

Сравнительная эффективность терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в Санкт-Петербурге с использованием двух версий протокола COALL-92

Э.Г. Бойченко¹, Э.М. Петрова¹, И.А. Гарбузова¹, Е.А. Никитина¹, Л.М. Щугарева¹,
Т.Н. Кулакова¹, Т.А. Макарова¹, М.Б. Белогурова², Г.Г. Радулеску², Т.Д. Викторович², Э.Д. Чавпецова²,
Л.И. Шац², Г.И. Улейская², И.С. Мартынкевич³, Е.Е. Зуева⁴

¹Отделение химиотерапии лейкозов Детской городской больницы № 1, Санкт-Петербург;

²отделение детской онкологии и гематологии Городской больницы № 31, Санкт-Петербург;

³Российский НИИ гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург;

⁴Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Контакты: Эльмира Госмановна Бойченко boychenko-elmira@yandex.ru

В статье представлены результаты лечения детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в специализированных стационарах Санкт-Петербурга по 2 модифицированным версиям немецкой программы CO ALL-92 за период с 01.01.1993 по 01.01.2007. В исследование было включено 438 первичных пациентов с ОЛЛ в возрасте от 4 мес до 17 лет 4 мес. Диагноз ОЛЛ устанавливали на основании международных критериев. С учетом прогностических факторов пациенты распределялись на 2 группы риска, что определяло интенсивность проводимой химиотерапии. 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. Проведен сравнительный анализ результатов лечения детей с ОЛЛ в соответствии с 2 версиями модифицированного немецкого протокола COALL-92.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, интенсивная химиотерапия

Comparative efficacy of acute lymphoblastic leukemia treatment of children in St.-Petersburg using two COALL-92 versions

E.G. Boychenko¹, E.M. Petrova¹, I.A. Garbuzova¹, E.A. Nikitina¹, L.M. Shchugareva¹,
T.N. Kulakova¹, T.A. Makarova¹, M.B. Belogurova², G.G. Radulesku², T.D. Viktorovich², E.D. Chavpetsova²,
L.I. Shats², G.I. Uleyskaya², I.S. Martynkevich³, E.E. Zueva⁴

¹Municipal Children Hospital № 1, St.-Petersburg;

²Municipal Clinical Hospital № 31, St.-Petersburg;

³Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St.-Petersburg;

⁴Saint-Petersburg Pavlov State Medical University

Treatment results in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treating in St.-Petersburg hospitals according to two modified version of German protocol COALL-92 from 01.01.1993 to 01.01.2007 are presented. 438 primary ALL patients aged from 4 months to 17 years have been included in the study. ALL diagnosed according to international criteria. Based on prognostic factors patients were allocated to one of two risk groups, which determined therapy intensity. The total treatment duration in both groups was 2 years and consisted of 5.5–8 months intensive phase with subsequent maintenance therapy. A comparative treatment results analysis in children with ALL according to two modified versions of COALL-92 is presented.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, intensive chemotherapy

Введение

В начале 90-х годов в России началось активное внедрение принятых на Западе методов терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). К этому времени в Санкт-Петербурге процент детей с 5-летней ремиссией ОЛЛ составлял от 3,8 до 19,6% в зависимости от характера проводимого лечения [1]. На развитие интенсивной химиотерапии (ХТ) в Санкт-Петербурге, благодаря сотрудничеству между Медицинскими университетами Гамбурга и Санкт-Петербурга, главное влияние оказала терапевтическая программа немецкой кооперативной исследовательской группы по лечению ОЛЛ у детей (CO ALL). Группа COALL была

основана в 1980 г. и является частью немецкого Общества детской онкологии и гематологии. В ее состав входят 24 детские онкогематологические клиники на территории Германии. К началу 90-х годов группой COALL было завершено 3 клинических исследования (COALL-82, 85, 89) и начата работа над протоколом COALL-92.

На основании серии проведенных исследований, в которые был включен 1191 пациент в возрасте до 18 лет, были сделаны следующие принципиальные выводы [2–6]:

1. Индукционная терапия без L-аспарагиназы (L-asparaginase) настолько же эффективна и при этом менее

опасна, чем 4-компонентные схемы терапии индукции.

