

Э.Г. Бойченко

Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

10-летние результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по модифицированному протоколу COALL-92 в Санкт-Петербурге

Контактная информация:

Бойченко Эльмира Госмановна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением онкологии/гематологии и интенсивной химиотерапии Детской городской больницы № 1

Адрес: 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14, тел.: (812) 735-49-81, e-mail: boychenko-elmira@yandex.ru

Статья поступила: 19.09.2010 г., принята к печати: 08.11.2010 г.

В статье представлены результаты лечения детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) по программе COALL-92 в Санкт-Петербурге за период с 1 января 1999 г. по 1 августа 2008 г. В исследование включено 272 первичных пациента с ОЛЛ в возрасте от 4 мес до 17 лет 4 мес. Диагноз ОЛЛ устанавливали согласно международным критериям. На основании прогностических факторов больные распределялись на группы высокого и низкого риска. Общая продолжительность лечения составила 2 года и предполагала проведение фазы интенсивной химиотерапии в течение 5,5–8 мес с последующим переводом на поддерживающую терапию. Анализ результатов лечения проведен по состоянию на 01.04.2010 г. Через 10 лет после внедрения протокола в общей группе пациентов достигнуты следующие показатели выживаемости: бессобытийная выживаемость (EFS) = $67,7 \pm 3,1\%$, безрецидивная выживаемость (RFS) = $74,1 \pm 3,3\%$, общая выживаемость (OS) = $75,6 \pm 3,0\%$.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, интенсивная химиотерапия, дети.

Внедрение в клиническую практику лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) программной химиотерапии прошло определенные этапы. В 1992 г. в результате сотрудничества с Университетской клиникой Гамбурга (Германия) был разработан протокол PECO-92, который являлся модификацией немецкой программы COALL-92 и был разработан в сотрудничестве с руководителем совместной исследовательской группы COALL профессором G. Janka-Schaub для Санкт-Петербурга. Введенные в протокол PECO-92 модификации были направлены на уменьшение токсичности химиотерапии и ее отдаленных эффектов, учитывали опыт ранее проведенных группой COALL исследований [1–3].

Проведенный анализ окончательных результатов лечения по протоколу PECO-92 [4] продемонстрировал значительное улучшение результатов лечения ОЛЛ у детей по сравнению с историческим контролем: благодаря применению протокола PECO-92 был достигнут уровень 10-летней выживаемости — 72%. Однако, полученные результаты терапии некоторых категорий больных (например, пациентов с Т-клеточным иммунологиче-

сичности химиотерапии и ее отдаленных эффектов, учитывали опыт ранее проведенных группой COALL исследований [1–3]. Проведенный анализ окончательных результатов лечения по протоколу PECO-92 [4] продемонстрировал значительное улучшение результатов лечения ОЛЛ у детей по сравнению с историческим контролем: благодаря применению протокола PECO-92 был достигнут уровень 10-летней выживаемости — 72%. Однако, полученные результаты терапии некоторых категорий больных (например, пациентов с Т-клеточным иммунологиче-

E.G. Boychenko

City Children's hospital № 1, Saint-Petersburg

The final analysis: 10-year treatment results of acute lymphoblastic leukemia in children of Saint-Petersburg on the protocol COALL-92–Saint-Petersburg

The article demonstrates the treatment results on the protocol the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) (COALL-92–Saint-Petersburg) after 10 years of follow-up. Between January, 1999 and August, 2008, a total of 272 children and adolescents 0–18 yr of age, from Saint-Petersburg and its area were eligible for the protocol. All the patients have met diagnostic criteria for ALL. Those with a mature B-cell phenotype and FAB-L3 morphology were excluded. The diagnosis was based on morphological evaluation of the peripheral blood and bone marrow smears, immunophenotyping and cytogenetic analysis. All patients were classified as being at lower (LR, 47%) or higher (HR, 53%) risk of relapse. The intensive phase of treatment lasted 5, 5 months in low risk group and 8 months in high risk group and consisted of 4 parts (induction, consolidation, CNS-treatment and reinduction). It was followed by maintenance treatment until 2 years from date of diagnosis. After an observation time of 11 years, the estimate for EFS of all 272 evaluable patients was $67,7 \pm 3,1\%$, the estimate of probability of RFS was $74,1 \pm 3,3\%$, and probability of overall survival was $75,6 \pm 3,0\%$.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, intensive chemotherapy, children.

ским вариантом и исходным гиперлейкоцитозом) оставались недостаточно высокими и нуждались в пересмотре программы лечения в сторону усиления интенсивности химиотерапии. Накопленный в течение 6 лет клинический опыт и практические выводы, полученные в результате анализа результатов терапии по протоколу PECO-92, сделали возможным с 01.01.1999 г. переход на протокол COALL-92—Санкт-Петербург.

