Клиническая онкогематология. 2026;19(4):375–83

Clinical oncohematology. 2026;19(4):375–83

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-4-375-383

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-4-375-383

Результаты лечения детей с рецидивами острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL-REZ BFM 2002: данные одноцентрового исследования

Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522

Treatment Outcomes in Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia Using ALL-REZ BFM 2002 Protocol: Data from a Single-Center Trial

N.A. Batmanova, T.T. Valiev, M.A. Shervashidze, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

LA Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522

РЕФЕРАТ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Несмотря на значительные успехи в лечении впервые диагностированного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, терапия рецидивов заболевания остается сложной задачей, часто требующей индивидуального подхода. Основу лечения рецидивов ОЛЛ в РФ составляет протокол ALL-REZ BFM 2002, предлагающий риск-адаптированную стратегию с определением показаний к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) в группах высокого риска. Накопленный отечественный и мировой опыт применения данной программы продемонстрировал достижение терапевтического плато, что диктует необходимость модернизации стандартных схем химиотерапии и внедрения инновационных таргетных и иммунологических подходов.

ЦЕЛЬ. Оценить отдаленные результаты лечения детей с первым рецидивом ОЛЛ по протоколу ALL-REZ BFM 2002 на базе одного медицинского центра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В настоящее исследование включено 73 пациента с подтвержденным диагнозом первого рецидива ОЛЛ, которые получали полный объем терапии, предусмотренной протоколом ALL-REZ BFM 2002, на базе отделений химиотерапии гемобластозов № 1 и 2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ

ABSTRACT

BACKGROUND. Despite considerable therapy success in newly diagnosed pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL), treatment of relapses remains challenging and requires a personalized approach. In the Russian Federation, the treatment of relapsed ALL is based on ALL-REZ BFM 2002, the protocol suggesting a risk-adapted strategy with assessing eligibility for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in high-risk patients. Global and national experience with implementation of this program demonstrated a therapeutic plateau, which indicates the need for modernizing the standard chemotherapy regimens and introducing novel targeted and immunological approaches.

AIM. To assess the long-term outcomes of treating children with the first ALL relapse using ALL-REZ BFM 2002 at a single medical center.

MATERIALS & METHODS. This study enrolled 73 patients with the confirmed diagnosis of the first ALL relapse who received a complete course of therapy according to ALL-REZ BFM 2002 at the Hematologic Malignancy Units No. 1 and No. 2 at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Center, from 2018 to 2024. The median age was 9.3 years (range 3–17 years), most of them were boys (71 %). The data analysis was conducted as of February 1, 2026.

© «Практическая медицина» 2026. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2018 по 2024 г. Медиана возраста составила 9,3 года (диапазон 3–17 лет), большинство были мальчики (71 %). Анализ данных проводился на 01.02.2026 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Показатели 5-летней общей выживаемости в общей когорте пациентов составили 54,6 %, бессобытийной выживаемости — 48,7 % (в подгруппах риска S1 и S2 — 100 % и 52,2 % соответственно). При условии выполнения аллоТГСК 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов достигла 72,5 %. Применение таргетной иммунотерапии блинатумомабом или инотузумабом озогамицином у больных с положительным статусом минимальной остаточной болезни (МОБ) в качестве «мост»-терапии перед аллоТГСК позволило увеличить данный показатель до 83,6 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Риск-адаптированный протокол ALL-REZ BFM 2002 демонстрирует эффективность у пациентов с первым рецидивом ОЛЛ. Включение блинатумомаба/инотузумаба озогамицина с целью достичь МОБ-отрицательные ремиссии перед аллоТГСК позволяет увеличить показатели БРВ у пациентов с В-линейным ОЛЛ. Результаты лечения пациентов с Т-ОЛЛ остаются неудовлетворительными ввиду высокой рефрактерности к противоопухолевой терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый лимфобластный лейкоз у детей, рецидивы, блинатумомаб, инотузумаб озогамицин.

RESULTS. The analysis of the total cohort showed the 5-year overall survival of 54.6 % and event-free survival of 48.7 % (in the S1 and S2 risk subgroups 100 % and 52.2 %, respectively). Allo-HSCT improved the 5-year disease-free survival (DFS) up to 72.5 %. The administration of targeted immunotherapy with blinatumomab or inotuzumab ozogamicin as bridge therapy prior to allo-HSCT in minimal residual disease (MRD)-positive patients resulted in further improvement of this rate up to 83.6 %.

CONCLUSION. The risk-adapted ALL-REZ BFM 2002 protocol shows efficacy in patients with the first ALL relapse. Introducing blinatumomab/inotuzumab ozogamicin to achieve MRD-negative remissions prior to allo-HSCT improves DFS rates in patients with B-lineage ALL. Treatment outcomes in T-ALL patients remains poor due to high resistance to chemotherapy.

KEYWORDS: pediatric acute lymphoblastic leukemia, relapses, blinatumomab, inotuzumab ozogamicin.

Получено: 26 февраля 2026 г.
Принято в печать: 13 сентября 2026 г.

Received: February 26, 2026
Accepted: September 13, 2026

Для переписки: Наталья Андреевна Батманова, канд. мед. наук, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522; e-mail: batmanova_nataly@mail.ru

For correspondence: Natalia Andreevna Batmanova, MD, PhD, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522; e-mail: batmanova_nataly@mail.ru

Для цитирования: Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Результаты лечения детей с рецидивами острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL-REZ BFM 2002: данные одноцентрового исследования. Клиническая онкогематология. 2026;19(4):375–83. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-4-375-383.

