

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## LYMPHOID TUMORS

### Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования

### Protocol ALL-IC BFM 2002: Outcomes of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment under Multi-Center Clinical Trial

*Т.Т. Валиев<sup>1</sup>, М.А. Шервашидзе<sup>1</sup>, И.В. Осипова<sup>2</sup>, Т.И. Бурлуцкая<sup>3</sup>, Н.А. Попова<sup>4</sup>, Н.С. Осмульская<sup>5</sup>, Г.А. Алескерова<sup>6</sup>, С.Л. Сабанцев<sup>7</sup>, З.С. Гордеева<sup>7</sup>, В.Ю. Смирнов<sup>8</sup>, О.А. Побережная<sup>8</sup>, С.Н. Юлдашева<sup>9</sup>, И.А. Бабич<sup>10</sup>, Н.А. Батманова<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>*

*TT Valiev<sup>1</sup>, MA Shervashidze<sup>1</sup>, IV Osipova<sup>2</sup>, TI Burlutskaya<sup>3</sup>, NA Popova<sup>4</sup>, NS Osmulskaya<sup>5</sup>, GA Aleskerova<sup>6</sup>, SL Sabantsev<sup>7</sup>, ZS Gordeeva<sup>7</sup>, VYu Smirnov<sup>8</sup>, OA Poberezhnaya<sup>8</sup>, SN Yuldasheva<sup>9</sup>, IA Babich<sup>10</sup>, NA Batmanova<sup>1</sup>, SR Varfolomeeva<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115478

<sup>1</sup> Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

<sup>2</sup> ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Оренбургский тракт, д. 140, Казань, Российская Федерация, 420138

<sup>2</sup> Pediatric Republican Clinical Hospital of Tatarstan, 140 Orenburgskii trakt, Kazan, Russian Federation, 420138

<sup>3</sup> ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», ул. Губкина, д. 44, Белгород, Российская Федерация, 308036

<sup>3</sup> Pediatric Regional Clinical Hospital, 44 Gubkina ul., Belgorod, Russian Federation, 308036

<sup>4</sup> ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация, 400138

<sup>4</sup> Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, 78 Zemlyachki ul., Volgograd, Russian Federation, 400138

<sup>5</sup> БУЗОО «Областная детская клиническая больница», ул. Куйбышева, д. 77, Омск, Российская Федерация, 644001

<sup>5</sup> Regional Pediatric Clinical Hospital, 77 Kuibysheva ul., Omsk, Russian Federation, 644001

<sup>6</sup> Национальный центр онкологии Республики Азербайджан, ул. Г. Зардаби, д. 79б, Баку, Республика Азербайджан, AZ1011

<sup>6</sup> Azerbaijan National Center for Oncology, 79b G. Zardabi ul., Baku, Azerbaijan, AZ1011

<sup>7</sup> ГБУЗ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница им. Л.И. Соколовой», ул. Волкова, д. 104, Йошкар-Ола, Российская Федерация, 424004

<sup>7</sup> LI Sokolova Ioshkar-Ola Pediatric Municipal Hospital, 104 Volkova ul., Ioshkar-Ola, Russian Federation, 424004

<sup>8</sup> ГБУЗ «Калужская областная клиническая детская больница», ул. Вишневого, д. 1, Калуга, Российская Федерация, 248007

<sup>8</sup> Kaluga Regional Clinical Pediatric Hospital, 1 Vishnevskogo ul., Kaluga, Russian Federation, 248007

<sup>9</sup> Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусак, Ленинский пр-т, д. 47, Донецк, Донецкая Народная Республика, 83003

<sup>9</sup> VK Gusak Institute of Emergency and Reconstructive surgery, 47 Leninskii pr-t, Donetsk, Donetsk People's Republic, 83003

<sup>10</sup> ГБУЗ «Областная детская больница», ул. Ленина, д. 311, Южно-Сахалинск, Российская Федерация, 693006

<sup>10</sup> Regional Pediatric Hospital, 311 Lenina ul., Yuzhno-Sakhalinsk, Russian Federation, 693006

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

**Актуальность.** Программы лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, разработанные группой BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) в 2002 г., остаются одними из наиболее эффективных в мире. Показатели многолетней (10–15 лет) общей выживаемости при ОЛЛ у детей превышают 90 %. Высокие результаты лечения ОЛЛ послужили основанием для включения протокола ALL-IC BFM 2002 в клинические рекомендации в 2020 г. (ID: 529).

**Цель.** Представить результаты лечения ОЛЛ у детей по протоколу ALL-IC BFM 2002 в рамках многоцентрового клинического исследования.

**Background.** Programs of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment, developed by the BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) Group in 2002, remain one of the most effective in the world. Long-term (10–15 years) overall survival in ALL children is above 90 %. Great progress in ALL treatment provided ground for including the ALL-IC BFM 2002 protocol into the Clinical Guidelines in 2020 (ID: 529).

**Aim.** To present the outcomes of ALL treatment in children according to ALL-IC BFM 2002 under the multi-center clinical trial.

**Материалы и методы.** С 01.11.2003 по 12.10.2021 г. в многоцентровое ретроспективно-проспективное исследование включено 433 пациента в возрасте от 3 мес. до 21 года с впервые установленным ОЛЛ. Пациенты были в возрасте 0–12 ( $n = 344$ ), 12–18 ( $n = 70$ ) и старше 18 лет ( $n = 19$ ). Всем больным терапия проводилась согласно протоколу ALL-IC BFM 2002. Показатели общей (ОВ), безрецидивной (БРВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) больных оценивались на 01.12.2021 г.

**Результаты.** У подавляющего большинства больных (97,9 %,  $n = 424$ ) полная клинико-гематологическая ремиссия была достигнута к 33-мудню терапии по протоколу ALL-IC BFM 2002. 10-летняя ОВ составила  $91,8 \pm 1,5$  %, БРВ —  $87,4 \pm 1,8$  % и БСВ —  $84,1 \pm 1,9$  %. Показатели 10-летней ОВ у больных в группах стандартного и промежуточного риска составили  $92,8 \pm 1,7$  и  $94,6 \pm 2,6$  % соответственно, тогда как у пациентов, стратифицированных в группу высокого риска рецидива ОЛЛ, —  $71,1 \pm 11,1$  %.

**Заключение.** Протокол лечения ОЛЛ у детей ALL-IC BFM 2002 воспроизводим в федеральных и региональных клиниках. Результаты лечения ОЛЛ по протоколу ALL-IC BFM 2002 оказались впечатляющими. Они сопоставимы с таковыми в ведущих клиниках Европы и США. Для улучшения показателей выживаемости пациентов из группы высокого риска необходимы дополнительные риск-стратифицирующие критерии, одним из которых служит оценка минимальной остаточной болезни (МОБ). Определение МОБ стало основой выделения прогностических групп риска в протоколе ALL-IC BFM 2009, результаты которого будут представлены в 2022–2023 гг.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, лечение, ALL-IC BFM 2002, дети.

**Получено:** 17 января 2022 г.

**Принято в печать:** 25 марта 2022 г.

*Для переписки:* Тимур Теймуразович Валиев, д-р мед. наук, профессор, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115478; e-mail: timurvaliev@mail.ru

*Для цитирования:* Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В. и др. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. Клиническая онкогематология. 2022;15(2):119–29.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129

**Materials & Methods.** From 01.11.2003 to 12.10.2021 the multi-center retrospective-prospective trial included 433 patients with newly diagnosed ALL, aged between 3 months and 21 years. The patients were aged from 0 to 12 ( $n = 344$ ), from 12 to 18 ( $n = 70$ ), and older than 18 years ( $n = 19$ ). All of them were treated with ALL-IC BFM 2002. Overall (OS), disease-free (DFS), and event-free (EFS) survivals were estimated as of 01.12.2021.