Протокол COALL-92—Санкт-Петербург явился второй программой химиотерапии ОЛЛ, разработанной на основе протокола COALL-92, и был более приближен к оригинальному протоколу в отношении интенсивности химиотерапии. В статье проанализированы результаты лечения ОЛЛ по протоколу COALL-92—Санкт-Петербург.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены первичные больные с ОЛЛ в возрасте до 17 лет включительно (289 человек), получившие лечение в двух отделениях онкологии-гематологии детского возраста Санкт-Петербурга (отделение химиотерапии лейкозов Детской городской больницы № 1 и отделение детской онкологии и гематологии Городской больницы № 31) с 01.01.1999 г. по 01.08.2008 г. К категории первичных были отнесены пациенты, которые не получали химиотерапию до начала специфического лечения, либо лечились преднизолоном не более 7 дней, поскольку такая терапия могла быть приравнена к циторедуктивной профазе. Диагноз ОЛЛ в этом случае подтвержден данными цитохимии и иммунологии.

Критерии включения. Пациенты включались в исследование при соответствии следующим условиям:

- возраст на момент постановки диагноза от 0 до 17 лет включительно;
- начало индукционной терапии в период проведения исследования;
- диагноз ОЛЛ установлен на основании клинических данных, анализов периферической крови, результатов морфологического, цитохимического и иммунологического исследований клеток костного мозга;
- наличие информированного согласия родителей (опекунов) пациента на лечение.

Критериями исключения являлись:

- ОЛЛ — вторая злокачественная опухоль;
- В-ОЛЛ (пациенты с морфологическим вариантом FAB L3 и иммунофенотипом зрелых В клеток);
- тяжелое сопутствующее заболевание, не позволяющее проводить химиотерапию по протоколу (болезнь Дауна, многочисленные пороки развития, порок сердца, болезни обмена веществ и др.);
- отклонения от протокола, не обусловленные побочными действиями лечения и/или осложнениями течения заболевания;
- смерть до начала терапии по протоколу;
- отказ родителей от терапии по протоколу;
- отсутствие ремиссии на 56-й день от начала терапии индукции (non-responder).

Не все первичные пациенты были включены в анализ, поскольку некоторые не соответствовали критериям включения. В табл. 1 представлены результаты анализа соответствия первичных пациентов вышеперечисленным требованиям. На основании проведенного анализа в исследование включено 272 первичных пациента с ОЛЛ.

Описание программы терапии острого лимфобластного лейкоза у детей COALL-92—Санкт-Петербург. Использование протокола началось с 01.01.1999 г. В нем были сохранены 3 основных отличия от оригинального немецкого протокола COALL-92:

Таблица 1. Первичные пациенты

Группы пациентов	Протокол COALL
Общее количество первичных пациентов с ОЛЛ (study patients)	289
Исключены из анализа:	
Несоответствие критериям вхождения	2
Смерть до начала терапии по протоколу	1
Тяжелые сопутствующие заболевания	4
Неполная инициальная диагностика	—
Отказ родителей от лечения	2
Изменения в терапии индукции	4
Неоправданный перевод в группу высокого риска (HR)	—
В-ОЛЛ	1
Серьезные отклонения от протокола	1
Перевод в другие клиники, не входящие в исследование	2
Общее количество пациентов, включенных в исследование	272

Примечание. ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; В-ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз с иммунофенотипом зрелых В-клеток.

- замена преднизолона на дексаметазон в фазе индукции ремиссии;
- уменьшение дозы L-аспарагиназы с 45 000 Ед/м² до 25 000 Ед/м²;
- уменьшение разовой дозы Цитозара на этапе консолидации с 3 г/м² до 2 г/м².

Распределение больных на группы риска проводилось с учетом критериев неблагоприятного прогноза, отражавших инициальные характеристики пациентов.

К факторам высокого риска, каждый из которых имел самостоятельное значение, относились следующие:

- исходный уровень лейкоцитов $\geq 25 \times 10^9/\text{л}$;
- инициальное вовлечение средостения и/или ЦНС;
- pre-pre-B и Т-клеточный иммунологический вариант;
- возраст пациента от 10 лет и старше;
- выявление филадельфийской хромосомы;
- отсутствие костномозговой ремиссии на 28-й день от начала терапии индукции.

На основании исходных факторов риска 129 (47%) пациентов были отнесены к группе низкого риска (LR) и 143 (53%) — к группе высокого риска (HR). Принадлежность к той или иной группе риска определяла интенсивность проводимой химиотерапии.

В терапевтический план протокола COALL-92—Санкт-Петербург, по сравнению с PECO-92, добавлены следующие терапевтические элементы:

- для пациентов группы низкого риска усилена терапия реиндукции путем добавления циклофосфида в дозе 900 мг/м² с четырьмя последующими введениями Цитозара (цитарабин) в дозе 90 мг/м² на фоне недельного приема 6-меркаптопурина (6-МП) по 100 мг/м²; кроме того, на этапе поддерживающей терапии усилена профилактика поражения ЦНС за счет дополнительных люмбальных пункций;

- терапия детей группы высокого риска на этапе консолидации усилена дополнительным четвертым блоком с введением метотрексата в дозе 1 г/м², Вумона (тенипозид) — по 65 мг/м² и цитарабина — по 300 мг/м² на фоне недельного приема 6-меркаптопурина по 100 мг/м²; ежедневным приемом 6-МП (100 мг/м²) в течение недели были усилены второе и третье введения высокодозного метотрексата. Этап реиндукции был удлинен за счет 2 добавочных введений винкристина и адриабластина с L-аспарагиназой и дополнительного блока с циклофосфамидом и цитарабином.

