

ПРИМЕНЕНИЕ 2-ХЛОРДЕЗОКСИАДЕНОЗИНА В ТЕРАПИИ ГИСТИОЦИТОЗА ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА У ДЕТЕЙ

Г.Г. Солопова¹, Д.Д. Байдильдина¹, Л.И. Жарикова¹, И.И. Калинина¹, У.Н. Петрова², Е.В. Сунцова¹,
О.В. Горонкова², Л.А. Хачатрян², В.В. Синицина¹, Г.А. Новичкова¹, А.А. Масчан¹, М.А. Масчан¹

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии

Минздравсоцразвития России, Москва

²Российская детская клиническая больница, Москва

Контакты: Михаил Александрович Масчан mmaschan@yandex.ru

Стандартная терапия пациентов высокого риска с гистиоцитозом из клеток Лангерганса (ГКЛ) ассоциирована с существенным риском неудачи терапии. В настоящем исследовании проанализированы результаты применения 2-хлордезоксиаденозина в качестве альтернативной терапии у пациентов данной группы. В исследование включено 30 пациентов с мультисистемной формой ГКЛ с вовлечением органов риска. Девятнадцать пациентов получили в 1-й линии терапии с использованием преднизолона и винбластина (стандартная группа). Девять пациентов получили терапию 2-CdA и цитозин-арабинозидом (группа 2-CdA). Пациенты, получившие стандартную терапию, достоверно чаще (55,5% против 0%, $p=0,0095$) нуждались в проведении терапии 2-й линии. Перманентные последствия заболевания чаще развивались в группе стандартной терапии (63,6% против 0%, $p=0,0147$). Общая выживаемость среди пациентов стандартной группы составила $65,7 \pm 12,8\%$ и в группе 2-CdA — $88,8 \pm 10\%$, $p=0,27$. Бессобытийная выживаемость в стандартной группе составила $33,9 \pm 12\%$, в группе 2-CdA — $88,8 \pm 10\%$, $p=0,0207$. Применение 2-CdA сопровождалось высокой гематологической токсичностью. Терапия с использованием 2-CdA высокоэффективна в лечении пациентов высокого риска с гистиоцитозом из клеток Лангерганса. Применение препарата должно быть ограничено специализированным стационаром.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, 2-хлордезоксиаденозин, цитозин-арабинозид, полихимиотерапия

2-CLORODEOXYADENOSINE IN THERAPY OF CHILDREN WITH LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS

G.G. Solopova¹, D.D. Baidildina¹, L.I. Zharikova¹, I.I. Kalinina¹, U.N. Petrova², Ye.V. Suntsova¹, O.V. Goronkova²,
L.A. Hachatryan², V.V. Sinitsina¹, G.A. Novichkova¹, A.A. Maschan¹, M.A. Maschan¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

²Russian Children Clinical Hospital, Moscow

Standard therapy of high risk patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH) is associated with essential risk of therapy failure. In the present study results of 2-clorodeoxyadenosine usage as alternative therapy in this group of patients are analyzed. In this study 31 patients with multisystem form LCH with involving of organs at risk were included. Nineteen patients have received Prednisone and Vinblastine as front line therapy (standard group). Nine patients have received therapy with 2-CdA and cytosine-arabinozide (group 2-CdA). The patients in standard group statistically significant more often (55.5% vs. 0%, $p=0.0095$) required second line therapy. Permanent disease consequences was more often developed in standard group (63.6% vs. 0%, $p=0.0147$). The overall survival was $65.7 \pm 12.8\%$ among standard group patients and $88.8\% \pm 10\%$ in 2-CdA group; $p=0.27$. The event-free survival was in standard group $33.9 \pm 12\%$, in 2-CdA group — $88.8 \pm 10\%$, $p=0.0207$. Severe hematological toxicity was observed at 2-CdA therapy. 2-CdA therapy is highly effective in treatment of high risk patients with LCH. The drug should be used only in a specialized hospital.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, 2-clorodeoxyadenosine, cytosine-arabinozide, polychemotherapy

Введение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) является редким заболеванием, в основе которого лежит клональная пролиферация патологических гистиоцитов, фенотипически схожих с клетками Лангерганса, и формирование специфических инфильтратов в различных органах и тканях [1, 2]. Диагноз «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» объединяет заболевания, ранее известные как эозинофильная гранулема, синдром Хенда—Шюллера—Крисчена и болезнь Абта—Леттерера—Зиве. Клиническая презентация варьирует от локализован-

ных, самоограниченных форм до диссеминированного мультисистемного поражения с тяжелым течением. В группе пациентов с мультисистемной формой ГКЛ вовлечение так называемых органов риска, к которым относят печень, селезенку, костный мозг и легкие, ассоциировано с плохим ответом на стандартную терапию и неблагоприятным прогнозом [1]. Винбластин (Vbl) и преднизолон (Pred) являются базовыми препаратами для лечения пациентов с ГКЛ и составляют каркас терапии в серии международных клинических исследований (DAL-90, LCH-I, LCH-II, LCH-III) [4–7]. По