2. Для большинства больных, за исключением пациентов с Т-клеточным иммунофенотипом и исходным уровнем лейкоцитов $\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$, лечение метотрексатом (МТХ) в промежуточной дозе и множественные интратекальные (и/т) введения МТХ являются настолько же эффективными в плане контроля над нейрорлейкемией, как и облучение центральной нервной системы (ЦНС).

3. Использование 6-тиогуанина (6-ТГ) для поддерживающей терапии ОЛЛ не имеет преимуществ по сравнению со стандартной терапией 6-меркаптопурином, поскольку 6-ТГ отличается высокой гематологической токсичностью.

4. Двадцатичетырехчасовая инфузия да унорубина с целью снижения его кардиотоксичности оказывает такой же цитотоксический эффект на лейкоэмические клетки, как однократная, а ответ на даунорубин, введенный в течение первой недели, имеет прогностическую значимость.

В 1992 г. в сотрудничестве с Университетской клиникой детской гематологии и онкологии Гамбурга и при непосредственном участии руководителя группы COALL Гритты Янка-Шауб с целью улучшения результатов лечения ОЛЛ у детей был разработан специальный протокол для Санкт-Петербурга, получивший название PECO-92 (Петербург-COALL-92). В оригинальный протокол COALL-92 были внесены модификации, адаптирующие эту лечебную программу для применения в условиях российских клиник, в частности, были уменьшены разовые дозы L-asr и цитозара.

Внедрение протокола PECO-92 (PE CO) началось в сентябре 1992 г. В последующем, по мере накопления клинического опыта проведения интенсивной ХТ и сопроводительного лечения, а также с учетом выводов, сделанных на основании комплексного анализа результатов терапии по протоколу PECO, в январе 1999 г. был осуществлен переход на протокол CO ALL-92-Санкт-Петербург (COALL), который явился 2-й версией немецкой лечебной программы COALL-92, созданной для Санкт-Петербурга, и был более приближен к оригинальному протоколу.

За 15 лет накоплен большой клинический опыт проведения специфической ХТ и сопроводительного лечения, анализ которого необходим для оптимизации терапии ОЛЛ у детей в России. В статье представлены результаты лечения ОЛЛ в соответствии с двумя модифицированными версиями немецкого протокола COALL-92 за период с 01.01.1993 по 01.01.2007.

Пациенты

Набор первичных пациентов. В настоящей работе проанализированы первичные больные ОЛЛ, поступившие в Детскую городскую больницу № 1 Санкт-Петербурга (отделение ХТ лейкозов (зав. отделением Э.М. Петрова, Э.Г. Бойченко)) и Городскую больницу

№ 31 Санкт-Петербурга (отделение детской онкологии и гематологии (зав. отделением М.Б. Белогурова)), с 01.01.1993 по 01.01.2007. К категории первичных были отнесены пациенты, которые не получали ХТ до начала специфического лечения, либо получили лечение преднизолоном длительностью не более 7 дней, поскольку такая терапия могла быть приравнена к циторедуктивной предварительной фазе; диагноз ОЛЛ в этом случае был подтвержден данными цитохимии и иммунологии. Всего в вышеперечисленных клиниках в рамках данного исследования было зарегистрировано 474 первичных пациента с ОЛЛ в возрасте от 4 мес до 17 лет 4 мес.

Критерии включения. Пациенты включались в исследование, если они соответствовали следующим условиям:

- возраст на момент постановки диагноза — от 0 до 18 лет;
- начало индукционной терапии — внутри временного промежутка 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.

Больные не включались в исследование, если был положительным хотя бы один из перечисленных ниже признаков:

- ОЛЛ — вторая злокачественная опухоль;
- В-ОЛЛ (пациенты с морфологическим вариантом FAB L3 и иммунофенотипом зрелых В-клеток);
- тяжелое сопутствующее заболевание, не позволяющее проводить ХТ 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).

Тридцать шесть первичных пациентов не были включены в анализ, поскольку не соответствовали критериям включения. В табл. 1 представлены результаты анализа соответствия первичных пациентов вышеперечисленным требованиям. На основании проведенного анализа в исследование включено 438 первичных пациентов с ОЛЛ.