**Results.** In the vast majority of patients (97.9 %,  $n = 424$ ) complete clinical hematological remission was reached by Day 33 of the ALL-IC BFM 2002 treatment. The 10-year OS was  $91.8 \pm 1.5$  %, DFS was  $87.4 \pm 1.8$  %, and EFS was  $84.1 \pm 1.9$  %. The 10-year OS in the groups of standard- and intermediate-risk patients was  $92.8 \pm 1.7$  % and  $94.6 \pm 2.6$  %, respectively, whereas in high-risk ALL relapse patients it was  $71.1 \pm 11.1$  %.

**Conclusion.** The ALL-IC BFM 2002 protocol for treating pediatric ALL is reproducible in federal and regional clinics. The outcomes of the ALL-IC BFM 2002 treatment appeared to be impressive. They are comparable to those achieved in leading European and American clinics. To improve survival of high-risk patients, additional stratifying criteria are required, one of which should be the assessment of minimal residual disease (MRD). MRD detection became a basis for prognostic risk stratification under ALL-IC BFM 2009, the results of which will be presented in 2022–2023.

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia, treatment, ALL-IC BFM 2002, children.

**Received:** January 17, 2022

**Accepted:** March 25, 2022

*For correspondence:* Prof. Timur Teimurazovich Valiev, MD, PhD, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; e-mail: timurvaliev@mail.ru

*For citation:* Valiev TT, Shervashidze MA, Osipova IV, et al. Protocol ALL-IC BFM 2002: Outcomes of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment under Multi-Center Clinical Trial. Clinical oncohematology. 2022;15(2):119–29. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129

## ВВЕДЕНИЕ

Успехи в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей и подростков признаются как наиболее значимое достижение клинической онкогематологии XX в. Однако становлению современных противоопухолевых программ лечения ОЛЛ предшествовал длительный путь от монотерапии метотрексатом в дозе 20–50 мг/м<sup>2</sup> до многокомпонентных, риск-адаптированных и интенсивных программ.

Долгое время ОЛЛ был фатальным заболеванием. Первые нестойкие ремиссии при этом заболевании были получены более 70 лет назад благодаря исполь-

зованию метотрексата. Примерно в это же время появляются сообщения о противолейкозном действии 6-меркаптопурина (J.H. Burchenal, 1952). Возможность комбинации цитостатических агентов, обладающих противолейкозным свойством (преднизолон, винкристин, 6-меркаптопурин, метотрексат), и необходимость проведения поддерживающей терапии при ОЛЛ у детей впервые показал D. Pinkel в 1962 г. Подобный подход позволил получить 3–5-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ) у 50 % больных [1, 2].

По мере изучения клинических особенностей стало понятно, что ОЛЛ представляет собой системное заболевание, при котором важно проводить лечение

не только костномозговых, но и экстрамедуллярных проявлений. В 1970-е годы начинается разработка принципов интратекальной терапии и определение возможностей лучевого воздействия в комплексном лечении ОЛЛ. Одной из первых программ, включавшей системное и интратекальное введение цитостатиков, а также лучевую терапию, стал так называемый Берлинский протокол, разработанный Н. Riehm и соавт. [3]. Впервые в «Берлинском протоколе» были заложены принципы индукции ремиссии, реиндукции, профилактики и лечения поражения ЦНС, а также поддерживающей терапии. Параллельно с зарождением идеологии лечения ОЛЛ формировались подходы к сопроводительной терапии, направленной на снижение индукционной летальности и уменьшение осложнений противоопухолевого лечения. В результате к середине 1970-х годов 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) при ОЛЛ у детей в ведущих клиниках Германии составляла  $55 \pm 6\%$  [3]. Однако протокол, используемый в единичных клиниках, не позволял в короткие сроки сделать выводы, основанные на репрезентативных данных. Стала очевидной необходимость создания многоцентровой группы не только для получения статистически значимых данных, но и для накопления опыта и совместного обсуждения клинических и диагностических вопросов ОЛЛ. В результате в 1974–1975 гг. ряд клиник Берлина, Франкфурта и Мюнстера внедрили «Берлинский протокол» и организовали одну из первых в мире многоцентровых групп по лечению ОЛЛ у детей — BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) [4].

В первых программах группы BFM (ALL-BFM 70/76) пациентов не стратифицировали на прогностические группы риска в зависимости от клинико-лабораторных характеристик ОЛЛ. Лечение включало протокол I (метотрексат, циклофосфамид, 6-меркаптопурин) и поддерживающую терапию (преднизолон и винкристин). Однако у 60 % пациентов с инициальным гиперлейкоцитозом на фоне данной терапии развивались рецидивы, как правило, в течение 1 года от ее начала. В дополнение к лейкоцитозу возраст больного ( $< 2$  и  $> 10$  лет), поражение ЦНС, лимфатических узлов средостения, наличие гепато-/спленоmegалии, а также положительные цитохимические реакции бластных клеток на кислую фосфатазу и PAS-реакция были связаны с более низкими показателями выживаемости и стали использоваться в качестве риск-стратифицирующих критериев при ОЛЛ. Позднее данные прогностические факторы были дополнены параметрами, отражающими иммунные особенности бластных клеток (T- или B-линейный иммунофенотип) [5, 6].

С целью повысить эффективность лечения больных с факторами неблагоприятного прогноза (группы высокого риска) программа ALL-BFM 76/79 была преобразована путем включения в нее протокола II. Последний по набору противоопухолевых препаратов напоминал протокол I. Ранняя интенсификация, используемая в программе ALL-BFM 79, оказалась эффективной и позволила повысить выживаемость больных из группы высокого риска на 30 % по сравнению с предыдущей версией протокола. С учетом полученных данных протокол II был включен

в программу лечения больных всех групп риска, в результате чего 5-летняя общая выживаемость (ОВ) повысилась до 70 % [6].

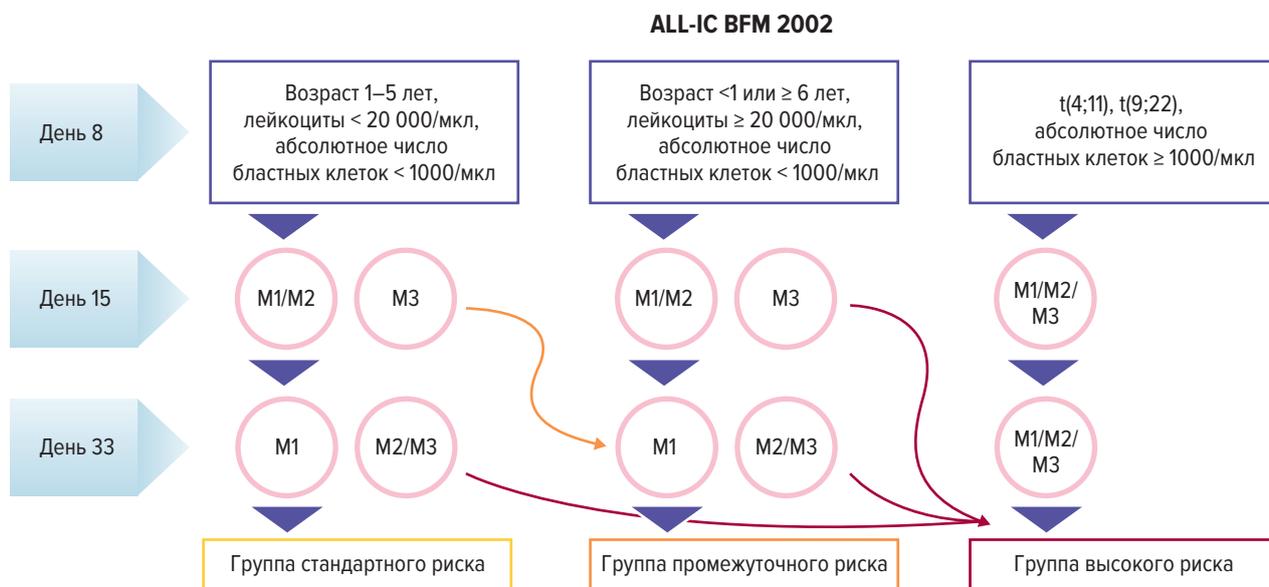
В 1980-е годы в протоколах группы BFM (ALL-BFM 81/83) проводилось сравнение эффективности лекарственного и лучевого (краниальное облучение) методов в профилактике нейролейкоза. Больные из группы промежуточного риска (как наиболее многочисленные) получали метотрексат в дозе  $500 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  (4 введения) внутривенно в сочетании с интратекальным введением препарата в дозе 6–12 мг в зависимости от возраста ребенка либо профилактическое облучение ЦНС в суммарной очаговой дозе (СОД) 18 Гр. Оказалось, что оба подхода были одинаково эффективными [7]. В 1980-е годы появляются первые пациенты с продолжительностью полной клинико-гематологической ремиссии 5–10 лет. В эти годы формируется понимание потенциальной возможности излечения детей от ОЛЛ.

