

Э.Г. Бойченко¹, М.Б. Ивановская¹, И.А. Гарбузова¹, М.А. Шульгина¹, М.С. Лившиц¹, Т.Н. Кулакова¹, Т.А. Макарова¹, М.Б. Белогурова², Г.Г. Радулеску², Т.Д. Викторovich², Э.Д. Чавпецова², М.М. Соколова², Ю.С. Огородникова², Г.И. Улейская²

¹ Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

² Городская больница № 31, Санкт-Петербург

Анализ результатов лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по модифицированному протоколу COALL-92 в Санкт-Петербурге

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ (ОЛЛ) ПО ПРОГРАММЕ COALL-92 В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ ЗА ПЕРИОД С 01.01.1999 ПО 01.01.2005 ГГ. В ИССЛЕДОВАНИЕ ВКЛЮЧЕНО 160 ПЕРВИЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОЛЛ В ВОЗРАСТЕ ОТ 4 МЕС ДО 17 ЛЕТ 4 МЕС. ДИАГНОЗ ОЛЛ УСТАНОВЛИВАЛИ НА ОСНОВАНИИ МЕЖДУНАРОДНЫХ КРИТЕРИЕВ. ОБЩАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ В ОБЕИХ ГРУППАХ РИСКА СОСТАВЛЯЛА 2 ГОДА И ПРЕДПОЛАГАЛА ПРОВЕДЕНИЕ ФАЗЫ ИНТЕНСИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ТЕЧЕНИЕ 5,5–8 МЕСЯЦЕВ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ПЕРЕВОДОМ НА ПОДДЕРЖИВАЮЩУЮ ТЕРАПИЮ. ЧЕРЕЗ 6 ЛЕТ ПОСЛЕ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА В ОБЩЕЙ ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГНУТЫ СЛЕДУЮЩИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ: 6-ЛЕТНЯЯ БЕССОБЫТИЙНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ (EFS) $63 \pm 4,6\%$, 6-ЛЕТНЯЯ БЕЗРЕЦИДИВНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ (RFS) $69 \pm 4,7\%$, 6-ЛЕТНЯЯ ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ (OS) $79 \pm 3,7\%$.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ, ДЕТИ, ИНТЕНСИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ.

Контактная информация:

Бойченко Эльмира Госмановна,
кандидат медицинских наук,
заведующая отделением химиотерапии
лейкозов Детской городской
больницы № 1 Санкт-Петербурга
Адрес: 198205, Санкт-Петербург,
ул. Авангардная, д. 14,
тел. 8 (812) 735-49-81
Статья поступила 17.01.2006 г.,
принята к печати 04.04.2006 г.

Применение программной химиотерапии для лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей в Санкт-Петербурге началось в 1992 г. с внедрения в клиническую практику протокола PECO-92. Протокол PECO-92 представляет собой модификацию немецкой программы COALL-92 и был разработан в сотрудничестве с руководителем кооперативной исследовательской группы COALL профессором G. Janka-Schaub. Введенные в протокол PECO-92 модификации (замена преднизолона на дексаметазон в фазе индукции ремиссии, уменьшение дозы аспарагиназы с 45 000 Ед/м² до 25 000 Ед/м² с одновременным увеличением кратности её введения; уменьшение разовой дозы цитарабина на этапе консолидации с 3 до 2 г/м², укорочение этапа реиндукции и отмена эндолумбальных введений метотрексата на этапе поддерживающей терапии) были основаны на опыте кооперативной исследовательской группы COALL и направлены на уменьшение токсичности и отдалённых эффектов химиотерапии [1–3].