For citation: Batmanova N.A., Valiev T.T., Shervashidze M.A., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Treatment Outcomes in Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia Using ALL-REZ BFM 2002 Protocol: Data from a Single-Center Trial. Clinical oncohematology. 2026;19(4):375–83. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-4-375-383.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на улучшение показателей общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) у детей с впервые диагностированным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), лечение рецидивов заболевания представляет собой нерешенную проблему, зачастую требующую индивидуального подхода к терапии [1]. Для определения оптимальных терапевтических опций следует учитывать сроки развития рецидива, его локализацию (костномозговой, ЦНС, тестикулярный или комбинированный), иммунологические и цитогенетические характеристики лейкемического клона, а также объем предшествующей терапии и соматический статус пациента. За последнее десятилетие внедрение инновационных методов иммунотерапии (CAR Т-клеточной терапии, применения блинатумомаба и инотузумаба озогамицина) и таргетных препаратов (ингибитора BCL-2 венетоклакса) позволило значительно улучшить отдаленные результаты. Тем не менее основу программного лечения по-прежнему составляет стандартная химиотерапия [2–4].

Современная интенсивная комбинированная химиотерапия рецидивов ОЛЛ в ряде случаев включает трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) как метод консолидации достигнутого эффекта. У детей с первым рецидивом заболевания данный подход позволяет повысить показатели 5-летней БСВ и ОВ до 50 и 60 % соответственно, тогда как при втором и последующих рецидивах 10-летняя БСВ составляет лишь 9 и 6 %

соответственно [6, 7]. Предикторами исхода при рецидиве ОЛЛ, согласно современным терапевтическим протоколам, являются срок его развития, иммунофенотип опухолевых клеток, локализация рецидива, статус минимальной остаточной болезни (МОБ) после завершения индукционного этапа, а также цитогенетические и молекулярно-генетические нарушения неблагоприятного прогноза, включая химерные гены *KMT2A::AFF1*, *TCF3::PBX1*, *TCF3::HLF*, дефекты гена *TP53* и гиподиплоидию (< 44 хромосом) [8–10].

Протокол ALL-REZ BFM 2002, на основе которого разрабатываются стратегии лечения детей с рецидивами ОЛЛ в Российской Федерации, предполагает применение риск-адаптированного подхода. Пациенты, включенные в протокол, стратифицируются на 4 терапевтические группы риска (S1–S4), согласно которым определяются объем противорецидивного лечения и показания к аллоТГСК [11]. Ретроспективный анализ данных 538 больных в возрасте от 0 до 18 лет показал, что $^{2}/_{3}$ из них достигли полной МОБ-отрицательной ремиссии после этапа индукции. Протокол также предусматривал рандомизацию на этапе консолидации, в которую было включено 420 пациентов: 210 получали курс химиотерапии II-Ida, еще 210 — курсы блоковой химиотерапии R1, R2. Согласно полученным результатам, 5-летняя БСВ в группах II-Ida и блоковой химиотерапии составила 60 и 53 %, а 5-летняя ОВ — 69 и 63 % соответственно. Различия в группах статистически значимо не различались, так же как и вероятность смерти от инфекционных осложнений [12]. Фатальные нежелательные явления наблюдались, как правило, в посттрансплантационный период.

В Российской Федерации число публикаций, посвященных результатам терапии рецидивов ОЛЛ у детей, на сегодня остается сравнительно небольшим. Показано, что протокол COG AALL07P1, основанный на сочетании стандартной химиотерапии с ингибитором протеасом бортезомибом, не имел преимуществ в сравнении с ретроспективным протоколом ALL-REZ BFM 995. Так, безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов всех групп риска, получавших лечение по программе с включением бортезомиба, составила 28,2 *vs* 26,2 % в случае применения протокола ALL-REZ BFM 1995 соответственно. Среди неудач терапии преобладали рецидивы заболевания, развившиеся в различный срок после окончания лечения. Летальность при проведении индукционной терапии составила 14,3 %. Несмотря на значимую индукционную летальность, исследователи отметили высокую долю достижения полных ремиссий после курса индукции, в т. ч. МОБ-отрицательных (85,7 %). Поскольку протоколом исследования не было предусмотрено обязательное выполнение аллоТГСК, она проводилась только у 28,6 % пациентов [13].

Опубликованные результаты многоцентрового пилотного исследования ALL-REZ-MB-2014 по лечению рецидивов ОЛЛ у детей демонстрируют, что показатель 3-летней ОВ пациентов всех групп риска находится на уровне 50 %. У пациентов из группы риска S2 при условии своевременного выполнения аллоТГСК показатели 3-летней БСВ составили 59 %, что оказалось сопоставимо с результатами применения протоколов германской группы BFM [14]. Несмотря на включение в схему лечения пациентов с В-линейным ОЛЛ высокого риска винорелбина и бортезомиба, а также курсов химиотерапии с клофарабином и неларабином для Т-линейного ОЛЛ, авторы отметили в целом неудовлетворительные результаты терапии. Основными причинами неудач были рефрактерность к химиотерапии и смерть от инфекционных осложнений.

Основываясь на результатах пилотного исследования ALL-REZ-2014, был инициирован многоцентровой протокол ALL-REZ-2016. Целью данного исследования является улучшение показателей выживаемости пациентов с рецидивами ОЛЛ неблагоприятных групп риска. В программу лечения больных с рецидивами В-линейного ОЛЛ было интегрировано применение блинатумомаба (28-дневный цикл) в сочетании с еженедельными инфузиями аутологичных Т-лимфоцитов, а у пациентов с рецидивами Т-линейного ОЛЛ — терапевтические блоки на основе клофарабина и неларабина. У всех пациентов с высоким риском в протоколе предусматривается проведение аллоТГСК [15]. Полученные предварительные данные продемонстрировали высокую эффективность разработанного подхода у пациентов с рецидивами В-линейного ОЛЛ: показатели 2-летней БСВ составили 55 %. Напротив, в группе Т-линейного ОЛЛ результаты оставались неудовлетворительными в связи с развитием рефрактерности к лечению и высокой частотой тяжелых инфекционных осложнений. К настоящему времени окончательные итоги исследования еще не опубликованы, набор пациентов в протокол продолжается.