Была изменена стратегия ЦНС-направленной терапии: все дети на протяжении фазы интенсивной химиотерапии с целью профилактики нейролейкемии получили по 12 интратекальных введений метотрексата. Редуцированы показания к проведению профилактического краниального облучения, а также его доза: облучение черепа в СОД = 12 Гр проводилось только детям с исходным гиперлейкоцитозом (более 100×10⁹/л) и Т-клеточным иммунофенотипом (при любом исходном уровне лейкоцитов).

Пациенты обеих групп риска, не подвергшиеся краниальному облучению, на этапе поддерживающей терапии получили по 6 люмбальных пункций (через 3, 6 и 9 мес от начала поддерживающей терапии, по 2 люмбальных пункции с промежутком 2 недели) с интратекальным введением метотрексата.

Общая продолжительность лечения в обеих группах риска составляла 2 года и предполагала проведение фазы интенсивной химиотерапии в течение 5,5–8 мес с последующим переводом на поддерживающую терапию. На 28-й день от начала терапии производилась контрольная пункция костного мозга, на основании которой регистрировалось достижение костномозговой ремиссии.

Для пациентов группы низкого риска терапия была следующей:

1 этап — **индукция** — предполагал 4 еженедельных введения винкристина (1,5 мг/м²) и даунорубина (36 мг/м²) на фоне ежедневного приема дексаметазона (6 мг/м² в день) в течение 28 дней.

2 этап — **консолидация** — состоял из 4 блоков: два блока включали метотрексат в дозе 1 г/м² со стандартной антидотной защитой (два введения лейковорина из расчета 15 мг/м²) и введение L-аспарагиназы (25000 ЕД/м²) на фоне недельного приема 6-меркаптопурина (100 мг/м²); один блок состоял из введения метотрексата в дозе 1 г/м², тенипозид (165 мг/м²) и цитарабина (300 мг/м²) на фоне недельного приема 6-меркаптопурина (100 мг/м²); четвертый блок включал 4 введения цитарабина в суммарной дозе 8 г/м² за 48 ч и L-аспарагиназу (25000 ЕД/м²).

3 этап — **профилактика нейролейкемии** — состоял из 4 еженедельных интратекальных (под оболочку спинного мозга) введений метотрексата на фоне ежедневного приема 6-меркаптопурина, доза которого варьировалась в зависимости от уровня лейкоцитов в крови.

4 этап — **реиндукция** — 2 еженедельных введения винкристина (1,5 мг/м²) и адриабластина (30 мг/м²) на фоне ежедневного приема дексаметазона (10 мг/м² в день) в течение 2 нед и однократное введение L-аспарагиназы (25000 ЕД/м²); циклофосфамид в дозе 900 мг/м² с четырьмя последующими введениями цитозара в дозе 90 мг/м² на фоне недельного приема 6-меркаптопурина (100 мг/м²).

Терапия детей группы высокого риска, дополнительно к описанному для низкого риска, предполагала проведение недельной циторедуктивной профазы преднизолоном в дозе 60 мг/м² в день, усиление консолидации двумя

дополнительными введениями циклофосфамида (1 г/м²), четвертым блоком с введением метотрексата (1 г/м²), Вумона (165 мг/м²) и цитарабина (300 мг/м²) на фоне недельного приема 6-меркаптопурина (100 мг/м²). На этапе профилактики нейролейкемии детям с исходным гиперлейкоцитозом (более 100×10⁹/л) и Т-клеточным иммунофенотипом (при любом исходном уровне лейкоцитов в крови) проводилось краниальное облучение в СОД = 12 Гр; у остальных пациентов этап профилактики поражения ЦНС соответствовал таковому в группе низкого риска. Этап реиндукции был удлинен за счет еще 2 введений винкристина и адриабластина с L-аспарагиназой и дополнительного блока с циклофосфамидом и цитозаром.

Поддерживающая терапия в обеих группах состояла из ежедневного приема 6-МП в стартовой дозе 60 мг/м² и еженедельного приема метотрексата в дозе 25 мг/м² с обязательной коррекцией дозы в зависимости от уровня лейкоцитов в крови. Дети, не подвергшиеся краниальному облучению, с целью профилактики нейролейкемии получили по 6 люмбальных пункций (через 3, 6 и 9 мес от начала поддерживающей терапии, по 2 люмбальных пункции с промежутком 2 нед) с интратекальным введением метотрексата.

Диагностика. Диагноз острого лимфобластного лейкоза устанавливали на основании международных критериев с оценкой клинических данных, анализов периферической крови, результатов исследования костного мозга при наличии более 25% бластов, имеющих лимфоидную природу. Для верификации биологического варианта лейкозии использовали морфологическое, цитохимическое, иммунологическое, цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследования мононуклеаров костного мозга.