данным международных исследований, общая выживаемость пациентов высокого риска (мультисистемное поражение с вовлечением органов риска МСОР+) не превышает 70%, а пациентов с отсутствием раннего ответа на терапию — 11–17% [7–9]. У пациентов с мультисистемными поражениями без вовлечения органов риска наиболее важной проблемой является развитие рецидивов заболевания (до 58%). Дополнительное неблагоприятное влияние на качество жизни пациентов оказывает развитие так называемых перманентных осложнений, в частности, несахарного диабета, задержки роста, ортопедических проблем, фиброза/цирроза печени, фиброза легких [10, 11]. Существует предположение, что позднее начало и недостаточно интенсивные режимы терапии повышают риск развития перманентных осложнений. Таким образом, несмотря на успех современных протоколов лечения, остается актуальной проблема разработки оптимальной терапии пациентов с ГКЛ МСОР+. В ряде публикаций показана эффективность 2-хлордезоксиаденозина (2-CdA) в терапии рефрактерных форм и рецидивов заболевания [12–15]. 2-CdA — нуклеозидный аналог, эффективный в терапии волосатоклеточного лейкоза и острого миелобластного лейкоза. Результаты ретроспективного исследования F. Bernard показали эффективность данной комбинации в терапии пациентов, рефрактерных

к стандартной терапии. В настоящем исследовании представлены результаты применения комбинированной химиотерапии (ХТ) 2-CdA и промежуточных доз цитозин-арабинозида (Ara-C) в группе пациентов с рефрактерным течением ГКЛ, а также результаты применения данной комбинации препаратов в терапии 1-й линии у пациентов высокого риска (МСОР+).

Материалы и методы

Исследование проведено на основании ретроспективного анализа медицинской документации 30 пациентов, поступивших в отделение общей гематологии Российской детской клинической больницы в период с 01.04.1993 по 01.05.2009 г. Медиана возраста составила 20 мес, в исследование вошло 17 мальчиков и 13 девочек. В зависимости от варианта 1-й линии терапии пациенты были поделены на 2 группы: 1-я группа — пациенты, получившие стандартные режимы ХТ ($n=19$), 2-я группа — пациенты, лечившиеся по пилотному протоколу ($n=9$) (описание и схемы терапии приведены ниже). Два пациента не получили специфической терапии (1 — досрочная летальность, 1 — отказ родителей). Исходные характеристики групп пациентов представлены в таблице 1. Родители или законные опекуны пациентов дали информированное согласие на проведение терапии и анализ результатов.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Параметры	1-я группа ($n=19$)	2-я группа ($n=9$)	Все ($n=30$)
Дата поступления	04.1993–03.2009 г.	08.2005–05.2009 г.	04.1993–05.2009 г.
Возраст при поступлении	21,4 мес (4,9 мес–17,2 года)	11 мес (3,4–27)	20 мес (2,8 мес–17,2 года)
Пол, м:д	1,4:1	0,8:1	1,3:1
Возраст на момент заболевания	11,3 мес (25 дней–16,7 года)	6,1 мес (16 дней–1,6 года)	8,5 мес (1 день–16,7 года)
Интервал «заболевание — начало терапии»	5 мес (4 дня–2,5 года)	4,4 мес (1,5 мес–1,7 года)	4,7 мес (4 дня–2,5 года)
Медиана числа пораженных органов и систем	4 (2–7)	5 (4–8)	5 (2–8)
Печень	18 (95%)	9 (100%)	27 (90%)
Селезенка	18 (95%)	9 (100%)	27 (90%)
Кожа	18 (95%)	9 (100%)	27 (90%)
Дисфункция кроветворения	14 (74%)	8 (89%)	22 (73%)
Легкие	8 (42%)	7 (78%)	15 (50%)
Костная система	8 (42%)	4 (44%)	12 (40%)
Лимфатические узлы	5 (26%)	4 (44%)	9 (30%)
ЖКТ	2 (10,5%)	1 (11%)	3 (10%)
Несахарный диабет	3 (16%)	—	3 (10%)
Мягкие ткани	2 (10,5%)	—	2 (6,6%)
Щитовидная железа	1 (5%)	—	1 (3,3%)
Хронический наружный отит	6 (32%)	6 (67%)	12 (40%)

Диагностика. Алгоритм диагностического обследования пациентов с подозрением на ГКЛ включает: клинический анализ крови; биохимический анализ крови с определением общего билирубина и его фракций, активности АЛТ, АСТ, ЩФ, общей ЛДГ, ГГТП, общего белка и альбумина, мочевины, креатинина и уровня электролитов/КЩС; коагулограмму с определением фибриногена, АЧТВ, ПИ; рентгенографию/компьютерную томографию органов грудной клетки; обзорную рентгенографию костей скелета; сцинтиграфию скелета с технецием-99м; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; магнитно-резонансную томографию головного мозга — при подозрении на наличие специфического поражения; биопсию очага поражения (в 83% — кожи, в 13% — кости и регионарного лимфатического узла, в 3% — легкого и мягких тканей) с выполнением гистологического и иммуногистохимического исследования; проведение костномозговой пункции из 3 анатомически разных точек (при наличии цитопении в клиническом анализе крови); пробу Зимницкого; общий анализ мочи.

Диагноз устанавливали в соответствии с диагностическими критериями Международного общества по изучению гистиоцитозов (Histiocyte Society): клинические проявления в сочетании со специфической гистологической картиной и иммуногистохимическими находками в материале биоптата (CD1a, +/- S100, CD68, HLA-DR), за исключением 1 случая досуточной летальности. В 5 случаях иммуногистохимическое исследование не проводилось по техническим причинам. Критерии поражения органов риска приведены в таблице 2.