Поскольку рецидивы ОЛЛ у детей и подростков в эру риск-адаптированной программной химиотерапии первой линии регистрируются с относительно невысокой частотой, набор пациентов в протоколы противорецидивного лечения ОЛЛ происходит достаточно медленно. Даже ведущие мировые группы по изучению рецидивов ОЛЛ (BFM, COG, St. Jude) вынуждены длительное время проводить набор пациентов и последующий анализ полученных результатов. Кроме того, каждой клинике/многоцентровой группе по лечению рецидивов ОЛЛ важно получить собственные данные по эффективности противорецидивного протокола. В связи с этим представление накопленного отечественного опыта терапии рецидивов ОЛЛ по протоколу, разработанному группой BFM (Берлин-Франкфурт-Мюнстер), является не только отражением многолетней практики специализированного центра, но и свидетельством успешной реализации эффективных высокотехнологичных программ на территории Российской Федерации.

Цель настоящей публикации — оценить долгосрочные результаты лечения пациентов с первым рецидивом ОЛЛ, получавших терапию по протоколу ALL-REZ BFM 2002 на базе одного медицинского центра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представленное одноцентровое ретроспективно-проспективное исследование выполнено на базе отделений химиотерапии гемобластозов № 1 и 2 НИИ дет-

Таблица 1. Характеристика рецидивов ОЛЛ по времени возникновения

Рецидив	После первичного диагноза, мес.	После окончания терапии первой линии,* мес.
Поздний	≥ 30	≥ 6
Ранний	≥ 18–30	< 6
Очень ранний	< 18	< 6

* В случаях, если с момента окончания лечения (включая поддерживающую терапию) прошло > 6 мес., а первичный диагноз поставлен в срок < 18 мес., рецидив определяется как поздний.

ской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. За период с 2018 по 2024 г. противорецидивная терапия по протоколу ALL-REZ BFM 2002 проведена 75 пациентам с верифицированным диагнозом первого рецидива ОЛЛ. В анализ включено 73 пациента (в 2 случаях в связи с отсутствием добровольного информированного согласия на проведение аллоТГСК в соответствии с дизайном протоколом больные были исключены из исследования). Анализ полученных данных осуществлен по состоянию на 1 февраля 2026 г.

Критериями включения в исследование были установленный первый рецидив ОЛЛ (с обязательным морфологическим, цитохимическим, иммунофенотипическим и цитогенетическим анализом опухолевого субстрата) и наличие подписанного информированного добровольного согласия законных представителей и самого пациента (в случае достижения им 15-летнего возраста) на проведение программной терапии на базе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Критерии исключения: второй и третий рецидив, рефрактерное течение ОЛЛ, а также наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, не позволяющих проводить химиотерапию.

Определение рецидивов по локализации и времени возникновения

Изолированный костномозговой рецидив диагностировали, если в пунктате костного мозга определялось не менее 25 % бластных клеток при отсутствии любых экстрамедуллярных очагов, подтвержденных дополнительными методами исследования (МРТ, КТ).

Комбинированный костномозговой рецидив устанавливали при наличии доказанного экстрамедуллярного опухолевого очага и обнаружении более 5 % бластных клеток в миелограмме, а также определяемого уровня МОБ (> 0,01 %).

Изолированный экстрамедуллярный рецидив диагностировали при наличии любого доказанного экстрамедуллярного лейкозного очага и отсутствии поражения костного мозга (< 5 % бластных клеток, уровень МОБ < 0,01 %). При наличии порогового уровня МОБ (0,01 %) костномозговую пункцию повторяли с интервалом не менее 7 дней с целью достоверно исключить прогрессирование заболевания.

Изолированный тестикулярный рецидив устанавливали в случае подтвержденного опухолевого поражения яичек по данным УЗИ, а также морфологического исследования тестикулярной ткани. В случае одностороннего поражения и принятия решения о проведении орхифуникулэктомии в ходе операции проводилась биопсия контралатерального яичка.

Изолированный рецидив с поражением ЦНС диагностировали на основании цитологического исследования ликвора и/или поражения головного мозга/мозговых оболочек, подтвержденного с помощью инструментальных методов исследования (МРТ головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием).

По сроку возникновения рецидивы классифицировались как очень ранние, ранние и поздние. Классификация рецидивов в соответствии с критериями протокола ALL-REZ BFM 2002 представлена в табл. 1.

Согласно протоколу терапии ALL-REZ BFM 2002, все пациенты в зависимости от иммунологической принадлежности лейкемического клона, времени развития и локализации рецидива стратифицировались в прогностические группы риска.

Критерии распределения пациентов с рецидивами ОЛЛ по группам риска представлены в табл. 2.

Клиническая характеристика больных

Средний возраст пациентов составлял 9,3 года, преобладали мальчики (71,2 %). В абсолютном большинстве случаев определялся В-линейный ОЛЛ (93,2 %). Чаще всего пациенты относились к группе риска S2 (71,2 %), неблагоприятные прогностические группы S3 и S4 включали 8,2 и 13,7 % больных соответственно.

По локализации опухолевого процесса преобладающими были изолированные костномозговые рецидивы (56,2 %), на втором месте — комбинированные рецидивы с поражением различных экстрамедуллярных зон (24,7 %); изолированные ЦНС-рецидивы составили 15,1 %. Экстрамедуллярные рецидивы других локализаций отмечались в 3 (4,1 %) случаях и были представлены поражением яичка, глазного яблока, матки и маточных труб. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 3.

Лечение

Лечение больных с рецидивом ОЛЛ проводилось в соответствии с оригинальным риск-адаптированным протоколом ALL-REZ BFM 2002 [16]. Дизайн протокола представлен на рис. 1.