Проведённый анализ окончательных результатов лечения по протоколу PECO-92 [4], с одной стороны, продемонстрировал высокую эффективность и удовлетворительную клиническую переносимость терапии, благодаря чему был достигнут уровень 10-летней выживаемости 72%. С другой стороны, результаты

E.G. Boichenko¹, M.B. Ivanovskaya¹, I.A. Garbuzova¹, M.A. Shulgina¹, M.S. Livshits¹, T.N. Kulakova¹, T.A. Makarova¹, M.B. Belogurova², G.G. Radulescu², T.D. Viktorovich², E.D. Tchavpetsova², M.M. Sokolova², Yu.S. Ogorodnikova², G.I. Uleiskaya²

¹ Pediatric City hospital № 1, St. Petersburg

² City hospital № 31, St. Petersburg

The analysis of the results of acute lymphoblast leukemia treatment in children using a modified protocol COALL-92 in St. Petersburg

THE ARTICLE PRESENTS THE RESULTS OF THE TREATMENT OF CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLAST LEUKEMIA (ALL) ACCORDING TO THE COALL-92 PROGRAM IN ST. PETERSBURG FROM 01.01.1999 TO 01.01.2005. 160 PRIMARY ALL PATIENTS, AGED 4 MONTHS TO 17 YEARS 4 MONTHS WERE INCLUDED IN THE STUDY. INTERNATIONAL CRITERIA WERE USED TO DIAGNOSE ACUTE LYMPHOBLAST LEUKEMIA. A 2 YEARS COURSE OF TREATMENT IN BOTH RISK GROUPS INCLUDED A 5,5–8 MONTHS PHASE OF INTENSIVE CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY MAINTENANCE THERAPY. 6 YEARS AFTER THE PROTOCOL INTRODUCTION IN THE COMMON GROUP OF PATIENTS THE FOLLOWING SURVIVAL RATE INDICES WERE OBTAINED: THE 6 YEARS UNEVENTFUL SURVIVAL RATE WAS $63 \pm 4,6\%$, THE 6 YEARS RELAPSES FREE SURVIVAL RATE WAS $69 \pm 4,7\%$, THE 6 YEARS GENERAL SURVIVAL RATE WAS $79 \pm 3,7\%$.

KEY WORDS: ACUTE LYMPHOBLAST LEUKEMIA, CHILDREN, INTENSIVE CHEMOTHERAPY.

лечения некоторых категорий больных (например, пациентов с Т-клеточным иммунологическим вариантом и исходным гиперлейкоцитозом) оставались недостаточно удовлетворительными, что обуславливало необходимость увеличения интенсивности химиотерапии. Накопленный в течение 6 лет клинический опыт и практические выводы, полученные в ходе применения протокола PECO-92, сделали возможным переход на протокол COALL-92 с 01.01.1999 г.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В анализ было включено 160 первичных больных с ОЛЛ в возрасте до 18 лет, поступивших за период с 01.01.1999 по 01.01.2005 в отделение химиотерапии лейкозов Детской городской больницы № 1 и в отделение детской онкологии и гематологии Городской больницы № 31.

Диагноз ОЛЛ устанавливали на основании международных критериев. Для верификации варианта лейкемии применяли морфологическое, цитохимическое, иммунологическое, цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследования моноклеаров красного костного мозга. Дети со зрелой В-клеточной лейкемией в анализ не включались, так как они получали лечение по специальному протоколу.

Возраст пациентов варьировал от 4 мес до 17 лет 4 мес, в исследуемой группе преобладали мальчики (55%); у большинства больных (66%) исходное содержание лейкоцитов не превышало $25\,000 \times 10^9/\text{мкл}$, гиперлейкоцитоз имел место у 19 больных (12%). Частота первичного вовлечения ЦНС составила 4%, средостения — 10%. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОЛЛ (01.01.1999–01.01.2005)

	Абс.	%
Общее количество протокольных больных	160	100
Количество пациентов в возрасте:		
до 1 года	3	2
1–3 года	25	16
3–7 лет	80	50
7–10 лет	15	9
Старше 10 лет	37	23
Соотношение мальчики/девочки	88/72	55/45
Количество пациентов с исходным содержанием лейкоцитов, /мкл:		
< 25 000	106	66
25 000–50 000	19	12
50 000–100 000	16	10
> 100 000	19	12
Первичное вовлечение ЦНС	7	4,1
Первичное вовлечение средостения	16	10

Большинству пациентов было проведено иммунологическое (91%) и цитогенетическое (88%) исследования моноклеаров красного костного мозга. В общей группе преобладали пациенты с Common-иммунофенотипом (88 пациентов, 55%), группа с Т-клеточной дифференцировкой бластного клона включала 22 ребёнка (14%). Анализ кариотипа выявил преобладание нормодиплоидии (61 пациент, 38%), среди значимых структурных нарушений филадельфийская хромосома была выявлена у 1 пациента (0,5%), t(4;11) — у 3 пациентов (2%).