Стандартная терапия. В качестве стандартной терапии мы рассматривали лечение согласно протоколам DAL-HX, LCH-I, LCH-II, LCH-III. Терапия состоит из 2 этапов: интенсивной фазы и поддерживающей терапии. Базовыми препаратами для стандартных режимов ХТ являются преднизолон и винбластин. Интенсивная фаза I состоит из 6 введений Vbl в дозе 6 мг/м² внутри-

Таблица 2. Критерии поражения органов риска

Печень	Увеличение > 3 см из-под края реберной дуги (подтвержденное ультразвуковым исследованием) и/или нарушение функции печени (гипербилирубинемия, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, повышение γ -ГТП, ЩФ, АЛТ/АСТ, асцит, отеки) и/или гистологическое подтверждение
Селезенка	Увеличение > 2 см из-под края реберной дуги (подтвержденное ультразвуковым исследованием)
Костный мозг	Гемоглобин < 100 г/л, 90 г/л у детей первого года жизни (при исключении железодефицитной анемии); тромбоциты < 100×10^9 /л; лейкоциты < $4,0 \times 10^9$ /л
Легкие	Типичные изменения на КТ высокого разрешения или гистологическое подтверждение

венно струйно с интервалом 7 дней и приеме Pred в дозе 40 мг/м²/сутки (в течение 4 нед с отменой за 2 нед). В протоколе LCH-II для пациентов группы высокого риска предусмотрена рандомизация с добавлением этопозида из расчета 150 мг/м² №6 (1 раз в нед), в протоколе LCH-III — метотрексата (Mtx) в дозе 500 мг/м² в 1-й и 15-й дни протокола. При достижении полного ответа на терапию через 6 нед (окончание интенсивной фазы) начинается поддерживающая терапия. Согласно протоколу LCH-III, при достижении частичного ответа через 6 нед выполняется интенсивная фаза II, план которой аналогичен интенсивной фазе I. Решение о проведении альтернативной ХТ принимается на сроках 6 или 12 нед при прогрессии заболевания, а также при сохранении частичного ответа через 12 нед от начала терапии. Поддерживающая терапия продолжается до 12 мес и включает 4 препарата: 6-меркаптопурин (6-МП) 50 мг/м²/сут ежедневно и Mtx 20 мг/м² 1 раз в нед, а также циклы Vbl + Pred с интервалом в 21 день. Схема терапии по протоколу LCH-III приведена на рисунке 1.

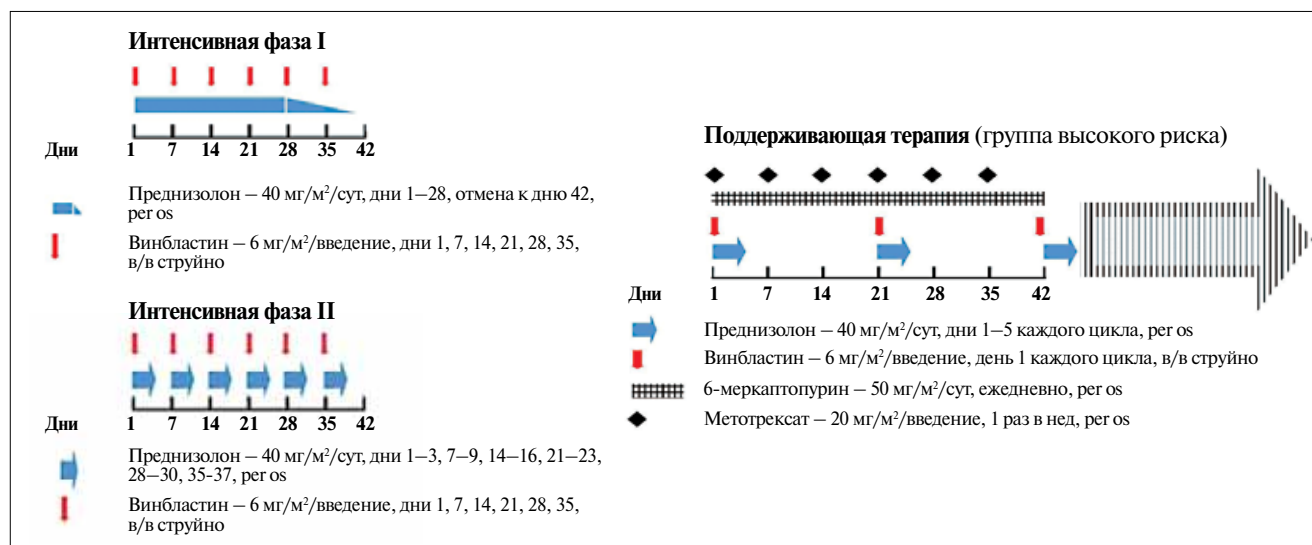


Рис. 1. Схема стандартной терапии на примере протокола LCH-III

Терапия 1-й линии была проведена по следующим протоколам: DAL-90 – 1 больному, LCH-I – 4, LCH-II – 9 и LCH-III – 5 пациентам. В связи с отсутствием ответа на терапию 1-й линии 10 пациентов (55,5%) получили альтернативную терапию. Терапия 2-CdA + Ara-C была начата через 6 нед стандартной терапии 4 пациентам, через 11 нед стандартной терапии – 1 пациенту. Два пациента до начала терапии 2-CdA + Ara-C получили курсы альтернативной ХТ. Одной пациентке после 12 нед стандартной терапии в связи с сохраняющимся парциальным ответом была назначена монотерапия 2-CdA. Детали терапии 2-й линии у пациентов группы 1 суммированы

в таблице 3. Двум пациентам была проведена альтернативная терапия без использования 2-CdA.