Таблица 2. Стратификация и определение групп риска при рецидиве ОЛЛ

	В-линейный иммунофенотип			Т-линейный иммунофенотип		
Рецидив	Экстрамедуллярный	Комбинированный костномозговой	Изолированный костномозговой	Экстрамедуллярный	Комбинированный костномозговой	Изолированный костномозговой
Очень ранний	S2	S4	S4	S2	S4	S4
Ранний	S2	S2	S3	S2	S4	S4
Поздний	S1	S2	S2	S1	S4	S4

Таблица 3. Характеристика пациентов с рецидивом ОЛЛ, получавших лечение по протоколу ALL-REZ BFM 2002

Показатель	Пациенты, *n*	Группа риска, *n*			
		S1	S2	S3	S4
Всего пациентов	73 (100 %)	5 (6,8 %)	52 (71,2 %)	6 (8,2 %)	10 (13,7 %)
Пол					
Мальчики	52 (71,2 %)	3 (4,1 %)	39 (53,4 %)	4 (5,5 %)	6 (8,2 %)
Девочки	21 (28,8 %)	2 (2,7 %)	13 (17,8 %)	2 (2,7 %)	4 (5,5 %)
Медиана (диапазон) возраста, лет	9,3 (3–17)				
Иммунофенотип					
Т-ОЛЛ	5 (6,8 %)	—	1 (1,4 %)	—	4 (5,5 %)
В-ОЛЛ	68 (93,2 %)	5 (6,8 %)	51 (69,9 %)	6 (8,2 %)	6 (8,2 %)
Локализация рецидива					
КМ	41 (56,2 %)	—	28 (38,4 %)	6 (8,2 %)	7 (9,6 %)
ЦНС	11 (15,1 %)	3 (4,1 %)	8 (11,0 %)	—	—
Комбинированная	18 (24,7 %)	—	—	—	—
Другая	3 (4,1 %)	2 (2,7 %)	1 (1,4 %)	—	—

КМ — костный мозг; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз.

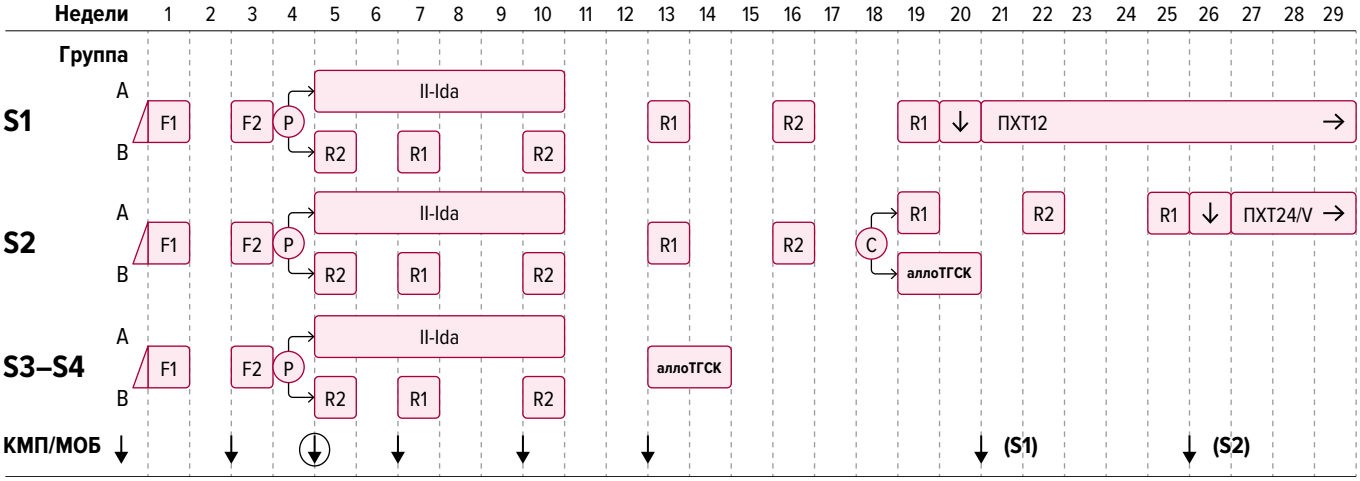

Рис. 1. Дизайн протокола ALL-REZ BFM 2002 (цит. по [16])
F1, F2, R1, R2, II-Ida — блоки интенсивной химиотерапии; S1–S4 — группы риска; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; КМП — костномозговая пункция; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ПХТ12 — поддерживающая химиотерапия в течение 12 мес.; ПХТ24/V — поддерживающая химиотерапия в течение 24 мес. с альтернирующими курсами этопозида; P — рандомизация; C — стратификация; ↓ — локальное облучение.

Fig. 1. The ALL-REZ BFM 2002 design (quoted from [16])
F1, F2, R1, R2, II-Ida — intensive chemotherapy cycles; S1–S4 — risk groups; аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; КМП — bone marrow aspiration; МОБ — minimal residual disease; ПХТ12 — 12-month maintenance chemotherapy; ПХТ24/V — 24-month maintenance chemotherapy with alternating etoposide regimens; P — randomization; C — stratification; ↓ — local irradiation.

Для оценки ответа на химиотерапию в рамках протокола после блока F2 у всех пациентов определяли МОБ. Оригинальный протокол не предусматривал выполнение аллоТГСК при достижении МОБ-отрицательного статуса у пациентов из терапевтической группы S2 (уровень МОБ ≤ 10^{-3}). В остальных случаях было показано проведение аллоТГСК от любого донора.