В 1986 г. группа BFM разработала протокол ALL-BFM 86, в котором впервые среди риск-стратифицирующих критериев учитывался такой важный фактор прогноза, как ответ на 8-й день терапии. При абсолютном количестве бластных клеток более 1000/мкл в крови на 8-й день терапии результаты выживаемости оказались практически в 2 раза хуже, чем в группе больных, у которых количество бластных клеток было менее 1000/мкл. Еще одной значимой модификацией протокола стало использование метотрексата в высоких дозах ( $5 \text{ г/м}^2/\text{сут}$ , 4 введения в сочетании с интратекальным применением метотрексата в возрастных дозировках) независимо от прогностической группы риска. Такой подход позволил проводить эффективную профилактику нейролейкоза и редуцировать СОД лучевой терапии до 12 Гр [8].

По мере возрастания числа излеченных от ОЛЛ детей большое внимание в разработке программ терапии стали уделять отдаленным побочным эффектам, таким как нарушения минерального обмена, роста, сердечная недостаточность, бесплодие, вторые опухоли, когнитивные дисфункции и др. Так, в протоколе ALL-BFM 90 лечение больных из групп стандартного и промежуточного риска было менее интенсивным, что не сопровождалось снижением показателей выживаемости. В то же время результаты лечения больных из группы высокого риска оставались неудовлетворительными: 5-летняя БСВ не превышала 37 %. С целью повысить этот показатель предполагались интенсификация индукции ремиссии, дополнительное введение L-аспарагиназы на этапе консолидации, а также изменение общей идеологии лечения больных из группы высокого риска за счет включения коротких высокоинтенсивных блоков, напоминающих таковые в противорецидивном протоколе ALL-REZ BFM 90 [9].

В протоколе ALL-BFM 95 предпринята редукция дозы антрациклинов на 50 % в группах стандартного и промежуточного риска, определена продолжительность поддерживающей терапии 12 мес. В результате 6-летняя БСВ больных в группе стандартного риска составила  $89,5 \pm 1,1\%$ , промежуточного —  $79,7 \pm 1,2\%$  и высокого —  $49,2 \pm 3,2\%$  [10].

Одной из последних версий протокола лечения ОЛЛ, разработанного группой BFM, является ALL-IC



**Рис. 1.** Критерии выделения прогностических групп риска в протоколе ALL-IC BFM 2002 (цит. по [11])

**Fig. 1.** Criteria of prognostic risk stratification under the ALL-IC BFM 2002 protocol (quoted from [11])

BFM 2002. Стратификация на прогностические группы риска проводится с учетом исходных характеристик ОЛЛ, а также ответа на лечение на 8, 15 и 33-й дни после его начала (рис. 1).

Стратификация больных на прогностические группы риска, учитывающая клинические, иммунологические, цитогенетические характеристики лейкозного клона, а также ответ на терапию, позволяет в максимально короткие сроки определить необходимость интенсификации лечения и предотвратить формирование резистентной популяции опухолевых клеток. Показатели 8-летней ОВ у больных ОЛЛ при протоколе ALL-IC BFM 2002 в клиниках Европы составили 91,4–92,0 % [12]. Полученные результаты являются одними из лучших в мире. С учетом высокой эффективности лечения ОЛЛ у детей по протоколу ALL-IC BFM 2002 данная программа включена в клинические рекомендации в 2020 г. (ID: 529).

**Цель настоящей работы** — изучение эффективности лечения ОЛЛ у детей по протоколу ALL-IC BFM 2002 в рамках ретроспективно-проспективного исследования, объединившего 10 клинических центров.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее многоцентровое ретроспективно-проспективное исследование включено 433 пациента в возрасте от 3 мес. до 21 года с впервые установленным ОЛЛ. Пациенты были в возрасте 0–12 ( $n = 344$ ), 12–18 ( $n = 70$ ) и старше 18 лет ( $n = 19$ ). Терапия проводилась согласно оригинальному протоколу ALL-IC BFM 2002 с 01.11.2003 по 12.10.2021 г. Показатели ОВ, БРВ и БСВ больных рассчитывались на 01.12.2021 г.

Диагноз ОЛЛ ставили на основании результатов цитологического, морфоцитохимического, иммунологического и цитогенетического исследований костного мозга в локальных лабораториях клинических

центров. Законные представители пациентов подписывали информированное согласие на лечение по протоколу ALL-IC BFM 2002. Общий дизайн протокола ALL-IC BFM 2002 представлен на рис. 2.

### Программа лечения больных ОЛЛ из групп стандартного и промежуточного риска

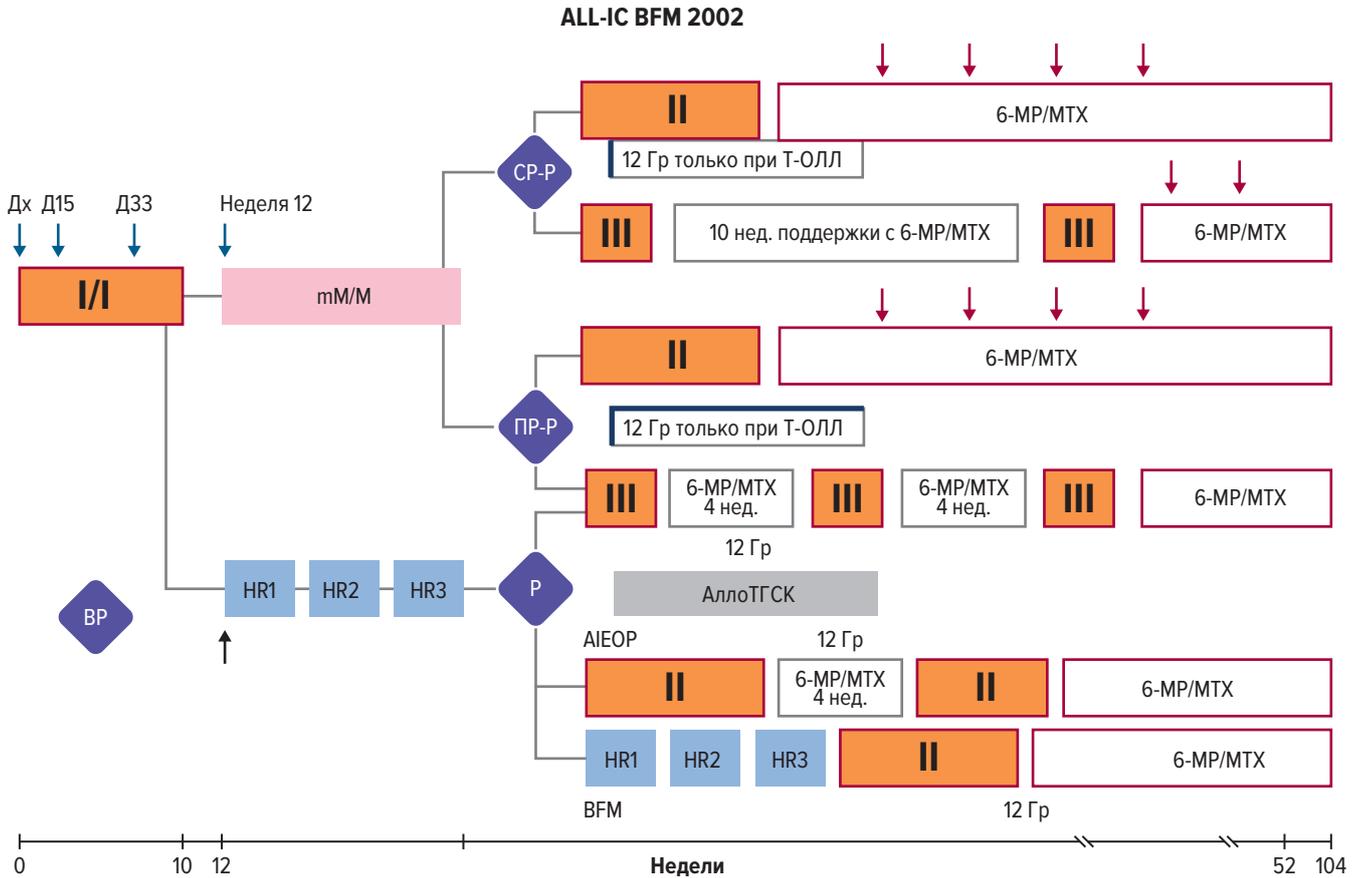
**Протокол I** (индукция) состоит из двух фаз. Первая фаза длится с 1-го по 33-й день лечения. С 36-го дня лечения начинается вторая фаза.