В ходе иммунофенотипирования устанавливалась линейная принадлежность лейкоэмических бластов. ОЛЛ из клеток-предшественников В-клеточного ряда диагностирован, если более 20% бластных клеток были положительны по TdT, CD19 и HLA-DR (pro-B ОЛЛ), либо по TdT, CD10, CD19 и HLA-DR (common ОЛЛ), либо по TdT, CD10, CD19, HLA-DR и цитоплазматическому IgM (pre-B ОЛЛ). Т-клеточный ОЛЛ диагностировался, если регистрировалось более 20% бластных клеток, положительных по TdT, CD2, цитоплазматическому CD3 (CyCD3) и/или CD7. Острый недифференцированный лейкоз диагностирован, когда все маркеры, характерные для pro-B, common, pre-B, и Т-клеточных вариантов ОЛЛ, а также все миеломаркеры были отрицательными. Пациенты с острым недифференцированным лейкозом со зрелой В-клеточной лейкоемией в исследование не включались. Поражение центральной нервной системы диагностировалось при цитозе цереброспинальной жидкости более 5 ядросодержащих клеток в 1 мкл и наличии при этом лейкоэмических бластных клеток, либо при выявлении лейкоэмической инфильтрации головного мозга.

Костномозговая ремиссия считалась достигнутой при наличии в костномозговом пунктате менее 5% бластных клеток, при полиморфной цитологической картине костного мозга, нормальном анализе крови и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкоемии.

Ранняя смерть (early death) или смерть в индукции определялась как летальный исход в течение преднизолоновой профазы и терапии индукции, до начала консолидации.

Смертью во время ремиссии считали смерть, наступившую по разным причинам после достижения костномозговой ремиссии.

Рефрактерными к терапии (non-responders) считались пациенты, не достигшие ремиссии на 56-й день (после 2 блоков интенсивной химиотерапии для высокого риска);

пациенты, не достигшие ремиссии по окончании этапа индукции (28-й день), относились к категории «поздно ответивших» (late-responders).

Изолированный костномозговой рецидив регистрировался в случае появления 20% и более бластов в костном мозге после ранее достигнутой ремиссии без признаков экстрамедуллярной лейкемической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкемической инфильтрацией **комбинированный костномозговой рецидив** диагностировался при наличии более 5% лимфобластов в костном мозге.

Изолированный экстрамедуллярный рецидив диагностировался при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкемии и отсутствии лейкемической инфильтрации (менее 5% лимфобластов) в костном мозге. Рецидив в ЦНС диагностировался в случае, по крайней мере, пяти лейкоцитов в 1 мкл ликвора и наличии лимфобластов. Тесткулярный рецидив устанавливался клинически, однако в случае одностороннего поражения проводилась биопсия контралатерального яичка.

Вторая опухоль — развитие второго онкологического заболевания после окончания или на фоне химиотерапии по поводу ОЛЛ.

Пациент считался **выбывшим из-под наблюдения** (lost-to-follow-up — LFU) при отсутствии информации о нем более 1 года.

Статистический анализ. Для сравнения кривых выживаемости использовался непараметрический Log-rank критерий. При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовался критерий χ^2 . Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Access, Paradox, GraphPad Prism 3.0, STATISTICA 6.0. Оценивался уровень достоверности p , различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика пациентов. За исследуемый период протокольную терапию на базе отделения химиотерапии лейкозов Детской городской больницы № 1 и в отделении детской онкологии и гематологии Городской больницы № 31 получили 272 пациента в возрасте до 17 лет включительно.

Инициальные клинические характеристики пациентов детально представлены в табл. 2.

Возраст пациентов колебался от 4 мес до 17 лет 7 мес ($m = 4$ года 9 мес), в исследуемой группе преобладали мальчики (148 пациентов, 54%). У большинства пациентов (65%) исходный уровень лейкоцитов не превышал $25,0 \times 10^9/\text{л}$, гиперлейкоцитоз имел место у 31 больного (11,5%). Уровень первичного вовлечения ЦНС составил 4% (11 пациентов), средостения — 10% (27 пациентов). Большинству пациентов было проведено иммунологическое (98%) и цитогенетическое (91%) исследования моноклеаров костного мозга. В общей группе преобладали пациенты с В-линейным иммунофенотипом (82%), при этом дети с Common-иммунофенотипом составили 62% (168 пациентов). Группа с Т-клеточной дифференцировкой бластного клона включала 42 ребенка (15%). Анализ кариотипа выявил преобладание нормодиплоидии (110 пациентов, 40%), гипердиплоидия выявлена у 76 больных (28%), псевдодиплоидия — у 54 (20%), гиподиплоидия — у 8 пациентов (3%). Среди значимых структурных хромосомных нарушений филадельфийская хромосома выявлена у 2 больных (0,7%), $t(4; 11)$ — у 5 (1,8%), $t(12; 21)$ — у 41 пациента (15%), что соответствует литературным данным.