В нашем исследовании аллоТГСК выполнена 51 (68 %) больному. В качестве источников трансплантата использовались гаплоидентичные (*n* = 22), полностью совместимые неродственные (*n* = 14) и полностью совместимые родственные доноры (*n* = 15). План лечения пациентов в группах S3 и S4 не отличался от схемы химиотерапии в группе S2, однако при неудовлетворительном ответе рассматривались показания к проведению альтернативной и/или иммунотерапии. При достижении МОБ-отрицательной ремиссии после блока F2 продолжалась полихимиотерапия (ПХТ) в составе блоков R2, R1, R2 с динамическим контролем миелограммы и МОБ перед началом каждого курса ПХТ. При сохраняющейся МОБ-отрицательной ремиссии после окончания второго блока R2 пациентам выполняли аллоТГСК. В случае первично-рефрактерного течения заболевания после курсов F1 и F2 проводили флударабин-содержащую химиотерапию (FLAM/FLAI) с оценкой ответа в динамике. При сохраняющейся рефрактерности к терапии, а также наличии экспрессии CD22 на опухолевых клетках назначали анти-CD22-направленную терапию инотузумабом озогамицином. При уровне МОБ ≥ 10^{-3} после окончания блока химиотерапии R2 или флударабин-содержащего курса инициировалось

лечение биспецифическим активатором Т-клеток блинатумомабом. Терапия блинатумомабом проведена 18 (24,7 %) пациентам, инотузумабом озогамицином — 3 (4,1 %). Комбинированную схему, включавшую инотузумаб озогамицин и блинатумомаб, получали 2 (2,7 %) пациента; показанием был сохраняющийся уровень МОБ > 10^{-3} после применения инотузумаба озогамицина.

Во всех случаях по окончании курса таргетной терапии проводился мониторинг МОБ, при достижении МОБ-отрицательного статуса (МОБ < 10^{-3}) выполнялась аллоТГСК вне зависимости от наличия полностью совместимого родственного/неродственного донора.

Учитывая неудовлетворительные ретроспективные результаты лечения рецидивов Т-ОЛЛ, у всех пациентов (n = 5) в нашем исследовании было предусмотрено проведение аллоТГСК при достижении МОБ-отрицательной ремиссии вне зависимости от локализации рецидива и наличия родственного полностью совместимого донора.

Пациентам с изолированными экстрамедуллярными рецидивами из группы S1 проводилась стандартная химиотерапия в соответствии с протоколом и контролем статуса ремиссии после блока F2. По завершении интенсивной фазы химиотерапии следовала локальная лучевая терапия при поражении яичек и/или ЦНС (суммарная очаговая доза (СОД) 18 Гр, разовая доза 2 Гр) и поддерживающая терапия в течение 12 мес. При сохраняющейся опухоли по данным контрольного обследования после блока F2 (без признаков увеличения размера), определяемой методами инструментальной диагностики, проводилась аллоТГСК вне зависимости от наличия родственного полностью совместимого донора.

Химиопрофилактику нейролейкоза во всех случаях проводили путем эндолюмбального введения метотрексата, цитарабина, преднизолона в возрастных дозировках.

Перед этапом поддерживающей терапии пациентам старше 3 лет выполнялась лучевая терапия на головной мозг: при наличии поражения ЦНС — лечебное облучение в СОД 18 Гр, при его отсутствии — профилактическое в СОД 12 Гр.

Статистический анализ

Результаты лечения пациентов оценивали по числу полных ремиссий, количеству летальных исходов в индукции и ремиссии, а также по показателям ОВ, БСВ и БРВ.

Смерть в индукции определялась как смерть пациента до окончания индукционной терапии (до 28-го дня) или до момента констатации ремиссии; смерть в ремиссии — как смерть пациента в подтвержденной ремиссии ОЛЛ на любом этапе терапии по любой причине. Рефрактерность к терапии устанавливали, если у пациента при оценке ответа после блока индукции F2 в костном мозге определялось более 25 % бластных клеток (ответ М3). Полная ремиссия регистрировалась, если ответ по костному мозгу определялся как М1 (< 5 % бластных клеток в костном мозге), отсутствовали бластные клетки при цитологическом исследовании ликвора, а также экстрамедуллярные очаги ОЛЛ. Частичная ремиссия (промежуточный ответ) классифицировалась при достижении ответа по костному мозгу М2 (содержание бластных клеток 5–25 %) при отсутствии признаков экстрамедуллярного поражения. МОБ определялась методом многоцветной проточной цитофлюориметрии, отрицательным уровнем считали МОБ < 10^{-3}.

Оценка параметрических данных проводилась посредством сравнения средних величин с использованием коэффициента Стьюдента. Непараметрические данные сравнивались с помощью построения таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. БСВ, БРВ и ОВ больных оценивали путем построения кривых по методу Каплана—Мейера. Для сравнения кривых использовался непараметрический критерий логрангового теста. Разница между кривыми считалась статистически значимой при p < 0,05. Статистический анализ выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.

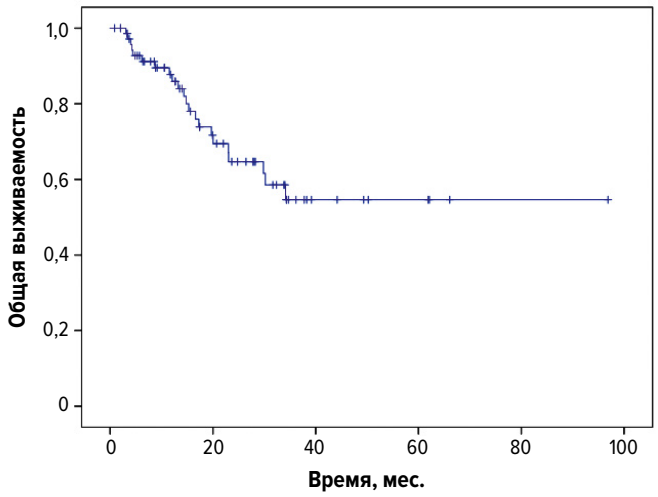

Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с рецидивами ОЛЛ, получавших лечение по протоколу ALL-REZ BFM 2002 (*n* = 73)

Fig. 2. Overall survival of relapsed ALL patients treated with ALL-REZ BFM 2002 (*n* = 73)