На основании исходных клинико-лабораторных данных, прогнозирующих риск развития рецидива, пациенты были стратифицированы на две группы: низкого (Low Risk, LR) и высокого (High Risk, HR) риска.

Факторы высокого риска развития рецидива (каждый из которых имел самостоятельное значение при определении принадлежности пациента к группе высокого риска), включали:

- исходное содержание лейкоцитов $25\,000 \times 10^9/\text{мкл}$ и более;
- инициальное вовлечение средостения и/или ЦНС;
- pre-pre-B и Т клеточный иммунологический вариант;
- возраст пациента 10 лет и старше;
- выявление филадельфийской хромосомы;
- отсутствие костномозговой ремиссии на 28-й день от начала терапии индукции.

На основании исходных факторов риска 83 (52%) пациента были отнесены к группе низкого риска (LR) и 77 (48%) — к группе высокого риска. Принадлежность к той или иной группе риска определяла интенсивность проводимой химиотерапии.

Протокол COALL-92–Санкт-Петербург

В применяемой версии протокола COALL-92 были сохранены некоторые элементы терапии, показавшие свою эффективность в ходе применения протокола PECO-92:

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

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 после начала терапии производилась контрольная пункция красного костного мозга, на основании которой регистрировали достижение костномозговой ремиссии. Все дети на протяжении фазы интенсивной химиотерапии с целью профилактики нейрорлейкемии получили по 12 интратекальных введений метотрексата. Фаза интенсивной химиотерапии состояла из следующих этапов: индукции, консолидации, профилактики нейрорлейкемии и реиндукции.

♦ Терапия в группе низкого риска.

- I этап — индукция — предполагал 4 еженедельных введения винкристина (1,5 мг/м²) и даунорубина (36 мг/м²) на фоне ежедневного приёма дексаметазона (6 мг/м² в сутки) в течение 28 дней.
- II этап — консолидация — состоял из четырёх блоков: два блока включали метотрексат в дозе 1 г/м² с антидотной защитой (два введения кальция фолината по 15 мг/м²) и аспарагиназу (25 000 ЕД/м²) на фоне недельного приёма меркаптопурина (100 мг/м²); один блок состоял из введения метотрексата в дозе 1 г/м² со стандартной антидотной защитой, тенипоза (165 мг/м²) и цитарабина (300 мг/м²) на фоне недельного приёма меркаптопурина (100 мг/м²); четвёртый блок включал 4 введения цитарабина в суммарной дозе 8 г/м² за 48 ч и аспарагиназу (25 000 ЕД/м²).
- III этап — профилактика нейрорлейкемии — состоял из 4 еженедельных интратекальных введения метотрексата на фоне ежедневного приёма меркаптопурина, доза которого варьировала в зависимости от содержания лейкоцитов.
- IV этап — реиндукция — 2 еженедельных введения винкристина (1,5 мг/м²) и доксорубина (30 мг/м²)

на фоне ежедневного приёма дексаметазона (10 мг/м²/сут) в течение 2 нед и однократное введение аспарагиназы (25 000 ЕД/м²); циклофосфида в дозе 900 мг/м² с четырьмя последующими введениями цитарабина в дозе 90 мг/м² на фоне недельного приёма меркаптопурина (100 мг/м²).

♦ Терапия в группе высокого риска предполагала проведение циторедуктивной профазы преднизолоном в дозе 60 мг/м² в сут, усиление консолидации двумя дополнительными введениями циклофосфида (1 г/м²), предшествующими инфузии высокодозного метотрексата, дополнительными блоками с введением метотрексата (1 г/м²), тенипозида (165 мг/м²) и цитарабина (300 мг/м²) на фоне недельного приёма меркаптопурина (100 мг/м²) и вторым введением цитарабина с аспарагиназой. Этап профилактики нейтролейкемии у детей с исходным гиперлейкоцитозом и Т клеточным иммунофенотипом дополнительно предусматривал проведение краниального облучения в (СОД 12Гр) на фоне интратекальных введений метотрексата и приёма меркаптопурина. Этап реиндукции был удлинён за счёт ещё 2 введений винкристина и доксорубицина с аспарагиназой и дополнительного блока с циклофосфамидом и цитарабином.