Результаты лечения. Результаты терапии ОЛЛ оценивались по уровню достижения полной ремиссии (CR), коли-

Таблица 2. Инициальные клинические характеристики пациентов (01.01.1999-01.08.2008 гг.)

Группы пациентов	абс.	%
Общее количество протокольных больных	272	100
Возраст: М (медиана)	от 4 мес до 17 лет 7 мес 4 года 9 мес	
Мальчики	148	54%
Исходный уровень лейкоцитов $\times 10^9/\text{л}$:		
менее 25	177	65%
25–50	34	12,5%
50–100	30	11%
более 100	31	11,5%
Первичное вовлечение ЦНС	11	4%
Первичное вовлечение средостения	27	10%

Примечание. ЦНС — центральная нервная система.

честву рецидивов, летальных исходов в полной ремиссии и числу детей, находящихся в полной продолжительной ремиссии (CCR), а также по кривым бессобытийной выживаемости (EFS), построенными по методу Каплана–Мейера. Сравнительный анализ кривых выживаемости проводился с использованием непараметрического Log-rank критерия. Результаты лечения представлены в табл. 3. Костномозговая ремиссия через 4 нед от начала терапии индукции была достигнута у 263 детей. Еще у 3 пациентов достижение ремиссии было констатировано на более поздних сроках (late-responders). Таким образом, костномозговой ремиссии в пределах 56 дней от начала терапии достигли 266 пациентов (97,8%). Погибли на этапе индукции (early death) 6 детей (2,2%), все эти пациенты на основании инициальных данных были отнесены к группе высокого риска. Таким образом, в пересчете на пациентов данной группы показатель ранней летальности составил 4,2%. Еще 18 (6,6%) пациентов погибли после достижения ремиссии на разных этапах протокольной терапии. Смерть в ремиссии зарегистрирована у 6 пациентов группы низкого риска (4,7%) и у 12 детей группы высокого риска (8,4%), что свидетельствовало о высоком уровне постремиссионной летальности в обеих группах риска.

У 48 достигших ремиссии больных в последующем развились рецидивы разной локализации (17,6%). На момент проведения анализа (01.04.2010 г.) в полной продолжительной I ремиссии находился 191 больной (70,2%).

Анализ летальных исходов показал, что основными причинами ранней смерти послужили геморрагические осложнения на фоне интенсивного клеточного распада и глубокой тромбоцитопении, инфекционные осложнения, а также первичная резистентность к проводимой химиотерапии с неуклонным прогрессированием основного заболевания. После достижения ремиссии основной причиной смертельных исходов были инфекционные осложнения бактериально-грибковой этиологии, обусловленные *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, грибами рода *Candida* и рода *Aspergillus*. Развитию генерализованной инфекции способствовали глубокая постцитостатическая гипоплазия кроветворения и нарушение целостности биологических барьеров. Анализ осложнений химиотерапии показал,

Таблица 3. Результаты лечения по протоколу COALL-92—Санкт-Петербург

Группы пациентов	Общая группа		Низкий риск		Высокий риск	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
«Протокольные» пациенты	272	100	129	47	143	53
Смерть в индукции	6	2,2	0	—	6	4,2
Ремиссия на 28-й день	263	96,7	129	100	134	93,7
Поздний ответ на терапию индукции (late-responder)	3	1,1	0	—	3	2,4
Полная ремиссия после 56 дней от начала терапии	266	97,8	129	100	137	95,8
Смерть в ремиссии	18	6,6	6	4,7	12	8,4
Рецидивы	53	19,5	21	16,3	32	22,4
Вторичные злокачественные опухоли	4	1,5	0	—	4	2,8
Выбывшие из-под наблюдения (lost-to-follow-up)	5	1,8	3	2,3	2	1,4
Полная продолжительная I ремиссия	186	68,4	99	76,7	87	60,8
11-летняя бессобытийная выживаемость (%)	67,7 ± 3,1%	—	73,9 ± 4,6 %	—	58,9 ± 4,5%	—
11-летняя безрецидивная выживаемость (%)	74,1 ± 3,3%	—	77,7 ± 4,6%	—	71,5 ± 4,4%	—
11-летняя общая выживаемость (%)	75,6 ± 3,0%	—	88,5 ± 3,2%	—	63,6 ± 4,8%	—

что в обеих группах риска тяжелые осложнения чаще развивались при проведении терапевтических блоков, в состав которых входил метотрексат в высокой дозе. Цитопении, индуцированные высокодозным метотрексатом, возникали непосредственно после введения препарата и совпадали по времени с развитием признаков мукозита, токсико-аллергического дерматита и другими токсическими осложнениями, что приводило к несостоятельности физиологических защитных барьеров и развитию в условиях агранулоцитоза тяжелых инфекционных процессов.