#### Фаза 1:

- Преднизолон — 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–28-й день с постепенным снижением дозы на 50 % каждые 2–3 дня вплоть до полной отмены в течение 9 дней. (Начинается терапия с дозы преднизолона 25 %, которую постепенно увеличивают (50–75–100 %) до расчетной, ориентируясь на клинический ответ, а также лабораторные показатели и диурез.)
- Винкристин — 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза 2 мг) в/в в 8, 15, 22 и 29-й дни.
- Даунорубин — 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 8, 15, 22 и 29-й дни (в группе стандартного риска — в 8-й и 15-й дни).
- L-аспарагиназа — 5000 МЕ/м<sup>2</sup> в/в капельно в 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 и 33-й дни (при аллергической реакции на L-аспарагиназу проводится замена на оригинальную ПЕГ-аспарагиназу в дозе 1000 МЕ/м<sup>2</sup>. Одно введение оригинальной ПЕГ-аспарагиназы заменяет 4 введения нативной L-аспарагиназы).

#### Фаза 2:

- Циклофосфамид — 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно + месна (по 400 мг/м<sup>2</sup> 3 раза в сутки) в 36-й и 64-й дни.
- Цитарабин — 75 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 38–41, 45–48, 52–55 и 59–62-й дни.
- 6-меркаптопурин — 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 36–63-й день.



**Рис. 2.** Дизайн протокола ALL-IC BFM 2022 (цит. по [11])

6-MP — 6-меркаптопурин; AIEOP — Итальянская ассоциация детской гематологии и онкологии; BFM — Германская исследовательская группа по изучению ОЛЛ; MTX — метотрексат; Т-ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз из Т-линейных предшественников; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ВР — высокий риск; Дх — день постановки диагноза; ПР — промежуточный риск; Р — рандомизация; СР — стандартный риск.

**Fig. 2.** The ALL-IC BFM 2022 protocol design (quoted from [11])

6-MP — 6-mercaptopurine; AIEOP — Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica; BFM — Berlin-Frankfurt-Munster Group on ALL study; MTX — methotrexate; Т-ОЛЛ — T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia; аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ВР — high risk; Дх — diagnosis day; ПР — intermediate risk; Р — randomization; СР — standard risk.

- Метотрексат — эндолумбально в 1, 12, 33, 45 и 59-й дни в возрастной дозировке (табл. 1). При инициальном нейролейкозе или подозрении на лейкозное поражение ЦНС назначают дополнительные люмбальные пункции с эндолумбальным введением метотрексата в 18-й и 27-й дни.

**Протокол М (консолидация):**

- 6-меркаптопурин — 25 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–56-й день.
- Метотрексат — 2 г/м<sup>2</sup> в/в капельно в течение 24 ч в 8, 22, 36 и 50-й дни (5 г/м<sup>2</sup> для больных Т-ОЛЛ) (10 % дозы вводят в течение 30 мин, 90 % — в течение 23,5 ч).
- Лейковорин — 15 мг/м<sup>2</sup> в/в через 42, 48 и 54 ч от начала введения метотрексата и с учетом концентрации препарата в сыворотке.
- Метотрексат — эндолумбально в 8, 22, 36 и 50-й дни в возрастной дозировке.

**Протокол II (реиндукция):**

- Дексаметазон — 10 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–21-й день (с 22-го дня дозу препарата уменьшают каждые 3 дня вплоть до полной отмены в течение 9 дней).
- Винкристин — 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза 2 мг) в/в в 8, 15, 22 и 29-й дни.

**Таблица 1.** Дозы метотрексата для эндолумбального введения в зависимости от возраста пациента

Возраст, лет	Метотрексат, мг
< 1	6
1–2	8
2–3	10
> 3	12

- Доксорубицин — 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 8, 15, 22 и 29-й дни.
- L-аспарагиназа — 10 000 МЕ/м<sup>2</sup> в/в капельно в 8, 11, 15 и 18-й дни (при аллергической реакции на L-аспарагиназу проводится замена на оригинальную ПЕГ-аспарагиназу в дозе 1000 МЕ/м<sup>2</sup>. Одно введение оригинальной ПЕГ-аспарагиназы заменяет 4 введения нативной L-аспарагиназы).
- Циклофосфамид — 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно + месна (по 400 мг/м<sup>2</sup> 3 раза в сутки) в 36-й день.
- Цитарабин — 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 38–41-й и 45–48-й дни.
- 6-меркаптопурин — 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 36–49-й день.

**Таблица 2.** Дозы метотрексата/цитарабина/преднизолона для эндолюмбального введения в зависимости от возраста пациента

Возраст, лет	Метотрексат, мг	Цитарабин, мг	Преднизолон, мг
<1	6	16	4
1–2	8	20	6
2–3	10	26	8
>3	12	30	10

- Метотрексат — эндолюмбально в 38-й и 45-й дни в возрастной дозировке. При инициальном нейролейкозе или подозрении на лейкозное поражение ЦНС назначают дополнительные люмбальные пункции с эндолюмбальным введением метотрексата в 1-й и 18-й дни.

**Профилактическая лучевая терапия** на область головного мозга в СОД 12 Гр при стандартном и промежуточном риске В-линейного ОЛЛ не проводится, а предусмотрена только для Т-линейного ОЛЛ. Больным с инициальным поражением ЦНС после протокола II проводится облучение головного мозга с лечебной целью: детям старше 2 лет — СОД 18 Гр, детям 1–2 лет — СОД 12 Гр.

**Поддерживающая терапия в период ремиссии** (до 104 нед. от начала лечения):

- 6-меркаптопурин — 50 мг/м<sup>2</sup> внутрь в сутки.
- Метотрексат — 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1 раз в неделю.

