

Е.А. Столярова, О.В. Карась

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск,
Республика Беларусь

Результаты лечения рецидива острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL-REZ-BFM-2002 у детей в Республике Беларусь

Актуальность. Рецидив острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) является главной причиной неудачи в лечении впервые установленного ОЛЛ, возникая у 15–20% пациентов. Пятилетняя выживаемость детей с рецидивами ОЛЛ по-прежнему остается низкой — 35–40%.

Цель исследования: оценка результатов лечения пациентов с рецидивами ОЛЛ по протоколу ALL-REZ-BFM-2002.

Пациенты и методы. В исследование включено 84 пациента (53 мальчика и 31 девочка) с рецидивом ОЛЛ, которые получали лечение в период

с 2005 по 2014 г. Медиана возраста составила 10,3 года [0,8; 23,6]. В зависимости от иммунофенотипа, времени и локализации рецидива все пациенты были распределены в следующие терапевтические группы: S1 [поздние внекостномозговые (ВКМ) рецидивы], S2 [очень ранние и ранние ВКМ рецидивы; поздние В-ОЛЛ костномозговые (КМ) рецидивы; комбинированные ранние и поздние В-ОЛЛ], S3 (ранние КМ В-ОЛЛ рецидивы), S4 (очень ранние комбинированные и изолированные КМ рецидивы и все Т-ОЛЛ с вовлечением костного мозга независимо от времени возникновения рецидива). При оценке результатов лечения пациенты S3 и S4 групп были объединены в связи с одинаковым терапевтическим подходом. Часть пациентов после 2 индукционных курсов полихимиотерапии получила 3 консолидирующих блока (ветвь В), другая часть пациентов — протокол II-Ida (ветвь А).

Результаты. Пациенты распределились следующим образом: S1 — 2 (2,4%), S2 — 51 (60,7%), S3/S4 — 31 (36,9%). Общая 10-летняя выживаемость (ОВ) для всех пациентов составила $41 \pm 6\%$, бессобытийная выживаемость (БСВ) — $35 \pm 6\%$.

БСВ для S2-группы была значимо выше по сравнению с группой S3/S4, составив 41 ± 8 и $22 \pm 8\%$, соответственно ($p < 0,05$). БСВ для S2-группы, получавшей лечение по ветви А или В, значимо не различалась, составив 44 ± 14 и $38 \pm 9\%$ ($p > 0,05$), соответственно. БСВ для пациентов группы S3/S4, получавших лечение по ветви А, была значимо ниже по сравнению с получавшими лечение по ветви В, составив 11 ± 10 и $26 \pm 10\%$ ($p < 0,05$). Частота non-responder в группе S3/S4 была значимо выше по сравнению с S2, составив 25,8 и 7,8%, соответственно ($p < 0,05$). Проведение аллотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в группе S2 не привело к увеличению выживаемости, свободной от болезни (ВСБ; $p > 0,05$), а в группе S3/4 ВСБ была значимо выше у пациентов, получивших алло-ТГСК ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, показатели выживаемости сохраняются невысокими, хотя и совпадают с таковыми других исследовательских групп, использующих данный протокол лечения. Для улучшения результатов лечения требуется поиск новых терапевтических подходов.

А.М. Стрижевская, В.Н. Байкова

Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Гомоцистеин — потенциальный маркер фармакодинамической активности метотрексата

Цель исследования: изучить возможность использования гомоцистеина (Hcy) в качестве маркера токсичности и эффективности терапии высокими дозами метотрексата (ВД Мtx) у детей с остеосаркомой.

Пациенты и методы. В исследование включено 326 пациентов, возраст $13,4 \pm 4,1$ года, использовавших протокол лечения остеосаркомы ОС-2006, разработанный и утвержденный в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Концентрация гомоцистеина определялась методом спектрофотометрии на автоматическом анализаторе Vitros-5.1-FS с помощью стандартного набора реагентов; концентрация метотрексата — методом флуоресцентно-поляризационного иммуноанализа на анализаторе TdxFlx (Abbott, США).

Результаты. При ВД Мtx, согласно протоколу НИИ ДОГ ОС-2006, метотрексат вводят в виде 4-часовой инфузии. Концентрация Hcy быстро возрастает за первые 4 ч терапии ($5,4 \pm 1,0$ до $9,5 \pm 3,2$ мкмоль/л). После окончания инфузии Мtx концентрация Hcy продолжает возрастать, достигая к 24-му часу значения $15,6 \pm 5,5$ мкмоль/л.

На 24-й час начинается введение антидота Мtx — Лейковорина. После этого концентрация Hcy начинает снижаться, достигая к 96-му часу значений $4,7 \pm 1,2$ мкмоль/л, т.е. становится ниже концентрации до начала терапии на $\pm 1,5$ мкмоль/л. При последовательном измерении Hcy на разных курсах ВД Мtx было обнаружено, что с ростом номера курса наблюдаемые изменения концентрации становятся все менее выраженными: концентрация Hcy на каждый час терапевтического лекарственного мониторинга Мtx ниже, чем на предыдущий, каждый последующий курс ВД Мtx начинается с более низкого значения Hcy, чем предыдущий.

Заключение. Гомоцистеин метаболически взаимосвязан с Мtx: чем выше концентрация Мtx, тем большее количество Hcy выбрасывается в кровь. При замедленном выведении метотрексата Hcy накапливается в крови. Он может служить маркером фармакодинамического воздействия ВД Мtx. С каждым последующим курсом ВД Мtx выброс Hcy в сыворотку снижается. Это может быть следствием того, что реакция купируется за счет остаточного действия Лейковорина.