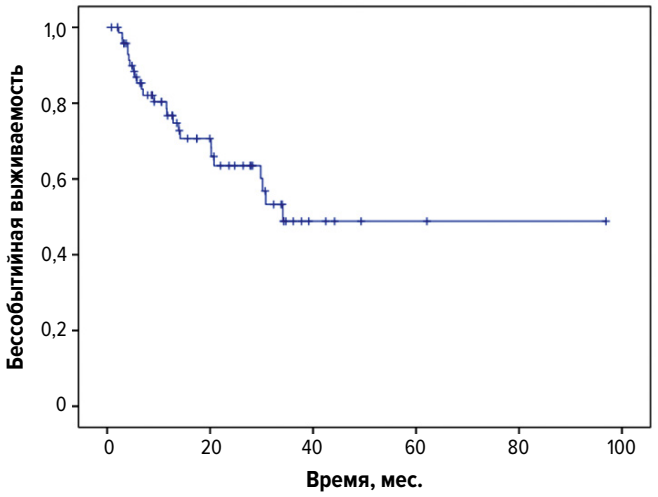

Рис. 3. Бессобытийная выживаемость пациентов с рецидивами ОЛЛ, получавших лечение по протоколу ALL-REZ BFM 2002 (*n* = 73)

Fig. 3. Event-free survival of relapsed ALL patients treated with ALL-REZ BFM 2002 (*n* = 73)

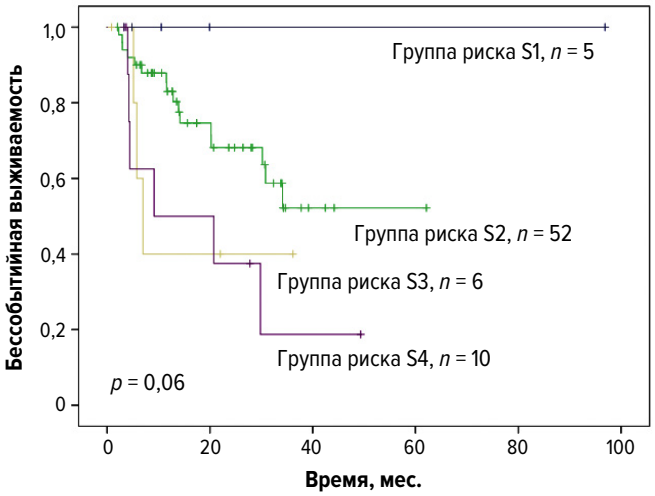

Рис. 4. Бессобытийная выживаемость пациентов с рецидивами ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска (S1–S4)

Fig. 4. Event-free survival of relapsed ALL patients depending on prognostic risk group (S1–S4)

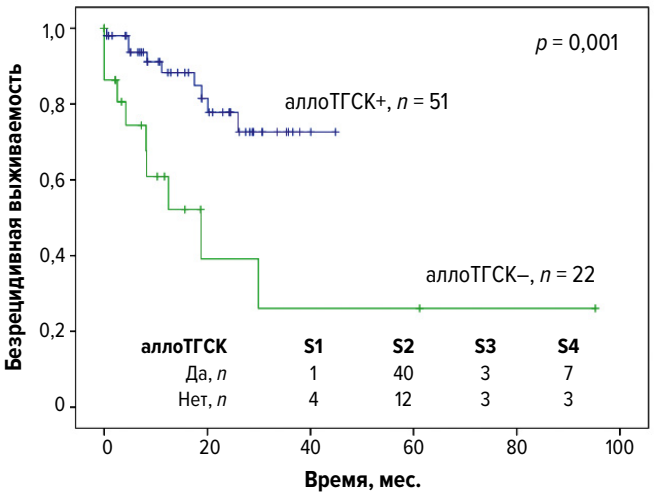

Рис. 5. Безрецидивная выживаемость пациентов с рецидивами ОЛЛ в зависимости от проведения аллоТГСК

S1–S4 — группы риска; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Fig. 5. Disease-free survival of relapsed ALL patients with and without allo-HSCT

S1–S4 — risk groups; аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке статуса ремиссии после проведенного блока F2 ответ М1 достигнут у 55 (75,3 %) пациентов, М2 — у 8 (11 %); у 10 (13,7 %) пациентов зафиксировано рефрактерное течение заболевания. При оценке МОБ-статуса уровень МОБ ≤ 10^{-3} диагностирован у 25 (45,5 %) больных, МОБ-положительный — у 30 (54,5 %).

Показатели 5-летней ОВ во всей когорте пациентов составили 54,6 % (рис. 2), а 5-летней БСВ — 48,7 % (рис. 3).

В структуре событий наиболее часто регистрировался повторный рецидив заболевания — 16 (21,3 %) случаев. Стоит отметить, что в исследуемой когорте не зафиксировано ни одного случая индукционной летальности, а также смерти в ремиссии от инфекционных осложнений. Среди других причин летальных исходов регистрировалось прогрессирование тяжелой формы реакции «трансплантат против хозяина», в т. ч. с поражением легких (n = 5; 6,7 %), и развитие инфекционного осложнения (n = 1; 1,3 %) в медицинском учреждении второго уровня по месту жительства на этапе сохраняющейся ремиссии ОЛЛ после аллоТГСК.

При оценке показателей 5-летней БСВ традиционно наилучшие результаты были получены в группах S1 и S2 — 100 (n = 5) и 52,2 % (n = 52) соответственно (рис. 4). Результаты лечения пациентов из неблагоприятных групп риска остаются неудовлетворительными: 40 % (n = 6) для группы риска S3 и 18,8 % (n = 10) для группы S4 (p = 0,06).

При оценке БРВ в группе S1 не зафиксировано ни одного рецидива. В группе риска S2 5-летняя БРВ составила 63,5 % (n = 52), а в группе S4 — 38,1 % (n = 10).