#### Программа лечения больных ОЛЛ из группы высокого риска

**Протокол I** (индукция) аналогичен таковому при лечении больных из группы промежуточного риска. После завершения протокола I через 2 нед. начинается терапия по блоковой программе: 6 блоков HR1-HR2-HR3-HR1-HR2-HR3 последовательно с интервалом 2 нед. между ними.

##### Блок HR1 (6 дней):

- Дексаметазон — 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–5-й день.
- Винкристин — 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза 2 мг) в/в в 1-й и 6-й дни.
- Цитарабин — 2 г/м<sup>2</sup> в/в капельно 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в 5-й день.
- Циклофосфамид — 200 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, 5 введений с интервалом 12 ч во 2–4-й день (месна — 70 мг/м<sup>2</sup> в 0, 4 и 8 ч от начала введения циклофосфамида).
- L-аспарагиназа — 25 000 МЕ/м<sup>2</sup> в/в капельно в 6-й и 11-й дни (при аллергической реакции на L-аспарагиназу проводится замена на оригинальную ПЕГ-аспарагиназу в дозе 1000 МЕ/м<sup>2</sup>).
- Метотрексат — 5 г/м<sup>2</sup> в/в капельно (10 % дозы в течение 30 мин, 90 % дозы в течение 23,5 ч) в 1-й день.
- Лейковорин — 15 мг/м<sup>2</sup> в/в через 42, 48 и 54 ч от начала введения метотрексата, далее — в зависимости от концентрации метотрексата в сыворотке, которую определяют каждые 6 ч.
- Метотрексат/цитарабин/преднизолон — эндолюмбально в возрастных дозировках че-

рез 1 ч от начала инфузии метотрексата в 1-й день (табл. 2).

##### Блок HR2 (6 дней):

- Дексаметазон — 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–5-й день.
- Винкристин — 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза 2 мг) в/в в 1-й и 6-й дни.
- Даунорубин — 30 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в течение 24 ч в 5-й день.
- Метотрексат — 5 г/м<sup>2</sup> в/в капельно (10 % дозы в течение 30 мин, 90 % дозы в течение 23,5 ч) в 1-й день.
- Лейковорин — 15 мг/м<sup>2</sup> в/в через 42, 48 и 54 ч от начала введения метотрексата, далее — в зависимости от концентрации метотрексата в сыворотке, которую определяют каждые 6 ч.
- Ифосфамид — 800 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, 5 доз с интервалом 12 ч во 2–4-й день (месна — 300 мг/м<sup>2</sup> в 0, 4 и 8 ч от начала введения ифосфамида).
- L-аспарагиназа — 25 000 МЕ/м<sup>2</sup> в/в капельно в 6-й и 11-й дни (при аллергической реакции на L-аспарагиназу проводится замена на оригинальную ПЕГ-аспарагиназу в дозе 1000 МЕ/м<sup>2</sup>).
- Метотрексат/цитарабин/преднизолон — эндолюмбально в возрастных дозировках через 1 ч от начала инфузии метотрексата в 1-й день. При поражении ЦНС дополнительное введение в 5-й день блока.

##### Блок HR3 (6 дней):

- Дексаметазон — 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–5-й день.
- Цитарабин — 2 г/м<sup>2</sup> в/в капельно каждые 12 ч в 1-й и 2-й дни (4 введения).
- Этопозид — 100 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, 5 введений с интервалом 12 ч в 3–5-й день.
- L-аспарагиназа — 25 000 МЕ/м<sup>2</sup> в/в в 6-й и 11-й дни (при аллергической реакции на L-аспарагиназу проводится замена на оригинальную ПЕГ-аспарагиназу в дозе 1000 МЕ/м<sup>2</sup>).
- Метотрексат/цитарабин/преднизолон — эндолюмбально в возрастных дозировках в 5-й день блока.

По окончании блоков консолидации и при восстановлении показателей крови больным проводится курс реиндукции, аналогичный таковому для групп стандартного и промежуточного риска, — **протокол II**.

Перед началом поддерживающей терапии проводится **лучевая профилактика** поражения ЦНС (СОД 12 Гр) или лечение поражения ЦНС (детям старше 2 лет — СОД 18 Гр, детям 1–2 лет — СОД 12 Гр).

Через 2 нед. после окончания лучевой терапии при условии удовлетворительного общего состояния, отсутствия инфекционных заболеваний и восстановления кроветворения начинается **поддерживающая терапия**, аналогичная таковой для групп стандартного и промежуточного риска.

В соответствии с критериями протокола ALL-IC BFM 2002 цитологический ответ по костному мозгу на 15-й и 33-й дни терапии оценивался в зависимости от количества бластных клеток:

- M1 — < 5 % бластных клеток в костном мозге (миелограмме);
- M2 — ≥ 5–< 25 % бластных клеток в костном мозге;

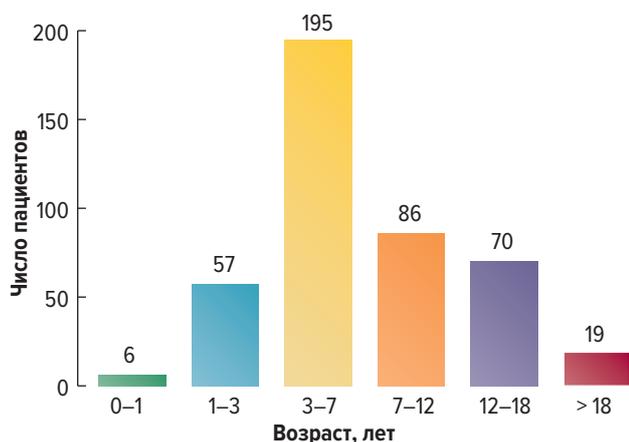


Рис. 3. Распределение больных ОЛЛ по возрасту

Fig. 3. Distribution of ALL patients depending on age

● МЗ —  $\geq 25\%$  бластных клеток в костном мозге. Констатация полной клинико-гематологической ремиссии осуществлялась на 33-й день терапии в соответствии со следующими критериями:

- отсутствие внекостномозговых проявлений ОЛЛ при клиническом и инструментальном исследовании;
- при инициальном поражении лимфатических узлов средостения и тимуса (как правило, при ОЛЛ из Т-линейных предшественников) сокращение объема поражения  $\geq 70\%$ ;
- отсутствие бластных клеток в крови;
- отсутствие бластных клеток в ликворе;
- цитологический ответ М1 по костному мозгу.

#### Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась путем построения таблиц сопряженности по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Оценка выживаемости выполнялась с помощью построения кривых по методу Каплана—Мейера. Для построения кривой ОВ продолжительность жизни рассчитывалась от начала лечения до смерти больного или до последнего контакта с ним, БРВ — от момента констатации ремиссии до установления рецидива (оценивалась у больных в полной клинико-гематологической ремиссии), БСВ — от начала лечения до возникновения события независимо от причины (к событиям были отнесены случаи прогрессирования ОЛЛ, смерть на этапе индукции ремиссии либо в полной клинико-гематологической ремиссии по любой причине, рецидив). Сравнение кривых выживаемости между группами проводилось с использованием лог-рангового теста. Статистическая значимость для всех анализируемых параметров устанавливалась на уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 433 пациента. Соотношение по полу — 1:1.