Пилотный протокол. Терапия состояла из 3 этапов: интенсивной фазы (Ara-C + 2-CdA №3), фазы консолидации (монотерапия 2-CdA) и поддерживающей (6-МП + Mtx) терапии. Схема терапии представлена на рисунке 2. Все пациенты получили комбинированную ХТ в составе: цитозар (Ara-C) 500 мг/м² в/в каждые 12 часов №10, кладрибин (2-CdA) 6 – 9 мг/м²/сут в/в №5, метилпреднизолон 5 мг/кг/сут в/в №5. Один пациент умер после 1-го курса ХТ через 18 дней от начала терапии. Семь пациентов получили еще 2 курса интенсивной ХТ с последующей монотерапией 2-CdA

Таблица 3. Терапия 2-й линии в 1-й группе больных

№	Возраст, мес	Терапия – статус через 6 нед	Альтернативная терапия (до 2-CdA)	Интервал до назначения 2-CdA, дни	2-CdA	Статус по окончании терапии	Исход
1	5	LCH-I – прогрессия	Метилпреднизолон (MP) 30 мг/кг №3 – 2 блока	81	2-CdA 6 мг/м ² /сут №5, Ara-C 200 мг/м ² /сут №5 – 2 блока	Прогрессия заболевания	Умер
2	28	LCH-II – прогрессия	–	37	2-CdA 7 мг/м ² /сут №5, Dauno 45 мг/м ² /сут №3; 2-CdA 7 мг/м ² /сут №5, Ara-C 1000 мг/м ² /сут №5; 2-CdA 7 мг/м ² /сут №5, Ara-C 1000 мг/м ² /сут №5 + Ida 8 мг/м ² /сут №3	Полный ответ	Жив
3	11,3	LCH-II – прогрессия	–	46	2-CdA 8 мг/м ² /сут №5, Ara-C 1000 мг/м ² /сут №5 – 4 блока	Полный ответ	Жив
4	6,3	LCH-II – прогрессия	–	60	2-CdA 7 (9) мг/м ² /сут №5, Ara-C 1000 мг/м ² /сут №5 – 3 блока	Полный ответ	Жив
5	26	LCH-II – прогрессия	MP 20 мг/кг №3; циклофосфан (Cph) 500 мг/м ² + винкристин (Vcr) 0,05 мг/кг №4 (1р/7 дней); ремикейд 4 мг/кг №1; Mtx 500 мг/м ² /24 часа + MP 20 мг/кг №3 + 6-МП; Mtx 500 мг/м ² /24 часа; FLAG (флударабин 30 мг/м ² + Ara-C 2000 мг/м ² №5)	138	2-CdA 8 (9) мг/м ² /сут №5, Ara-C 1000 мг/м ² /сут №5 – 3 блока (в блоке №3 + Dauno 45 мг/м ² /сут №2)	Прогрессия заболевания	Умерла
6	15	LCH-II – активное заболевание	Интенсивная фаза II (рукав B, Mtx+)	87	2-CdA 6 мг/м ² /сут №5, Ara-C 1000 мг/м ² /сут №5 – 3 блока	Полный ответ	Умер (фиброз печени, кровотечение)
7	24	LCH-II – прогрессия	–	29	2-CdA 6 мг/м ² /сут №5, Ara-C 1000 мг/м ² /сут №5 – 3 блока	Полный ответ	Жив
8	14	LCH-III – частичный ответ	Интенсивная фаза II (рукав A, Mtx–)	98	2-CdA 5 мг/м ² /сут №5 п/к, суммарно 7 курсов	Полный ответ	Жива
9	5,2	LCH-II – частичный ответ	Вепезид 100 мг/м ² + MP 30 мг/кг №3 – 2 блока с интервалом 7 дней	–	–	Прогрессия заболевания	Умерла
10	4	LCH-I – прогрессия	Антитимоцитарный глобулин 25 мг/кг/курс; Cph 500 мг/м ² + доксорубин 25 мг/м ² ; MP 30 мг/кг №3	–	–	Прогрессия заболевания	Умерла

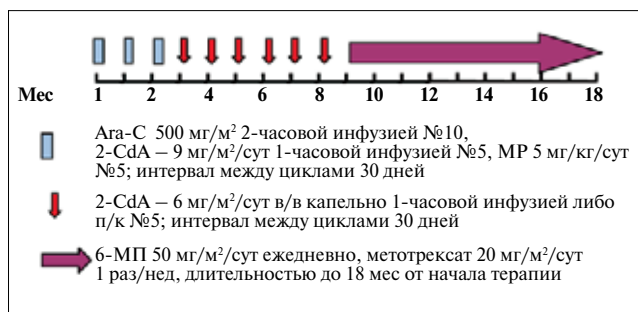


Рис. 2. Схема пилотного протокола.

Ara-C — цитозин-арабинозид; 2-CdA — 2-хлордезоксиденозин, МР- метилпреднизолон; п/к — подкожно

6 мг/м²/сут №5 подкожно в количестве от 3 до 7 курсов (медиана — 6). Одной пациентке было проведено суммарно 4 курса интенсивной ХТ с последующим назначением винбластин 6 мг/м²/сут еженедельно №6 и проведением 8-го курса 2-CdA 6 мг/м²/сут №5. По окончании монотерапии кладрибином все пациенты получили поддерживающую ХТ: 6-МП 50 мг/м²/сут ежедневно и Мтх 20 мг/м²/сут еженедельно, общей длительностью до 18 мес от начала лечения.

Сопроводительная терапия. На время интенсивной фазы лечения все пациенты помещались в изолированные палаты. По окончании интенсивной фазы лечения терапия продолжалась в амбулаторном режиме. До повышения гранулоцитов > 500/мкл пациенты находились на низкобактериальной диете. Профилактику пневмоцистной инфекции проводили триметопримом/сульфаметоксазолом в дозе 5 мг/кг по 3 дня в нед. Профилактику грибковых инфекций проводили флуконазолом в дозе 5 мг/кг/сут либо итраконазолом в дозе 4 мг/кг/сут. Терапию гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) получали пациенты с тяжелой клинически или микробиологически документированной инфекцией, рефрактерной к проводимой противомикробной терапии. Переливания эритроцитарной массы и тромбоконцентрата выполнялись согласно принятой в клинике трансфузионной тактике. Для всех компонентов крови применялась лейкодепляция при помощи антилейкоцитарных фильтров IV поколения. Для пациентов, получивших терапию 2-CdA, использовались облученные в дозе 25 Гр компоненты крови.