Поддерживающая терапия в обеих группах состояла из ежедневного приёма меркаптопурина в стартовой дозе 60 мг/м² и еженедельного приёма метотрексата в дозе 25 мг/м² с обязательной коррекцией дозы в зависимости от содержания лейкоцитов. Детям, не подвергшимся краниальному облучению, для профилактики нейтролейкемии проводили 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, достигнутые через 6 лет от начала внедрения протокола COALL-92, представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты лечения по протоколу COALL-92 в общей группе

	Абс.	%
«Протокольные» пациенты	160	100
Смерть в индукции	3	1,9
Ремиссия на 28-й день	156	97,5
Поздний ответ на терапию индукции (late responder)	1	0,6
Полная ремиссия после 56-го дня от начала терапии	157	98,1
Смерть в ремиссии	8	5
Рецидивы	35	21,9
Вторичные злокачественные опухоли	0	0
Выход из-под наблюдения (Lost-to-follow up)	3	1,9
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	8	5
Полная продолжительная первая ремиссия	111	69,4
6-летняя бессобытийная выживаемость, %	62,98 ± 4,63	
6-летняя безрецидивная выживаемость, %	68,94 ± 4,71	
6-летняя общая выживаемость, %	78,59 ± 3,74	

Костномозговая ремиссия через 4 нед от начала терапии индукции была достигнута у 156 детей. Ещё у 1 пациента достижение ремиссии было констатировано на более поздних сроках. Таким образом, костномозговой ремиссии в пределах 56 дней от начала терапии достигли 157 пациентов (98,1%).

3 пациента (1,9%) погибли на этапе индукции («early death») и ещё 8 (5%) пациентов погибли после достижения ремиссии на разных этапах протокольной терапии. У 35 достигших ремиссии больных в последующем развились рецидивы разной локализации (21,9%). Таким образом, на момент проведения анализа (01.07.2005) в полной продолжительной первой ремиссии находилось 111 больных (69,4%).

Анализ летальных исходов показал, что основными причинами ранней смерти были геморрагические осложнения на фоне интенсивного клеточного распада и глубокой тромбоцитопении, а также первичная резистентность к проводимой химиотерапии у больных с большой опухолевой массой.

После достижения ремиссии основной причиной смертельных исходов были инфекционные осложнения бактериально-грибковой этиологии, обусловленные *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus morgani*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli haemolytica*, грибами рода *Candida* и *Aspergillus*. Развитию генерализованной инфекции способствовали глубокая постцитостатическая гипоплазия кроветворения и нарушение целостности биологических барьеров.

При анализе рецидивов прослежены статистически значимые различия частоты, времени возникновения и локализации рецидивов в группах пациентов высокого и низкого риска.

♦ Рецидивы разной локализации возникли у 25 больных группы высокого риска и 10 больных группы низкого риска (соответственно 32 и 12%). При анализе рецидивов по срокам возникновения в группе высокого риска отмечено статистически значимое преобладание ранних рецидивов: очень ранние рецидивы — у 14 пациентов (56%), ранние рецидивы — у 3 (12%), поздние — у 8 (32%), тогда как в группе низкого риска имела место отчётливая тенденция к более позднему возникновению рецидивов — 2 пациента (20%), 3 (30%) и 5 (50%) соответственно.

♦ По локализации в обеих группах преобладали изолированные костномозговые рецидивы. В группе высокого риска изолированное поражение костного мозга составило подавляющее большинство (64%) по сравнению с другими локализациями рецидивов. В группе низкого риска вторым по частоте было вовлечение яичек, которое в сумме изолированного и комбинированного поражения составило 40%; при этом изолированных тестикулярных рецидивов в группе высокого риска не было, а единичное комбинированное вовлечение составило в структуре рецидивов лишь 4%. Изолированное и комбинированное поражение ЦНС наблюдалось в обеих группах риска практически с одинаковой частотой. Характеристика рецидивов по локализации представлена в табл. 3.