При анализе рецидивов прослежены достоверные различия по частоте, времени возникновения и локализации рецидивов в группах пациентов высокого и низкого риска. Рецидивы чаще отмечались в группе высокого риска: развитие рецидивов разной локализации отмечено у 31 (21,7%) больного группы высокого риска и 17 (13,2%) больных группы низкого риска. При анализе рецидивов по срокам возникновения в группе высокого риска отмечено достоверное преобладание рецидивов, развившихся на ранних сроках (очень ранние рецидивы — у 16 (52%), ранние рецидивы — у 5 (16%), поздние рецидивы — у 10 (32%) пациентов. В группе низкого риска имела место отчетливая тенденция к более позднему развитию рецидивов: очень ранние — у 1 (5,9%), ранние — у 6 (35,3%) и поздние — у 10 (58,8%) пациентов.

По локализации в обеих группах преобладали изолированные костномозговые рецидивы (71% — в группе LR и 74% — в группе HR). В группе низкого риска вторым по частоте явилось вовлечение яичек, которое в сумме изолированного и комбинированного поражения составило 24%. При этом изолированных тестикулярных рецидивов в группе высокого риска не было, а единичное комбинированное вовлечение составило в структуре рецидивов менее 4% случаев.

Изолированное и комбинированное поражение ЦНС наблюдалось в обеих группах риска практически с одинаковой частотой. Характеристика рецидивов по локализации представлена в табл. 4.

На основании проведенного на 01.04.2010 г. статистического анализа по методу Каплана–Мейера построены кривые выживаемости (рис. 1–6).

Анализ бессобытийной выживаемости (Event-Free Survival, EFS) учитывал следующие события: отсутствие ответа на начальную терапию, рецидив, смерть на этапе терапии индукции (ранняя смерть) или смерть в полной ремиссии, вторичная злокачественная опухоль и выход из-под наблюдения. Ранняя смерть и отсутствие ответа на терапию индукции считались событиями на момент времени 0.

В общей группе пациентов **11-летняя бессобытийная выживаемость** составила 67,7 ± 3,1% (см. рис. 1); для группы LR — 73,9 ± 4,6%, для группы HR — 58,9 ± 4,5% (см. рис. 2).

Анализ безрецидивной выживаемости учитывал только тех пациентов, которые достигли этапа интенсивной химиотерапии (пациенты, погибшие на этапе терапии индукции, были исключены из анализа). Больные, умершие в полной ремиссии, выбывали из дальнейшего анализа на дату смерти.

В общей группе **11-летняя безрецидивная выживаемость (RFS)** составила 74,1 ± 3,3%, (см. рис. 3); для группы LR 11-летняя RFS = 77,7 ± 4,6%, для группы HR 11-летняя RFS = 71,5 ± 4,4% (см. рис. 4).

Анализ общей выживаемости (Overall Survival, OS) в качестве события учитывал только смерть в результате всех возможных причин.

В общей группе **11-летняя общая выживаемость (OS)** составила 75,6 ± 3,0% (см. рис. 5); для группы LR — 88,5 ± 3,2%, для группы HR — 63,6 ± 4,8% (см. рис. 6).

Таким образом, в период с 01.01.1999 г. по 01.08.2008 г. в соответствии с протоколом COALL-92—Санкт-Петербург было пролечено 272 пациента с первичным ОЛЛ в возрасте до 18 лет. Представленные данные характеризуют результаты, достигнутые за 10 лет использования данного протокола в практике специализированных детских онкогематологических отделений ЛПУ Санкт-Петербурга.

Основная терапевтическая концепция протокола предполагала проведение короткой, но жесткой фазы интенсивной химиотерапии в течение 5,5–8 мес. На протяжении фазы интенсивной химиотерапии проводилась многократная ротация определенных комбинаций цитостатиков. С целью повышения системного антилейкемического эффекта, а также достижения ЦНС-направленного

Таблица 4. Локализация рецидивов

Локализация	Количество рецидивов	
	Группа низкого риска (абсолютное количество = 21)	Группа высокого риска (абсолютное количество = 32)
Изолированные рецидивы:	n = 14	n = 24
Костный мозг	11 (52%)	21 (65%)
ЦНС	1 (5%)	2 (6%)
Яички	2 (10%)	–
Другие	–	1 (3%)
Комбинированные рецидивы:	n = 7	n = 8
КМ + ЦНС	3 (14%)	4 (13%)
КМ + яички	4 (19%)	1 (3,25%)
КМ + средостение	–	1 (3,25%)
КМ + слюнная железа	–	1 (3,25%)
КМ + кожа	–	1 (3,25%)

Примечание. КМ — костный мозг; ЦНС — центральная нервная система.