Рис. 4. Распределение больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в зависимости от иммунофенотипа

Fig. 4. Distribution of acute lymphoblastic leukemia (ОЛЛ) patients depending on immunophenotype

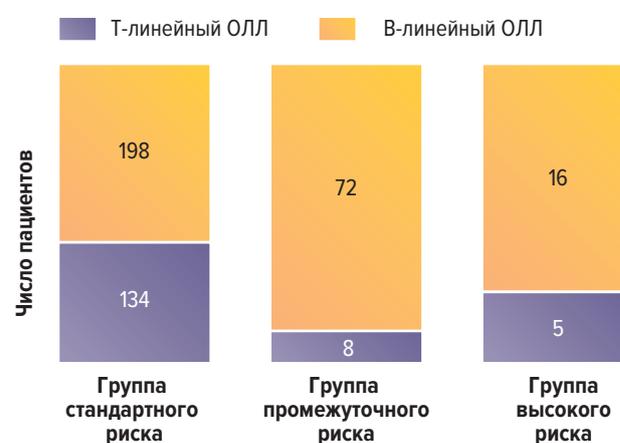


Рис. 5. Распределение больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в зависимости от иммунофенотипа и прогностической группы риска

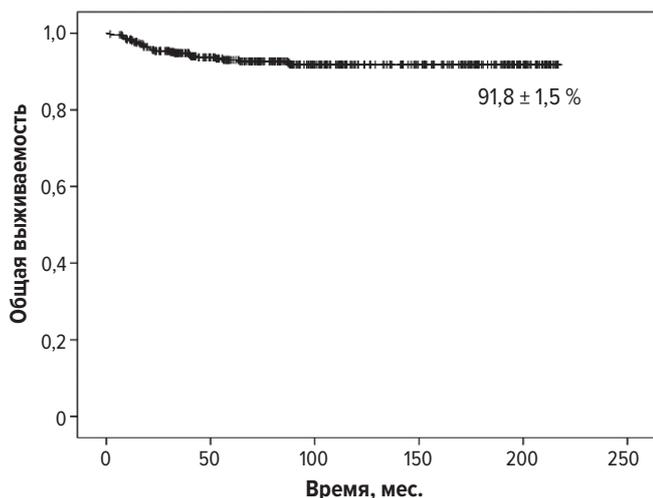
Fig. 5. Distribution of acute lymphoblastic leukemia (ОЛЛ) patients depending on immunophenotype and prognostic risk

Средний возраст составил 7,08 года (от 3 мес. до 21 года). Распределение больных ОЛЛ по возрасту представлено на рис. 3.

Наиболее многочисленной оказалась возрастная группа 3–7 лет — 195 (45 %) пациентов. Подростки составили 16 % ( $n = 70$ ), молодые взрослые (18–21 год) — 4,4 % ( $n = 19$ ) и больные в возрасте до 1 года — 1,4 % ( $n = 6$ ).

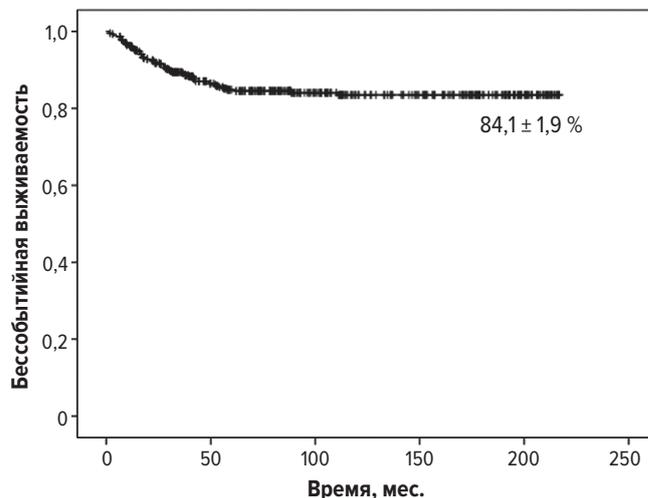
Среди иммунных вариантов преобладал ОЛЛ из В-линейных предшественников — 286 (66,1 %) пациентов. Распределение больных ОЛЛ по возрасту и иммунным вариантам совпадает с литературными данными (рис. 4).

При стратификации больных на прогностические группы риска с учетом возраста, цитогенетических aberrаций, ответа на 8, 15 и 33-й дни терапии наиболее многочисленной оказалась группа стандартного риска — 332 (76,7 %) пациента, группу промежуточного риска составили 80 (18,5 %) больных, высокого — 21 (4,8 %) пациент (рис. 5).



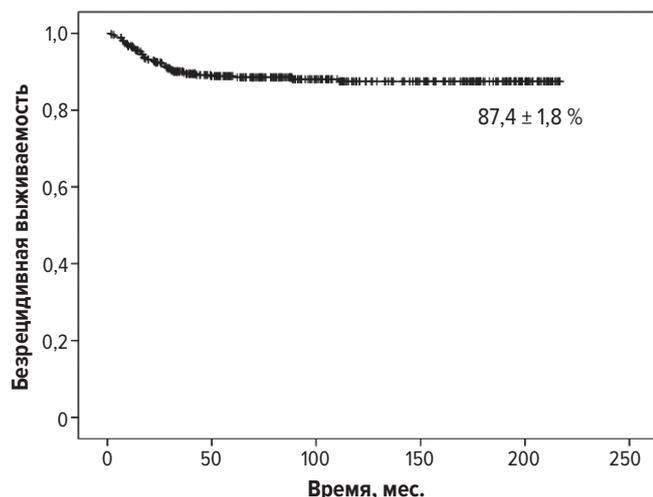
**Рис. 6.** Общая 10-летняя выживаемость больных ОЛЛ при проведении терапии по протоколу ALL-IC BFM 2002 ( $n = 433$ )

**Fig. 6.** The 10-year overall survival of ALL patients during the ALL-IC BFM 2002 therapy ( $n = 433$ )



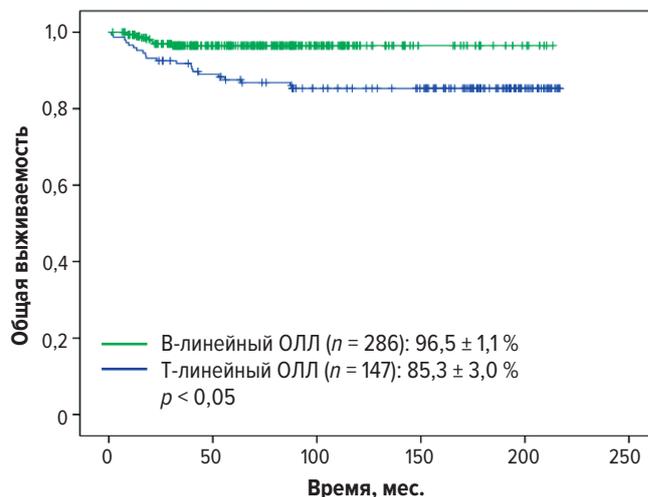
**Рис. 7.** Бессобытийная 10-летняя выживаемость больных ОЛЛ при проведении терапии по протоколу ALL-IC BFM 2002 ( $n = 433$ )

**Fig. 7.** The 10-year event-free survival of ALL patients during the ALL-IC BFM 2002 therapy ( $n = 433$ )



**Рис. 8.** Безрецидивная 10-летняя выживаемость больных ОЛЛ при проведении терапии по протоколу ALL-IC BFM 2002 ( $n = 424$ )

**Fig. 8.** The 10-year disease-free survival of ALL patients during the ALL-IC BFM 2002 therapy ( $n = 424$ )



**Рис. 9.** Общая 10-летняя выживаемость больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в группах с различным иммунофенотипом

**Fig. 9.** The 10-year overall survival of acute lymphoblastic leukemia (ОЛЛ) patients depending on immunophenotype

Полная клинико-гематологическая ремиссия к 33-му дню терапии достигнута у 97,9 % ( $n = 424$ ) больных, не достигнута — у 1,8 % ( $n = 8$ ). У 1 (0,2 %) пациента из-за развившихся осложнений индукционный этап терапии был продолжен, в связи с чем на 33-й день статус ремиссии не оценивался.

Индукционная летальность составила 0,46 % (2 из 433 пациентов умерли до окончания индукции). Смертность во время лечения составила 3,46 % (15 из 433 пациентов умерли до полного окончания программной терапии), что соответствует мировым данным.