На основании статистического анализа по методу Kaplan-Meier, проведённого на 01.07.05, были построены кривые выживаемости.

♦ 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 (second malignancy) и выход из-под наблюдения (Lost-to-follow up, LFU). Ранняя смерть и отсутствие ответа на терапию индукции (non-res-

Таблица 3. Локализация рецидивов

Локализация	Количество рецидивов	
	Группа низкого риска (n = 10)	Группа высокого риска (n = 25)
Изолированные рецидивы	7	18
Костный мозг	4 (40%)	16 (64%)
ЦНС	1 (10%)	2 (8%)
Яички	2 (20%)	—
Комбинированные рецидивы	3	7
Костный мозг и ЦНС	1 (10%)	4 (16%)
Костный мозг и яички	2 (20%)	1 (4%)
Костный мозг и средостение	—	1 (4%)
Костный мозг и слюнная железа	—	1 (4%)

ponse) считались событиями на момент времени 0. В общей группе пациентов 6-летняя бессобытийная выживаемость (EFS) составила $62,98 \pm 4,63\%$ (рис. 1); в группе низкого риска этот показатель составил $75,29 \pm 5,73\%$, в группе высокого риска — $49,38 \pm 7,09\%$ (рис. 2).

♦ Анализ безрецидивной выживаемости (Relapse-Free Survival, RFS) учитывал только тех пациентов, которые достигли этапа интенсивной химиотерапии (пациенты, погибшие на этапе терапии индукции, были исключены

Рис. 1. Бессобытийная выживаемость (EFS) в общей группе пациентов



Рис. 2. Бессобытийная выживаемость (EFS): LR vs. HR (Log rank $p = 0,000001$)

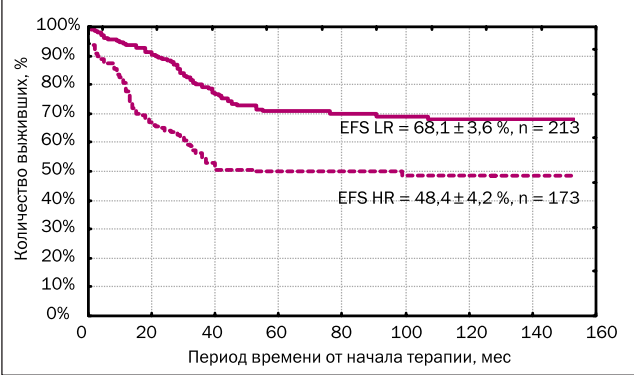


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость (RFS) в общей группе пациентов

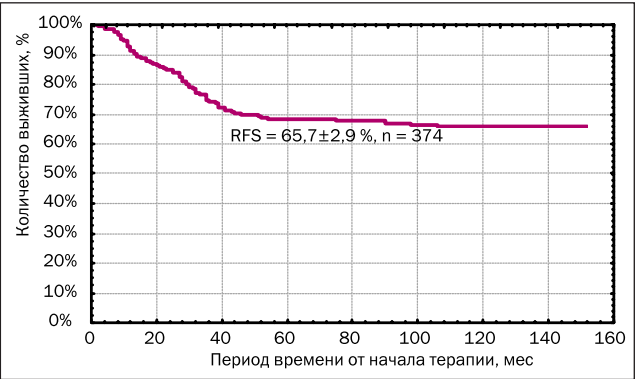


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость (RFS): LR vs. HR (Log rank $p = 0,00001$)