Результаты лечения пациентов, которые в качестве консолидации повторной ремиссии получили аллоТГСК, представлены на рис. 5. Показатели 5-летней БРВ в группе пациентов, которым в соответствии с критериями протокола была выполнена аллоТГСК, составили 72,5 ± 7,1 % (n = 51), тогда как без проведения аллоТГСК данный параметр равнялся лишь 25,7 ± 14,4 % (n = 22; p = 0,001). При экстрамедуллярном рецидиве (S1) аллоТГСК выполнена 1 пациенту с остаточной опухолью после этапа индукции, определяемой по данным МРТ с внутривенным болюсным контрастированием. АллоТГСК не проводилась больным из групп S1 и S2 (n = 16) при условии достижения после индукционного этапа полной МОБ-отрицательной ремиссии. В группах высокого риска (S3 и S4) выполнение аллоТГСК оказалось невозможным у 6 пациентов по причине отсутствия ремиссии и прогрессирования основного заболевания.

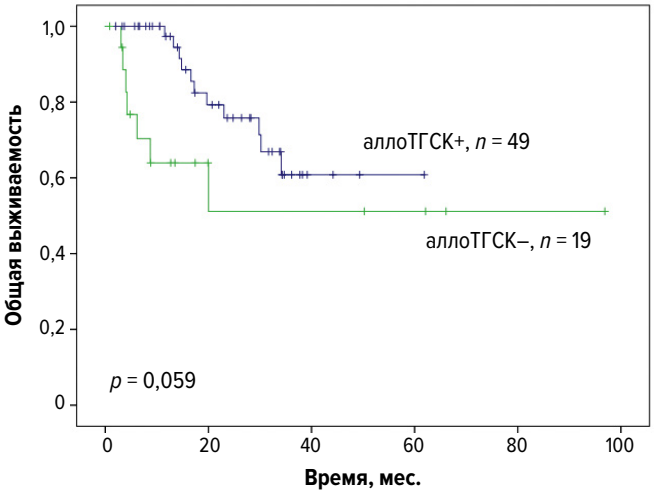

Рис. 6. Общая выживаемость пациентов с рецидивами В-линейного ОЛЛ в зависимости от проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК)

Fig. 6. Overall survival of relapsed B-lineage ALL patients with and without allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (аллоТГСК)

С учетом неудовлетворительных результатов лечения рецидивов Т-ОЛЛ (из 5 пациентов жив 1 из группы S2 после аллоТГСК) проведена отдельно оценка показателей ОВ и БРВ у пациентов с рецидивами В-линейного ОЛЛ после аллоТГСК (рис. 6). Оказа-

лось, что 5-летняя ОВ при условии выполнения аллоТГСК составила 60,8 % (n = 49), тогда как у больных (n = 19), получавших только противорецидивную химиотерапию, — 51,2 % (p = 0,059).

Дополнительно была проведена оценка показателей выживаемости пациентов с В-линейным ОЛЛ, получавших иммунотерапию блинатумомабом и/или инотузумабом озогамицином (n = 21). Показатели 5-летней БРВ пациентов, лечение которых включало блинатумомаб (n = 18), составили 83,6 %, тогда как при проведении только ПХТ — 54,9 % (p = 0,06). После аллоТГСК 2 пациента, получавших терапию инотузумабом озогамицином, остаются под наблюдением без признаков рецидива и прогрессирования; 1 больной, получавший комбинированную иммунотерапию, умер в ранний посттрансплантационный период от инфекционных осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные успехи в терапии впервые диагностированного ОЛЛ у детей позволяют достичь 10-летней ОВ у 91,8 % больных, тогда как результаты лечения рецидивов нуждаются в дальнейшем улучшении [17]. В российской популяции применение протокола ALL-REZ BFM 2002 при рецидивах ОЛЛ сопровождалось следующими показателями отдаленной выживаемости: 5-летняя ОВ 54,6 %, БСВ 48,7 %, но в наиболее прогностически неблагоприятной группе больных (S4) БСВ не превышала 18,8 %. Подобные результаты согласуются с общемировыми и подчеркивают необходимость совершенствования терапевтических подходов.

Включение блинатумомаба и инотузумаба озогамицина в протокол ALL-REZ BFM 2002 улучшило показатели БСВ до 83,6 % при рецидивах В-линейного ОЛЛ. Повышение БСВ на 30 % в случае применения блинатумомаба и инотузумаба озогамицина стало основанием для модификации существующего протокола. В результате был разработан новый протокол ALL-IC REL 2024, который позволяет использовать таргетные препараты, а также CAR Т-клеточную терапию и аллоТГСК при рецидивах ОЛЛ. Предварительные результаты применения нового протокола у 14 пациентов на базе НИИ ДОиГ продемонстрировали достижение повторной ремиссии в 85,7 % случаев [18]. Таким образом, детальный анализ эффективности существующих стандартных режимов химиотерапии позволил определить группы больных с рецидивами ОЛЛ, лечение которых требует модификации за счет включения таргетных препаратов и клеточных трансплантационных подходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск-адаптированный протокол ALL-REZ BFM 2002 в проведенном нами исследовании оказался достаточно эффективным, с приемлемым профилем переносимости у пациентов с первым рецидивом ОЛЛ, что позволило провести аллоТГСК при наличии показаний в оптимальные сроки. Результаты исследования подтверждают возможность применения иммунотерапии блинатумомабом и инотузумабом озогамицином, а также их комбинации с целью достичь МОБ-отрицательные ремиссии у пациентов с рецидивами В-линейного ОЛЛ, что говорит о потенциале интеграции иммунотерапии в современные схемы лечения. Тем не менее прогноз у больных с рецидивами Т-линейного ОЛЛ остается неудовлетворительным, что диктует необходимость дальнейшего изучения таргетных сигнальных путей и накопления данных по применению CAR Т-клеточной терапии.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.
Концепция и дизайн: Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев.
Сбор и обработка данных: Н.А. Батманова, М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев.
Предоставление материалов исследования: Н.А. Батманова, М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев.
Анализ и интерпретация данных: Н.А. Батманова, М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев.
Подготовка рукописи: Н.А. Батманова, М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.
Административная поддержка: К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Conception and design: N.A. Batmanova, T.T. Valiev.
Data collection and processing: N.A. Batmanova, M.A. Shervashidze, T.T. Valiev.
Research materials provision: N.A. Batmanova, M.A. Shervashidze, T.T. Valiev.
Data analysis and interpretation: N.A. Batmanova, M.A. Shervashidze, T.T. Valiev.
Manuscript writing: N.A. Batmanova, M.A. Shervashidze, T.T. Valiev.
Final approval of manuscript: all authors.
Administrative support: K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. Не требуется.