Критерии оценки ответа на терапию. В качестве критериев оценки эффективности терапии выбраны следующие: ранний ответ на терапию (6 нед от начала терапии), частота достижения «функционального» ответа, частота достижения полного ответа на терапию, общая выживаемость, частота реактивации заболевания, частота развития перманентных осложнений и токсичность проводимой терапии на основании стандартных критериев токсичности NCI. Ответ на терапию и статус заболевания оценивали через 6, 12, 24 нед от начала терапии и по завершении поддерживающей терапии. Полный ответ — разрешение всех обратимых клинических и лабораторных проявлений заболевания.

К необратимым изменениям относятся несахарный диабет, фиброз легких, склерозирующий холангит, цирроз печени. Сохранение инициальных остеолитических очагов на рентгенограммах при полной регрессии ассоциированного объемного образования не противоречит оценке ответа как полного.

«Функциональный» ответ — это разрешение дисфункции органов риска при сохраняющейся резидуальной органомегалии. Частичный ответ — это сохранение клинических и/или лабораторных проявлений заболевания при наличии положительной динамики показателей и отсутствии новых очагов поражения либо регрессия части клинических и/или лабораторных проявлений заболевания при появлении новых очагов поражения. Прогрессия заболевания — отрицательная динамика со стороны клинических и/или лабораторных проявлений заболевания и/или появление новых очагов поражения.

Статистическая обработка

Анализ данных выполнен в программе Statistica 7.0. Функция выживаемости рассчитана по методу Каплана—Майера. Сравнение выживаемости между группами выполнено при помощи log-rank теста. При анализе бессобытийной выживаемости в качестве события приняты проведение терапии 2-й линии, обусловленное прогрессией заболевания, рецидивом заболевания, отсутствием полного или частичного ответа на терапию 1-й линии, а также смерть от любой причины.

Результаты

Результаты терапии в 1-й группе. Терапия 1-й линии с использованием стандартных протоколов была проведена 19 пациентам. При оценке раннего ответа у 2 (11%) пациентов был констатирован полный ответ на терапию, у 9 (50%) — частичный, у 7 (39%) — прогрессия заболевания и 1 пациент потерян из-под наблюдения. Одиннадцать пациентов (с полным и частичным ответом) продолжили терапию согласно стандартным протоколам лечения. При оценке ответа через 12 нед от начала терапии у 4 пациентов из 11 констатирован полный ответ, у 3 — частичный, у 2 — прогрессия заболевания и 2 пациента были потеряны из-под наблюдения. Стандартную терапию продолжили 6 (37,5%) больных (4 с полным ответом и 2 — с частичным), все они живы с медианой наблюдения 5,6 (1,2–17,3) года с полным ответом на проведенную терапию. Медиана достижения полного ответа составила 96 дней (1–15,2 мес). Рецидив заболевания развился у 1 пациента с интервалом 13,5 мес с достижением полного ответа после монотерапии 2-CdA. Перманентные осложнения развились у всех 6 пациентов, получивших стандартные протоколы лечения: в виде несахарного диабета — у 3, вторичного пневмофиброза — у 4 и фиброза печени — у 1 пациента. Результаты терапии суммированы в таблице 4.

Десять (55,5%) пациентов из данной группы (9 — в связи с прогрессией заболевания, 1 пациентка с сохра-

Таблица 4. Результаты терапии

Показатель	1-я группа, n=19 (%)	2-я группа, n=9 (%)	p	Относительный риск	95% ДИ
Ранний ответ (частичный + полный)	11 (61)*	8 (100)†	0,0622	0,5789	0,3945–0,8496
Полный ответ на терапию 1-й линии	6 (33,3)*	8 (100)†	0,0022	0,4286	0,2340–0,7848
Необходимость терапии 2-й линии	10 (55,5)	0 (0)	0,0095	2,0	1,225–3,265
Рецидивы	1 (5,5)	0 (0)	1,0	1,727	1,177–2,535
Перманентные последствия	7 (63,6) ‡	0 (0)	0,0147	2,6	1,307–5,172
Живы	11 (61)	8 (88)	0,2011	0,6617	0,4158–1,053

* 1 пациент потерян из-под наблюдения до оценки раннего ответа

† 1 пациент умер на 18-й день от начала терапии

‡ у 11 пациентов с полным продолжительным ответом

няющимся парциальным ответом через 12 нед от начала терапии) получили альтернативную ХТ (режимы терапии приведены в таблице 3, где выделены 2 подгруппы: 1-я — использование 2-CdA (8 пациентов) и 2-я — без него (2 больных)). Два пациента, не получавшие терапии 2-CdA, умерли от прогрессии заболевания с медианой наблюдения 203 (64–342) дня. У 2 пациентов, получивших терапию 2-CdA + Ara-C, отмечалась кратковременная стабилизация состояния (уменьшение сыпи, купирование лихорадки, сокращение органомегалии и лимфоаденопатии) с последующим развитием стремительной прогрессии заболевания и смерти. У 6 (60%) пациентов по окончании лечения достигнут полный ответ с медианой интервала 11,7 (2,2–16,6) мес, тогда как медиана достижения «функционального» ответа составила 7,4 (2,2–8,8) мес. Медиана интервала от начала 1-й линии терапии до начала терапии 2-CdA + Ara-C составила 60 (37–138) дней, 3 пациента с наибольшим интервалом (81, 87 и 138 дней, $p=0,0571$) — умерли. Один из них умер в статусе полной ремиссии от кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода вследствие развития необратимого осложнения — цирроза печени. На момент последнего наблюдения с медианой 6 (3,7–7,3) лет 5 пациентов живы и находятся в состоянии полной ремиссии. Развития рецидивов, перманентных осложнений не зарегистрировано.