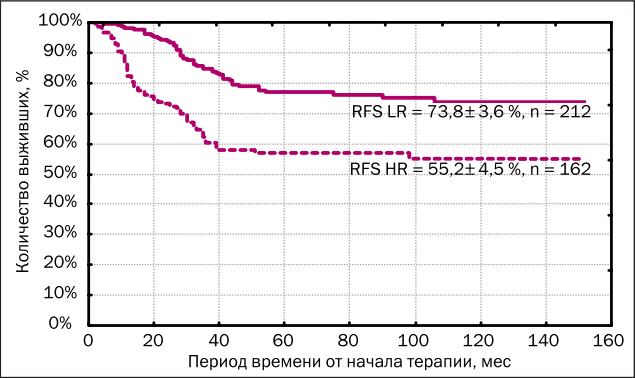
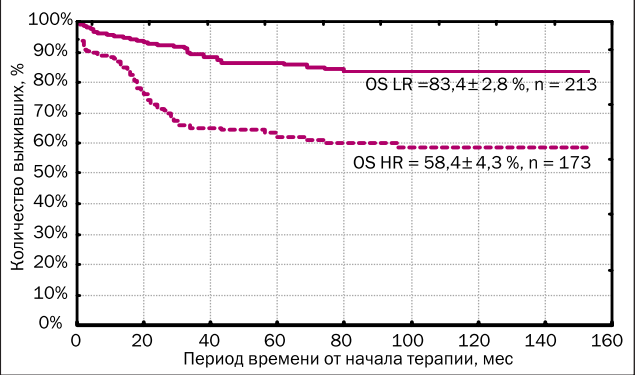


Рис. 5. Общая выживаемость (OS) в общей группе пациентов



Рис. 6. Общая выживаемость (OS): LR vs. HR (Log rank $p = 0,000001$)



из анализа). Пациенты, умершие в полной ремиссии, выбывали из дальнейшего анализа на дате смерти. В общей группе 6-летняя безрецидивная выживаемость (RFS) составила $68,94 \pm 4,71\%$ (рис. 3), в группе низкого риска — $81,02 \pm 5,53\%$, высокого риска — $54,96 \pm 7,56\%$ (рис. 4).

- ♦ Анализ общей выживаемости (Overall Survival, OS) в качестве события учитывал только смерть в результате всех возможных причин. В общей группе 6-летняя общая выживаемость (OS) составила $78,59 \pm 3,74\%$ (рис. 5), в группе низкого риска — $87,14 \pm 4,4\%$, высокого риска — $69,97 \pm 5,77\%$ (рис. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый многофакторный анализ результатов лечения ОЛЛ у детей в Санкт-Петербурге показал, что протокол COALL-92–Санкт-Петербург — эффективная программа интенсивной химиотерапии ОЛЛ у детей. Программа отличается компактностью интенсивной фазы лечения, что существенно облегчает организацию лечебного процесса и последующего мониторингирования пациентов. Анализ осложнений продемонстрировал удовлетворительную клиническую переносимость проводимой терапии при условии обеспечения адекватной сопроводительной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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). — P. 2234–2239.
2. 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*. V. 34 Acute Leukemias – Pharmacokinetics.
3. Janka-Schaub G.E., Harms D., Goebel U. et al. Randomized comparison of rational chemotherapy in high-risk acute lymphoblastic leukaemia of childhood – follow up after 9 years // *Eur. J. pediatr.* — 1996. — 155. — P. 640–648.
4. Бойченко Э.Г. Программная полихимиотерапия острого лимфобластного лейкоза у детей (Протокол РЕСО-92): Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 и 14.00.29. — СПб., 2003. — 23 с.

Календарь Союза педиатров России

Конгресс Европейской академии педиатрии — «Европедиатрия 2006»
European Academy of Paediatrics — CESP (EUROPEDIATRICS 2006)

7–10 октября 2006 г.
 Барселона, Испания
 Оргкомитет: Congress Secretariat
 Телефон: 41-229-080-488
 Факс: 41-227-322-850
 E-mail: europaediatrics@kenes.com

35-й Европейский симпозиум по клинической фармакологии
35th ESCP European Symposium on Clinical Pharmacy: The Role of Communication in Patient Safety and Pharmacotherapy Effectiveness

18–21 октября 2006 г.
 Вена, Австрия
 Оргкомитет: ESCP
 Телефон: 32-27-431-542
 Факс: 32-27-431-550
 E-mail: info@escpweb.org

8-й Европейский конгресс по фармакотерапии и инфекционным болезням
8th European Congress of Chemotherapy and Infection

25–28 октября 2006 г.
 Будапешт, Венгрия
 Оргкомитет: FESCI Administrative Office, 31, St Olav Court CBC, 25, Lower Road, London SE16 2XB, United Kingdom
 Телефон: 44-2-073-777-244
 Факс: 44-2-073-750-518
 E-mail: a.m.sefton@qmul.ac.uk