CONSENT FOR PUBLICATION. Not required.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

Н.А. Батманова — https://orcid.org/0000-0002-5728-2243

Т.Т. Валиев — https://orcid.org/0000-0002-1469-2365

М.А. Шервашидзе — https://orcid.org/0000-0002-8350-4153

К.И. Киргизов — https://orcid.org/0000-0002-2945-284X

С.Р. Варфоломеева — https://orcid.org/0000-0001-6131-1783

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bhatla T, Jones CL, Meyer JA, et al. The biology of relapsed acute lymphoblastic leukemia: opportunities for therapeutic interventions. J Pediatr Hematol Oncol. 2014;36(6):413–8. doi: 10.1097/MPH.0000000000000179.

2. Locatelli F, Moretta F, Rutella S. Management of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood with conventional and innovative approaches. Curr Opin Oncol. 2013;25(6):707–15. doi: 10.1097/CCO.0000000000000011.

3. Ribera JM. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager blinatumomab and the potential to improve leukemia-free survival in B-cell acute lymphoblastic leukemia. Expert Rev Hematol. 2017;10(12):1057–67. doi: 10.1080/17474086.2017.1396890.

4. Bhojwani D, Sposto R, Nirali NS, et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2019;33(4):884–92. doi: 10.1038/s41375-018-0265-z.

5. Eckert C, Henze G, Seeger K, et al. Use of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Based on Minimal Residual Disease Response Improves Outcomes for Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia in the Intermediate-Risk Group. J Clin Oncol. 2013;31(21):2736–42. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5680.

6. Reismüller B, Peters C, Dworzak MN, et al. Outcome of children and adolescents with a second or third relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): a population-based analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) study group. J Pediatr Hematol Oncol. 2013;35(5):e200–e204. doi: 10.1097/MPH.0B013E318290C3D6.

7. Yamanaka J, Bon V, Schrauder A, et al. Risk Factors, Treatment and Outcome of 2nd Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Results of the ALL-REZ BFM Registry. Blood. 2012;120(21):668. doi: 10.1182/blood.V120.21.668.668.

8. Hughes AD, Pölönen P, Teachey DT. Relapsed childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. Haematologica. 2025;110(9):1934–50. doi: 10.3324/haematol.2024.285643.

9. Eckert C, Parker C, Moorman AV, et al. Risk factors and outcomes in children with high-risk B-cell precursor and T-cell relapsed acute lymphoblastic leukaemia: combined analysis of ALLR3 and ALL-REZ BFM 2002 clinical trials. Eur J Cancer. 2021;151:175–89. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.034.

10. Eckert C, Groeneveld-Krentz S, Kirschner-Schwabe R, et al. Improving Stratification for Children With Late Bone Marrow B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Relapses With Refined Response Classification and Integration of Genetics. J Clin Oncol. 2019;37(36):3493–506. doi: 10.1200/JCO.19.01694.

11. Острый лимфобластный лейкоз у детей. Клинические рекомендации. Российское общество детских онкологов и гематологов, 2024. (электронный документ) Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/529_2. Ссылка активна на 15.06.2026. [Acute lymphoblastic leukemia in children. Clinical Guidelines. Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists, 2024. (Internet) Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/529_2. Accessed 15.06.2026. (In Russ)]

12. Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. J Clin Oncol. 2009;27(3):377–84. doi: 10.1200/JCO.2008.17.6065.

13. Батманова Н.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В. и др. Бортезомиб в программной терапии рецидивов и рефрактерных форм острого лимфобластного лейкоза у детей. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):381–9. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-381-389. [Batmanova N.A., Shervashidze M.A., Popa A.V., et al. Bortezomib Combination Therapy of Relapsed and Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Clinical oncohematology. 2017;10(3):381–9. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-381-389. (In Russ)]

14. Дьяконова Ю.Ю., Быданова О.И., Мякова Н.В. и др. Результаты противорецидивной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-MB-2014. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017;16(3):7–14. doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-3-7-14. [Dyakonova Y.Y., Bydanov O.I., Myakova N.V., et al. The results of pilot trial ALL-REZ-MB-2014 for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2017;16(3):7–14. doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-3-7-14. (In Russ)]

15. Дьяконова Ю.Ю., Мякова Н.В., Литвинов Д.В. и др. Первые результаты исследования терапии рецидивов высокой группы риска по пилотному протоколу ALL-REZ-2016. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019;18(1):12–21. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-12-21. [Dyakonova Yu.Yu., Myakova N.V., Litvinov D.V., et al. First results of pilot protocol ALl-REZ-2016 for children with high risk groups of relapsed acute lymphoblastic leukemia. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2019;18(1):12–21. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-12-21. (In Russ)]

16. ClinicalTrials.gov. ALL-REZ BFM 2002: Multi-Center Study for Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00114348?tab=researcher (accessed 15.06.2026).

17. 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. [Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., 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. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129. (In Russ)]

18. Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А. и др. Современные возможности лечения рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков с включением таргетных препаратов и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (предварительные данные). Гематология и трансфузиология. 2026;71(2 приложение):196. [Batmanova N.A., Valiev T.T., Shervashidze M.A., et al. Modern options for the treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents with the introduction of targeted drugs and hematopoietic stem cell transplantation (preliminary data). Gematologiya i transfuziologiya. 2026;71(2 Suppl):196. (In Russ)]