017) 265-4881  
E-mail: lapotentova2003@mail.ru

Байдун Людмила Васильевна, кандидат медицинских наук, заведующая цитологической лабораторией Российской детской клинической больницы Минздрава России  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, Ленинский проспект, 117  
Телефон: (495) 936-9463  
E-mail: baidunlv@gmail.com

Ольшанская Юлия Вячеславовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией цитогенетики и молекулярной генетики Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5402  
E-mail: yuliaolshanskaya@gmail.com

Иношкина Евгения Васильевна, кандидат медицинских наук, заведующая онкологическим (детским) отделением №7 Московского областного онкологического диспансера  
Адрес: 143900, Московская область, Балашиха, ул. Карбышева 6  
Телефон: (495) 521-5865  
E-mail: Evin72@mail.ru

Юдина Наталья Борисовна, заведующая онкогематологическим отделением химиотерапии Воронежской областной детской клинической больницы №1  
Адрес: 394023, Воронеж, ул. Бурденко, 1  
Телефон: (4732) 53-7237  
E-mail: uri@comch.ru

Гербек Инна Эмильевна, врач-гематолог отделения гематологии Томской областной клинической больницы  
Адрес: 634063, Томск, ул. Ивана Черных, 96  
Телефон: (3822) 64-4830  
E-mail: Gerinna70@mail.ru

Шапочник Александр Петрович, кандидат медицинских наук, заведующий детским стационарным отделением противоопухолевой лекарственной терапии гемобластозов Детского онкологического центра Оренбургского областного клинического онкологического диспансера  
Адрес: 460021, Оренбург, проспект Гагарина, 11  
Телефон: (3532) 99-83-60  
E-mail: shapochnik@mail.ru

Карачунский Александр Исаакович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5507  
E-mail: aikarat@mail.ru