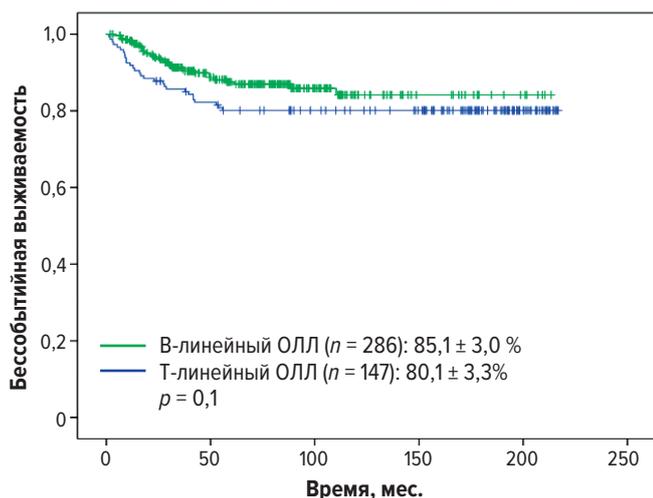
В общей группе пациентов 10-летняя ОВ составила  $91,8 \pm 1,5$  %, БРВ —  $87,4 \pm 1,8$  % и БСВ —  $84,1 \pm 1,9$  % (рис. 6–8).

При анализе влияния иммунофенотипа ОЛЛ на выживаемость пациентов вне зависимости от других факторов прогноза мы получили следующие данные:

10-летняя ОВ в группе больных ОЛЛ из В-линейных предшественников составила  $96,5 \pm 1,1$  %, Т-линейных предшественников —  $85,3 \pm 3,0$  % (рис. 9).

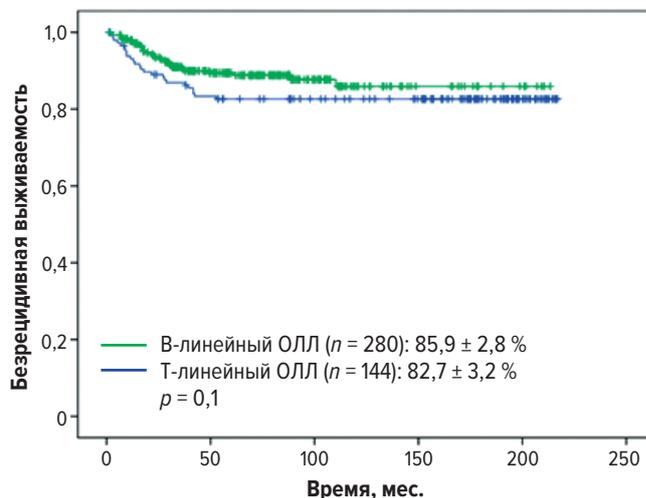
Следовательно, несмотря на дифференцированную терапию ОЛЛ в зависимости от иммунофенотипа опухолевой клетки (доза метотрексата у больных Т-ОЛЛ составляет  $5000 \text{ мг/м}^2$ , а при В-ОЛЛ —  $2000 \text{ мг/м}^2$ ), Т-линейная природа ОЛЛ оказалась статистически значимым фактором неблагоприятного прогноза при анализе ОВ. Показатели БСВ и БРВ не зависели от иммунной природы ОЛЛ. Так, 10-летняя БСВ при В-линейном ОЛЛ оказалась  $85,1 \pm 3,0$  %, при Т-линейном —  $80,1 \pm 3,3$  % ( $p = 0,1$ ); 10-летняя БРВ —  $85,9 \pm 2,8$  и  $82,7 \pm 3,2$  % соответственно (рис. 10 и 11).

У всех пациентов, включенных в исследование, оценивались показатели выживаемости в различных прогностических группах риска. Так, 10-летняя БСВ



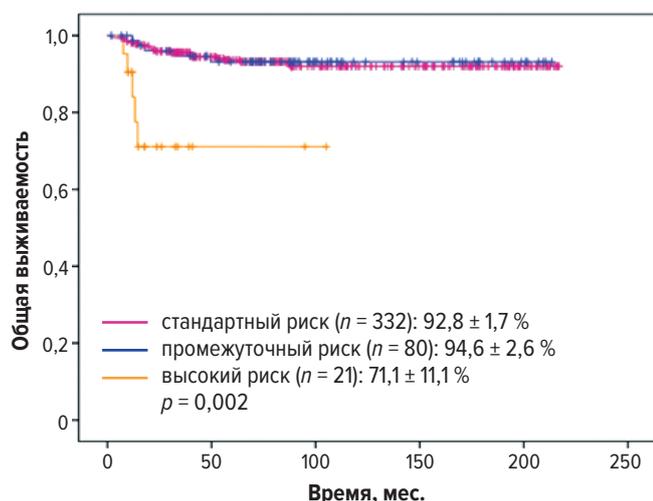
**Рис. 10.** Бессобытийная 10-летняя выживаемость больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в группах с различным иммунофенотипом

**Fig. 10.** The 10-year event-free survival of acute lymphoblastic leukemia (ОЛЛ) patients depending on immunophenotype



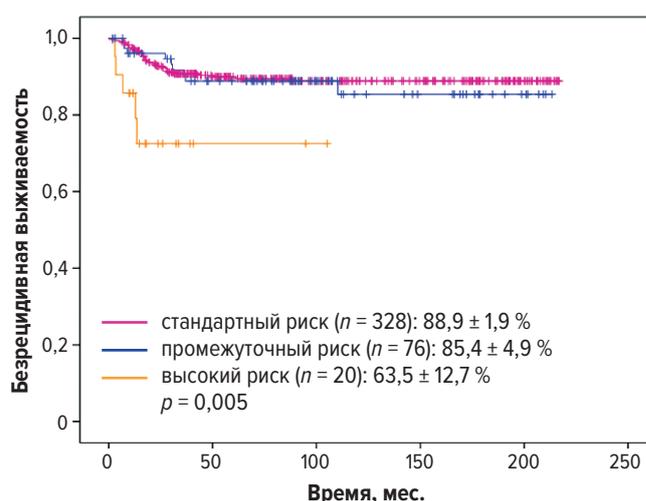
**Рис. 11.** Безрецидивная 10-летняя выживаемость больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в группах с различным иммунофенотипом

**Fig. 11.** The 10-year disease-free survival of acute lymphoblastic leukemia (ОЛЛ) patients depending on immunophenotype



**Рис. 12.** Общая 10-летняя выживаемость больных ОЛЛ в различных прогностических группах риска

**Fig. 12.** The 10-year overall survival of ALL patients depending on prognostic risk



**Рис. 13.** Безрецидивная 10-летняя выживаемость больных ОЛЛ в различных прогностических группах риска

**Fig. 13.** The 10-year disease-free survival of ALL patients depending on prognostic risk

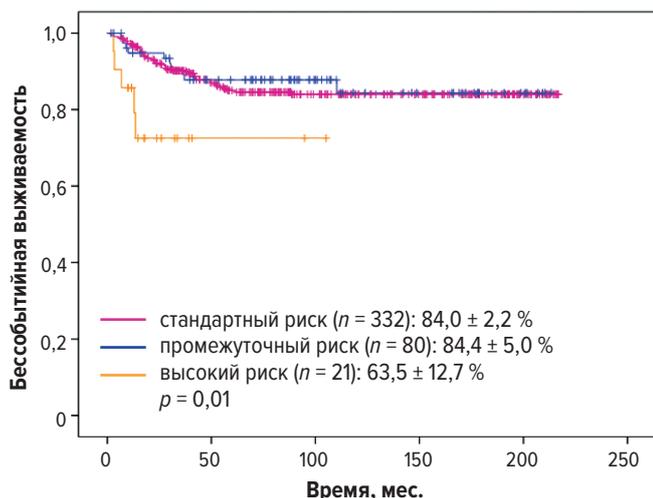
в группе стандартного риска составила  $84 \pm 2,2 \%$ , БРВ —  $88,9 \pm 1,9 \%$ , ОВ —  $92,8 \pm 1,7 \%$ . У пациентов из группы промежуточного риска 10-летняя БСВ была  $84,4 \pm 5,0 \%$ , БРВ —  $85,4 \pm 4,9 \%$ , ОВ —  $94,6 \pm 2,6 \%$ . У больных из группы высокого риска 10-летняя БСВ составила  $63,5 \pm 12,7 \%$ , БРВ —  $63,5 \pm 12,7 \%$  и ОВ —  $71,1 \pm 11,1 \%$ . Полученные данные оказались статистически значимыми и отражают общую закономерность для более низких показателей выживаемости больных в группе высокого риска ОЛЛ ( $p < 0,05$ ) (рис. 12–14).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Прогресс в терапии ОЛЛ у детей в значительной степени связан с изучением вопросов лейкозогенеза и, как следствие, с формированием понимания чрезвы-