Результаты терапии во 2-й группе. Терапия 1-й линии согласно пилотному протоколу проведена 9 пациентам. Оценка статуса заболевания выполнялась перед каждым циклом полиХТ (ПХТ). К началу 2-го блока ПХТ с медианой 29 (24–48) дней у 8 пациентов был достигнут парциальный ответ. На сегодняшний день с медианой наблюдения 20 (18 дней–4 года) мес живы 8 (89%) пациентов. Один пациент умер через 18 дней от начала терапии от легочной недостаточности, обусловленной массивным специфическим поражением легких, течением вирусной пневмонии (аденовирус, вирус парагриппа 3-го типа) и грибкового сепсиса (*Candida parapsilosis*). У 8 пациентов был достигнут полный ответ, из них 3 пациента получают поддерживающую терапию, 5 — окончили лечение. Медиана достижения полной ремиссии составила 9 (5,9–11,1) мес, тогда как

медиана достижения «функционального» ответа — 5 (2,9–8,5) мес. Ни у одного пациента не было зарегистрировано развития рецидива/реактивации или прогрессии заболевания.

Токсичность терапии во 2-й группе. После проведения ПХТ у всех пациентов отмечалось развитие аплазии кроветворения с медианой продолжительностью 12 (9–24) дней, у 8 из них — с эпизодами фебрильной нейтропении (кроме 1 пациента без инициальной дисфункции кроветворения). За период проведения интенсивных блоков ПХТ зарегистрированы следующие документированные инфекции: 2 эпизода энтероколита с выявлением антигена *C. difficile*; 3 эпизода локальной реактивации BCG с регионарным лимфаденитом; бактериемии с высевами: *Sphingomonas paucimobilis* у 2 пациентов, *C.parapsilosis*, *C. guilliermondii*; инфекции мягких тканей с высевом *Candida parapsilosis*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*; респираторные вирусные инфекции с выявлением риновируса, аденовируса, метапневмовируса и парагриппа. В периоды аплазии кроветворения у пациентов отмечалась высокая трансфузионная потребность с медианой количества трансфузий тромбоконцентрата 30 (13–52) и эритроцитарной массы 15 (8–23). С каждым последующим циклом ХТ, по мере разрешения костномозговой недостаточности, связанной с основным заболеванием, отмечалось уменьшение потребности в заместительных трансфузиях. При проведении консолидирующей фазы (монотерапии 2-CdA) гематологическая токсичность проявлялась нейтропенией II степени, анемией I–II степени, в 2 случаях — тромбоцитопенией с минимальным уровнем тромбоцитов 100 тыс./мкл, заместительные трансфузии не проводились. Из документированных инфекций отмечалось развитие ОРВИ с выявлением метапневмовируса и РС-вируса. Висцеральная токсичность проявлялась в виде транзиторного повышения активности печеночных ферментов (АлТ, АсТ) у 3 пациентов до максимального уровня 2N. Развития неврологической и почечной токсичности, описанной у взрослых пациентов [12], не наблюдалось.

Анализ выживаемости. Общая выживаемость пациентов 1-й группы составила $65,7 \pm 12,8\%$, 2-й груп-

пы — $88,8 \pm 10\%$, $p=0,27$. Бессобытийная выживаемость в 1-й группе составила $33,9 \pm 12\%$, во 2-й — $88,8 \pm 10\%$, $p=0,0207$. Кривые выживаемости представлены на рисунках 3 и 4.

Обсуждение

Данное исследование сосредоточено на пациентах с ГКЛ группы высокого риска ввиду неблагоприятного прогноза заболевания. Несмотря на успехи стандартной терапии, смертность в этой группе остается крайне высокой. Интенсификация терапии за счет добавления этопозиды и метотрексата не привела к качественному улучшению результатов лечения [2]. Как показано в нашем исследовании, 55,5% пациентов нуждались в проведении альтернативного лечения в связи с неэффективностью 1-й линии терапии. Согласно международным публикациям, существует несколько препаратов, эффективных в лечении пациентов с ГКЛ, не ответивших на стандартную терапию. В частности, описано применение циклоспорина А и интерферона- α , антагонистов ФНО- α , талидомида, 2-дезоксикоформицина [16–20]. Эффективность этих препаратов не была верифицирована в клинических исследованиях. Применение трансплантации гематопоэтических стволовых клеток ассоциировано с высоким риском висцеральной токсичности и смертности (до 45%), обусловленным предшествующим специфическим поражением печени и легких [21–24].

В 1994 г. появились первые сообщения об успешном применении 2-CdA в случаях рефрактерного течения моносистемного ГКЛ у взрослых пациентов и детей. Однако монотерапия 2-CdA пациентов МСОР+ в большинстве случаев была не очень успешной [12, 25, 26]. Основываясь на доказанном *in vitro* синергизме 2-CdA и Ara-C, а также успешном опыте терапии пациентов с острым миелобластным лейкозом, данную ХТ стали использовать для лечения рефрактерных форм ГКЛ группы высокого риска [27].