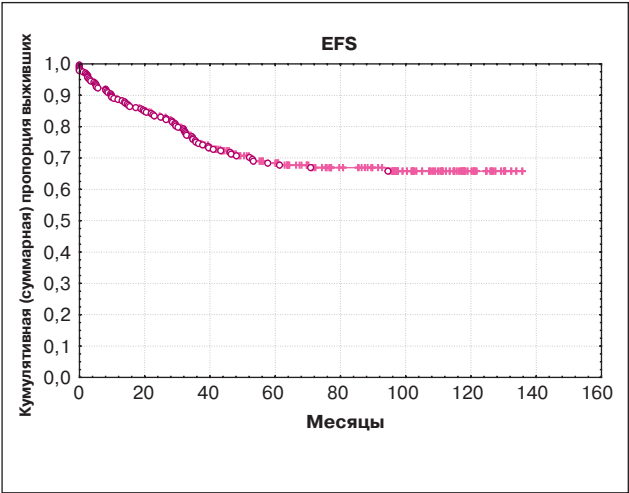
действия были использованы высокие (для цитарабина, 6-меркаптопурина, L-аспарагиназы) и промежуточно-высокие (для метотрексата) дозы в виде коротких прерывистых курсов. В последующем дети переводились на поддерживающую терапию до исполнения 2 лет от начала лечения.

Проведенный анализ результатов лечения острого лимфобластного лейкоза у детей показал, что протокол COALL-92–Санкт-Петербург является эффективной программой интенсивной химиотерапии ОЛЛ в педиатрии. Протокол позволяет существенно улучшить результаты лечения ОЛЛ у детей как по сравнению с историческими показателями, так и в сравнении с результатами, достигнутыми на протоколе РЕСО-92 предыдущей модифицированной версии немецкого протокола COALL-92. Усиление интенсивности химиотерапии на этапе консолидации — реин-

дукции в протоколе COALL-92–Санкт-Петербург — позволило значительно сократить уровень рецидивов ОЛЛ у пациентов обеих групп риска, в том числе кумулятивный риск возникновения рецидивов с вовлечением ЦНС и тестикул. Значимой проблемой, несмотря на совершенствование сопроводительного лечения, остался уровень постремиссионной летальности, обусловленный высокой токсичностью этапа интенсивной химиотерапии. Основные токсические осложнения были опосредованы эпителиотропностью и миелодепрессивным эффектом высокодозного метотрексата, что приводило к нарушению целостности биологических барьеров и реализации системной инфекции на фоне агранулоцитоза.

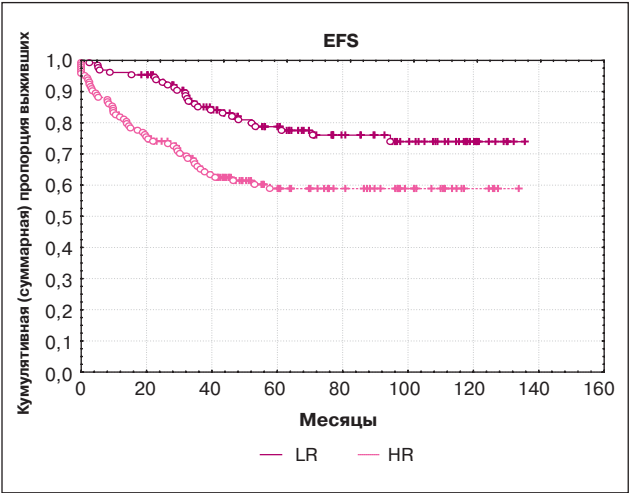
С августа 2008 г. петербургские детские клиники гематологии/онкологии присоединились к совместному (общероссийскому и германскому) мультицентровому исследо-

Рис. 1. Результаты 01.04.10: Бессобытийная выживаемость (EFS)



Примечание. EFS — бессобытийная выживаемость.

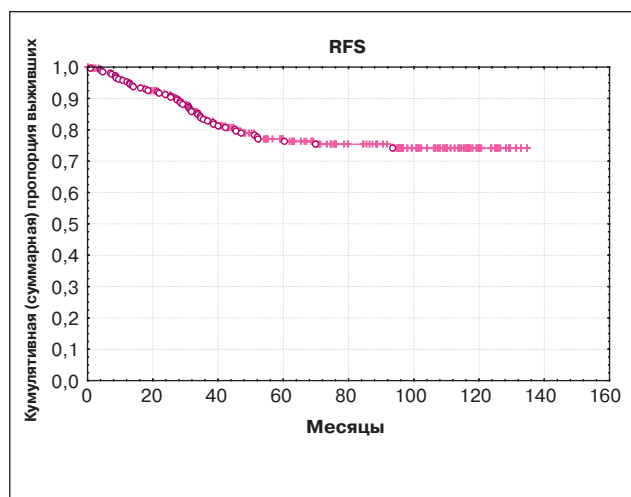
Рис. 2. Анализ бессобытийной выживаемости по группам риска



Примечание. EFS — бессобытийная выживаемость.