чайной клинико-иммунологической и биологической гетерогенности этого заболевания. Полученные данные позволили определить прогностическое значение клинических (возраст, инициальный лейкоцитоз, ответ на терапию на 8, 15 и 33-й дни лечения), иммунологических (Т- или В-линейный иммунофенотип) и молекулярно-генетических (транслокации  $t(9;22)$ ,  $t(4;11)$ , абберации с образованием химерного транскрипта *MLL-AF4*) факторов при ОЛЛ у детей. Особенности ОЛЛ, статистически значимо коррелирующие с показателями выживаемости больных, стали основой для выделения прогностических групп риска.

Одной из наиболее авторитетных международных научных групп по лечению ОЛЛ у детей считается ВФМ. Протоколы терапии ОЛЛ (ALL-BFM) позволяют добиться наиболее высоких результатов, что объясняет формирование локальных научно-практических



**Рис. 14.** Бессобытийная 10-летняя выживаемость больных ОЛЛ в различных прогностических группах риска

**Fig. 14.** The 10-year event-free survival of ALL patients depending on prognostic risk

групп по лечению ОЛЛ у детей с использованием BFM-ориентированных протоколов. Так, успешно развиваются многоцентровые исследования по изучению эффективности протокола ALL-IC BFM 2002 в Германии, Чехии, Польше, Греции, Австрии, Латинской Америке и др. В настоящей работе представлен опыт 10 клиник (9 российских и 1 азербайджанской) за практически 20-летний период (с 2003 по 2021 г.) по лечению ОЛЛ у детей по протоколу ALL-IC BFM 2002.

10-летняя ОВ у 433 больных ОЛЛ составила  $91,8 \pm 1,5$  %, БРВ —  $87,4 \pm 1,8$  % и БСВ —  $84,1 \pm 1,9$  %. Статистически значимо ниже оказались показатели 10-летней ОВ при Т-линейном ОЛЛ, чем при ОЛЛ из В-линейных предшественников, —  $85,3 \pm 3,0$  vs  $96,5 \pm 1,1$  %. В то же время показатели БСВ и БРВ статистически значимо не различались при Т- и В-линейных ОЛЛ.

Дифференцированная терапия с учетом факторов прогноза позволила получить наиболее высокие показатели выживаемости больных в группах стандартного и промежуточного риска развития рецидивов. Так, 10-летняя БСВ в группе стандартного риска составила  $84,0 \pm 2,2$  %, БРВ —  $88,9 \pm 1,9$  %, ОВ —  $92,8 \pm 1,7$  %. У пациентов из группы промежуточного риска 10-летняя БСВ была  $84,4 \pm 5,0$  %, БРВ —  $85,4 \pm 4,9$  %, ОВ —  $94,6 \pm 2,6$  %. У больных из группы высокого риска 10-летняя БСВ составила  $63,5 \pm 12,7$  %, БРВ —  $63,5 \pm 12,7$  %, ОВ —  $71,1 \pm 11,1$  %. Возможными опциями для повышения эффективности терапии в группе высокого риска могут служить дополнительные критерии стратификации по результатам исследования минимальной остаточной болезни, расширение показаний к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и включение в программы противоопухолевого лечения моно-/биклональных антител (эпратузумаб, блинатумомаб).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты лечения ОЛЛ у детей в России по протоколу ALL-IC BFM 2002 оказались

сопоставимыми с международными данными. Неоспоримым достоинством протокола ALL-IC BFM 2002 является не только эффективность, но и воспроизводимость в федеральных и региональных клинических центрах. Дифференцированная по интенсивности терапия с учетом прогностической группы риска позволяет уменьшить токсичность лечения больных в группах стандартного и промежуточного риска, тогда как для пациентов с ОЛЛ высокого риска необходим дальнейший поиск дополнительных лечебных подходов с привлечением клеточных технологий и новых таргетных препаратов.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Т.Т. Валиев, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовал в рецензировании рукописи.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, С.Р. Варфоломеева.

**Сбор и обработка данных:** Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе.

**Предоставление материалов исследования:** Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, И.В. Осипова, Т.И. Бурлуцкая, Н.А. Попова, Н.С. Осмульская, Г.А. Алескерова, С.Л. Сабанцев, З.С. Гордеева, В.Ю. Смирнов, О.А. Побережная, С.Н. Юлдашева, И.А. Бабиц, Н.А. Батманова.

**Анализ и интерпретация данных:** Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, С.Р. Варфоломеева.

**Подготовка рукописи:** Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, С.Р. Варфоломеева.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

**Административная поддержка:** С.Р. Варфоломеева.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2015;14(1):5–15. [Rumyantsev AG. Evolution of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children: empirical, biological and organizational aspects. *Voprosy gematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2015;14(1):5–15. (In Russ)]
2. Pinkel D. History and development of total therapy for acute lymphocytic leukemia. In: Murphy SB, Gilbert JR, eds. *Leukemia research: advances in cell biology and treatment*. New York: Elsevier Science Publ.; 1983. pp. 189–201.
3. Riehm H, Gadner H, Henze G, et al. Acute lymphoblastic leukemia: treatment in three BFM studies (1970–1981). In: Murphy SB, Gilbert JR, eds. *Leukemia research: advances in cell biology and treatment*. New York: Elsevier Science Publ.; 1983. pp. 251–63.
4. Langermann HJ, Henze G, Wulf M, Riehm H. Estimation of tumor cell mass in childhood acute lymphoblastic leukemia: prognostic significance and practical application. *Klin Padiatr*. 1982;194(4):209–13. doi:10.1055/s-2008-1033807.
5. Riehm H, Feickert HJ, Schrappe M, et al. Therapy results in five ALL-BFM studies since 1970: implications of risk factors for prognosis. *Haematol Blood Transfus*. 1987;30:139–46. doi:10.1007/978-3-642-71213-5\_21.

6. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010;24(2):265–84. doi: 10.1038/leu.2009.257.

7. Sullivan MP, Chen T, Dymont PG, et al. Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood*. 1982;60(4):948–58.

8. Bleyer WA, Coccia PF, Sather HN, et al. Reduction of central nervous system leukemia with a pharmacokinetically derived intrathecal methotrexate dosage regimen. *J Clin Oncol*. 1983;1(5):317–25. doi: 10.1200/JCO.1983.1.5.317.

9. Sackmann-Muriel F, Felice MS, Zubizarreta PA, et al. Treatment results in childhood acute lymphoblastic leukemia with a modified ALL-BFM'90 protocol:

lack of improvement in high-risk group. *Leuk Res*. 1999;23(4):331–40. doi: 10.1016/S0145-2126(98)00162-3.

10. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008;111(9):4477–89. doi: 10.1182/blood-2007-09-112920.

11. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):174–84. doi: 10.1200/JCO.2013.48.6522.