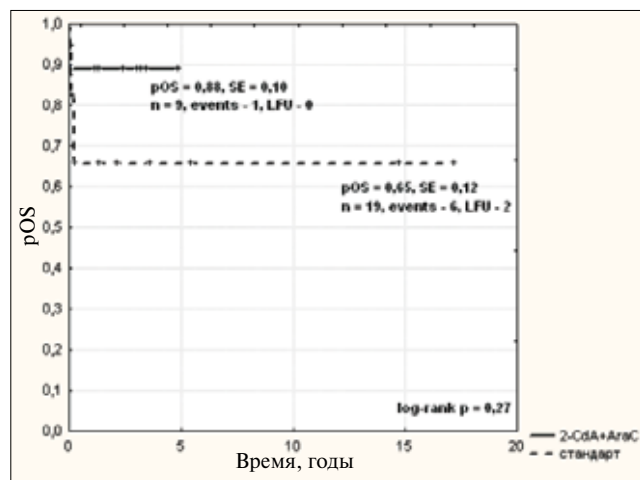


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов, получавших стандартную терапию в 1-й линии ($n=19$) и терапию по пилотному протоколу ($n=9$)

Начиная с 2001 г. в нашем центре внедрена комбинированная ХТ 2-CdA+Ara-C в качестве 2-й линии терапии пациентов с рефрактерными формами ГКЛ. На основании успешного опыта с 2005 г. комбинация 2-CdA+Ara-C была внедрена в 1-ю линию терапии пациентов ГКЛ высокого риска. Несмотря на небольшое число и длительность наблюдений, результаты терапии позволяют предполагать, что данная комбинация является наиболее эффективной медикаментозной терапией для пациентов с ГКЛ группы высокого риска.

Следует подчеркнуть, что динамика ответа на терапию у больных с ГКЛ замедлена в сравнении с пациентами с гемобластомами. Достижение функционального ответа происходило на сроках 5 и 7,4 мес в группах, получивших 2-CdA+Ara-C в 1-ю и во 2-ю линии соответственно, тогда как время достижения полного ответа составило 9 и 11,7 мес.

Терапия 2-CdA+Ara-C у всех пациентов индуцировала развитие тяжелой гематологической токсичности с высокой потребностью в заместительных трансфузиях, а также развитие тяжелых инфекционных осложнений, потребовавших назначения множественных противомикробных и противовирусных препаратов. Отсроченной токсичности не отмечалось. Таким образом, ХТ в составе 2-CdA+Ara-C должна проводиться в специализированных клиниках в связи с высокими требованиями к сопроводительной терапии.

В нашем исследовании показано, что пациенты, получившие терапию 2-CdA+Ara-C с наибольшим интервалом по отношению к началу стандартной терапии, умерли (в 1 случае в статусе полного ответа, вследствие развития необратимого осложнения). Мы полагаем, что более раннее начало альтернативной ХТ (2-CdA+Ara-C) дает больше шансов на благоприятный исход лечения.

Рецидив заболевания развился у 1 пациента, получавшего лечение по стандартному протоколу. У пациентов, получивших 2-CdA+Ara-C как в 1-й, так и во

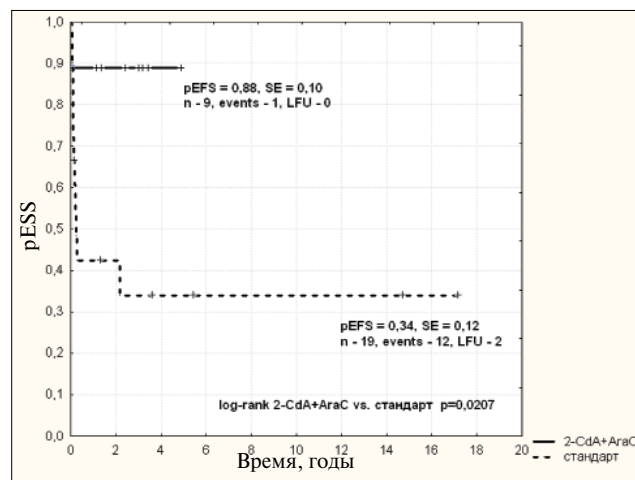


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость пациентов, получавших стандартную терапию в 1-й линии ($n=19$) и терапию по пилотному протоколу ($n=9$)

2-й линии терапии, рецидивов заболевания не зарегистрировано.

Перманентные осложнения развились у всех 6 пациентов, получивших стандартные протоколы лечения, с преобладанием пневмофиброза (67%) и несахарного диабета (50%). В подгруппе пациентов, получивших 2-CdA+Ara-C во 2-й линии — у 1 пациента в виде несахарного диабета и цирроза печени. В группе пациентов, получивших 2-CdA+Ara-C в 1-й линии, ни у одного пациента не было зарегистрировано развития перманентных осложнений. Несмотря на небольшую длительность наблюдения, полученные данные позволяют предположить, что проведение более интенсивной ХТ (2-CdA+Ara-C) улучшает качество ответа на терапию с точки зрения риска развития перманентных осложнений.

Суммируя вышесказанное, мы делаем вывод, что назначение ХТ 2-CdA+Ara-C в качестве 2-й ли-

нии терапии становится стандартом клинической практики. Данные нашего исследования подчеркивают необходимость своевременного назначения альтернативной терапии, решение о котором должно быть принято не позднее, чем через 6 нед от начала стандартной терапии. На сегодняшний день проведение данной ХТ в 1-й линии не может быть рекомендовано к широкому применению ввиду развития тяжелой гематологической токсичности и высокой частоты жизнеугрожающих осложнений. Для окончательных выводов о целесообразности использования 2-CdA+Ara-C в 1-й линии терапии необходимо проведение сравнительных исследований, рассматривающих в качестве критериев эффективности не только частоту ответа и общую выживаемость, но и частоту реактиваций и отсроченных осложнений.