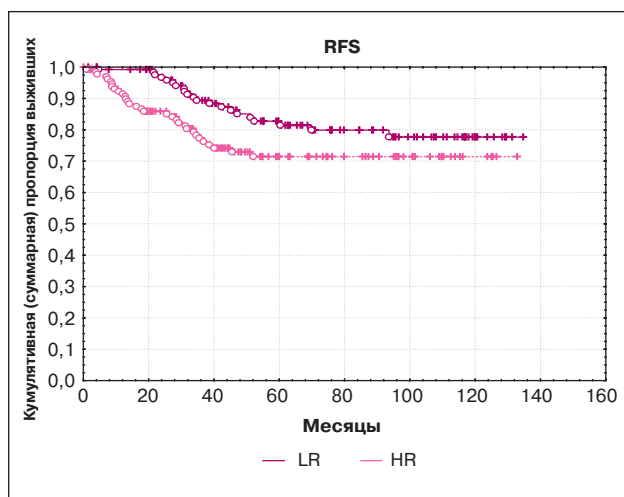
- 11-yr. EFS в общей группе: $67,7 \pm 3,1\%$
- 11-yr. EFS в группе LR: $73,9 \pm 4,6\%$
- 11-yr. EFS в группе HR: $58,9 \pm 4,5\%$

Рис. 3. Анализ безрецидивной выживаемости



Примечание. RFS — безрецидивная выживаемость.

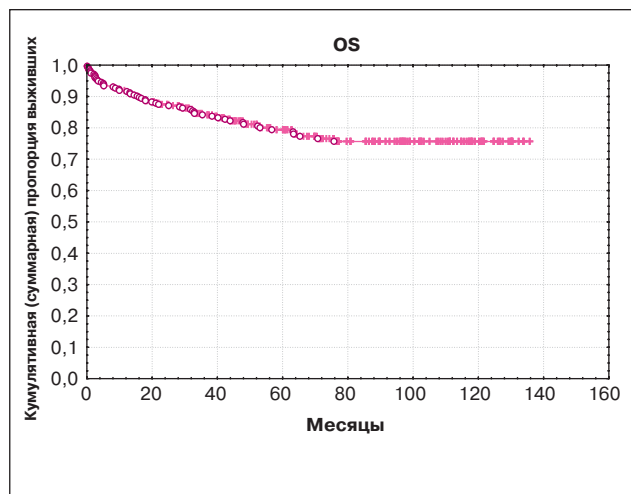
Рис. 4. Безрецидивная выживаемость по группам



Примечание. RFS — безрецидивная выживаемость.

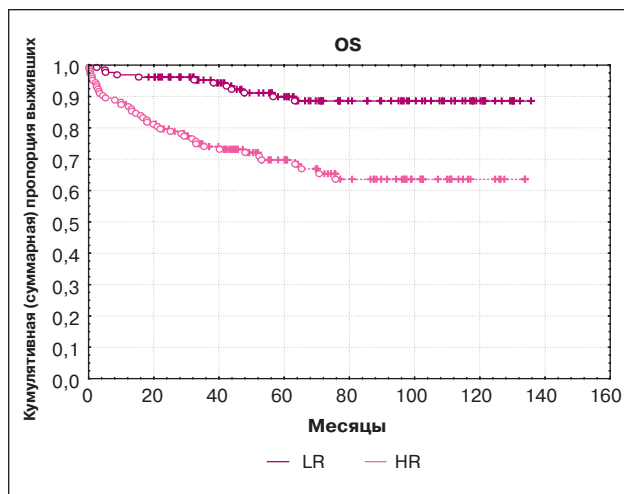
- 11-yr. RFS в общей группе: $74,1 \pm 3,3\%$
- 11-yr. RFS в группе LR: $77,7 \pm 4,6\%$
- 11-yr. RFS в группе HR: $71,5 \pm 4,4\%$

Рис. 5. Анализ общей выживаемости



Примечание. OS — общая выживаемость.

Рис. 6. Общая выживаемость по группам риска



Примечание. OS — общая выживаемость.

- 11-yr. Overall survival в общей группе: $75,6 \pm 3,0\%$
- 11-yr. Overall survival в группе LR: $88,5 \pm 3,2\%$
- 11-yr. Overall survival в группе HR: $63,6 \pm 4,8\%$

ванию по лечению ОЛЛ у детей — Москва–Берлин-2008. Но мы собираемся и далее продолжать наблюдение за группой пациентов, получивших лечение по протоколу COALL-92–Санкт-Петербург для того, чтобы иметь воз-

можность сравнить эффективность лечения для больных разных групп риска на разных протоколах, а также отслеживать отдаленные эффекты проведенной программной химиотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Janka-Schaub G., Harms D., Goebel U. et al. Winkler for the Coall Study Group: «Randomized comparison of rational chemotherapy in high-risk acute lymphoblastic leukaemia of childhood — follow up after 9 years // Eur. J. Pediatr. — 1996; 155: 640–648.
2. Бойченко Э.Г. Программная полихимиотерапия острого лимфобластного лейкоза у детей (Протокол PECO-92): Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 и 14.00.29 — СПб., 2003. — 23 с.

3. Harms D.O., Janka-Schaub G.E. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92 // Leukemia. — 2000; 14 (12): 2234–9.
4. Jurgens H., Janka G., Ibrahim M. et al. Prognostic Significance of Exposure to Intermediate-Dose Methotrexate in Children with Standard Risk ALL: The COALL 82/85 Experience // Haematology and Blood Transfusion. — Vol. 34 Acute Leukemias — Pharmacokinetics.