Л и т е р а т у р а

- Egeler R.M., D'Angio G.J. Langerhans cell histiocytosis. *J. Pediatr* 1995 Jul;127(1):1–11.
- Schmitz L., Favara B.E. Nosology and pathology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998 Apr;12(2):221–46.
- Arico M., Egeler R.M. Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998 Apr;12(2):247–58.
- Ladisch S., Gadner H., Arico M., Broadbent V., Grois N., Jakobson A., Komp D., Nicholson H.S. LCH-I: a randomized trial of etoposide vs. vinblastine in disseminated Langerhans cell histiocytosis. *The Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol* 1994;23(2):107–10.
- Broadbent V., Gadner H. Current therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998 Apr;12(2):327–38.
- Minkov M., Grois N., Heitger A., Potschger U., Westemeier T., Gadner H. Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. *DAL-HX Study Group. Klin Pediatr* 2000 Jul;212(4):139–44.
- Gadner H., Grois N., Potschger U., Minkov M., Arico M., Braier J., Broadbent V., Donadieu J., Henter J.I., McCarter R. et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* 2008 Mar;111(5):2556–62.
- Gadner H., Grois N., Arico M., Broadbent V., Ceci A., Jakobson A., Komp D., Michaelis J., Nicholson S., Potschger U. et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001 May;138(5):728–34.
- Minkov M., Grois N., Heitger A., Potschger U., Westemeier T., Gadner H. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator. *Med Pediatr Oncol* 2002 Dec;39(6):581–5.
- Haupt R., Nanduri V., Calevo M.G., Bernstrand C., Braier J.L., Broadbent V., Rey G., McClain K.L., Janka-Schaub G., Egeler R.M. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2004 May;42(5):438–44.
- Pollono D., Rey G., Latella A., Rosso D., Chantada G., Braier J. Reactivation and risk of sequelae in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007 Jun;48(7):696–9.
- Saven A., Foon K.A., Piro L.D. 2-Chlorodeoxyadenosine-induced complete remissions in Langerhans-cell histiocytosis. *Ann Intern Med* 1994 Sep;121(6):430–2.
- Stine K.C., Saylor R.L., Williams L.L., Becton D.L. 2-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) for the treatment of refractory or recurrent Langerhans cell histiocytosis (LCH) in pediatric patients. *Med Pediatr Oncol* 1997 Oct;29(4):288–92.
- Weitzman S., Wayne A.S., Arceci R., Lipton J.M., Whitlock J.A. Nucleoside analogues in the therapy of Langerhans cell histiocytosis: a survey of members of the histiocyte society and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 1999 Nov;33(5):476–81.
- Weitzman S., Braier J., Donadieu J., Egeler R.M., Grois N., Ladisch S., Potschger U., Webb D., Whitlock J., Arceci R.J. 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). Results of the LCH-S-98 protocol of the Histiocyte Society. *Pediatr Blood Cancer* 2009 Dec;53(7):1271–6.
- Arceci R.J., Brenner M.K., Pritchard J. Controversies and new approaches to treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998 Apr;12(2):339–57.
- Jakobson A.M., Kreuger A., Hagberg H., Sundstrom C. Treatment of Langerhans cell histiocytosis with alpha-interferon. *Lancet* 1987 Dec;2(8574):1520–1.
- McCowage G.B., Frush D.P., Kurtzberg J. Successful treatment of two children with Langerhans' cell histiocytosis with 2'-deoxycoformycin. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996 May;18(2):154–8.
- Minkov M., Grois N., Broadbent V., Ceci A., Jakobson A., Ladisch S. Cyclosporine A therapy for multisystem langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1999 Nov;33(5):482–5.
- Minkov M., Grois N., Braier J., Rosso D., Arico M., Broadbent V., Gadner H., Ladisch S. Immunosuppressive treatment for chemotherapy-resistant multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2003 Apr;40(4):253–6.
- Caselli D., Arico M. The role of BMT in childhood histiocytoses. *Bone Marrow Transplant* 2008 Jun;41 (Suppl 2):8–13.
- Conter V., Reciputo A., Arrigo C., Bozzato N., Sala A., Arico M. Bone marrow transplantation for refractory Langerhans' cell histiocytosis. *Haematologica* 1996 Sep;81(5):468–71.
- Greinix H.T., Storb R., Sanders J.E., Petersen F.B. Marrow transplantation for treatment of multisystem progressive Langerhans cell histiocytosis. *Bone Marrow Transplant* 1992 Jul;10(1):39–44.
- Kesik V., Citak C., Kismet E., Koseoglu V., Akyuz C. Hematopoietic stem cell transplantation in Langerhans cell histiocytosis: case report and review of the literature. *Pediatr Transplant* 2009 May;13(3):371–4.
- Stine K.C., Saylor R.L., Saccente S., McClain K.L., Becton D.L. Efficacy of continuous infusion 2-CdA (cladribine) in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004 Jul;43(1):81–4.
- Saven A., Burian C. Cladribine activity in adult langerhans-cell histiocytosis. *Blood* 1999 Jun 15;93(12):4125–30.
- Bernard F., Thomas C., Bertrand Y., Munzer M., Landman P.J., Ouache M., Colin V.M., Perel Y., Chastagner P., Vermylen C. et al. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. *Eur J Cancer* 2005 Nov;41(17):26.