Клинические группы, проанализированные в данной работе:

1. Для анализа результатов лечения по протоколу PECO были взяты все первичные больные ($n = 214$), поступившие в вышеуказанные клиники в период с 01.01.1993 по 31.12.1998 и получавшие лечение в соответствии с данным протоколом.

Таблица 1. Анализ соответствия первичных пациентов критериям включения

	РЕСО	COALL
Общее число первичных пациентов с ОЛЛ	233	241
<i>Исключены из анализа:</i>		
Несоответствие критериям включения в исследование	—	2
Смерть до начала терапии по протоколу	—	1
Тяжелые сопутствующие заболевания	2	4
Отказ родителей от лечения	4	2
Изменения в терапии индукции	5	4
Неоправданный перевод в группу высокого риска	3	—
В-ОЛЛ	3	1
Серьезные отклонения от протокола	2	1
Перевод в другие клиники, не входящие в исследование	—	2
Общее число пациентов, включенных в исследование	214	224

2. Для анализа результатов лечения по протоколу COALL были взяты все первичные больные ($n = 224$), поступившие в вышеуказанные клиники в период с 01.01.1999 по 01.01.2007 и получавшие лечение в соответствии с данным протоколом.

Описание программы терапии острого лимфобластного лейкоза у детей РЕСО-92 (РЕСО)

Терапевтическая программа РЕСО была разработана в июне—августе 1992 г. на основе немецкого протокола COALL-92 под руководством профессора Университетской клиники Гамбурга Г. Янка-Шауб.

Важными отличиями от оригинального протокола COALL-92 были следующие:

- замена преднизолона на дексаметазон в фазе индукции ремиссии;
- уменьшение разовой дозы внутривенно вводимой L-asr с 45 000 до 25 000 ЕД/м²;
- отмена приема 6-меркаптопурина (6-МП) на этапе консолидации у пациентов группы высокого риска (HR);
- отмена 4-го введения MTX в промежуточно-высокой дозе (ImHD MTX, 1 г/м²) у больных группы HR на этапе консолидации;
- уменьшение дозы цитарабина на этапе консолидации с 3 до 2 г/м²;
- укорочение реиндукции за счет исключения блоков терапии с использованием циклофосфана и цитарабина;
- исключение и/т введений MTX у больных группы низкого риска (LR) на этапе поддерживающей терапии.

С учетом прогностически значимых факторов риска пациенты были разделены на группы низкого (LR) и высокого риска (HR). К неблагоприятным факторам, каждый из которых имел самостоятельное прогностическое значение, относились следующие:

- исходный уровень лейкоцитов $\geq 25,0 \times 10^9/\text{л}$;
- первичное вовлечение средостения и/или ЦНС;
- Т-клеточный иммунологический вариант;
- наличие филадельфийской хромосомы;
- отсутствие костномозговой ремиссии на 28-й день от начала терапии индукции.

Общая продолжительность лечения в обеих группах составляла 2 года и предполагала проведение интенсивной фазы в течение 4,5–6 мес с последующим переводом на поддерживающую терапию. На 28-й день от начала терапии производилась контрольная пункция костного мозга.

Интенсивная фаза состояла из 4 этапов: индукция, консолидация, этап профилактики нейрорлейкемии

Таблица 2. Критерии стратификации на группы риска в зависимости от протокола

Факторы риска	Низкий риск		Высокий риск	
	РЕСО	COALL	РЕСО	COALL
Инициальный лейкоцитоз	< 25 000	< 25 000	$\geq 25 000$	$\geq 25 000$
Иммунофенотип	non-T-ОЛЛ	non-T-ОЛЛ	T-ОЛЛ	T-ОЛЛ и pre-pre-B-ОЛЛ
Возраст	Не учитывался	> 1 года, но < 10 лет	Не учитывался	≥ 10 лет
Поражение ЦНС	Нет	Нет	Определяется	Определяется
Вовлечение средостения	Нет	Нет	Определяется	Определяется
t(4;11)	Не учитывалась	Нет	Не учитывалась	Определяется
t(9;22)	Нет	Нет	Определяется	Определяется
Ремиссия на 28-й день от начала индукции	Да	Да	Нет	Нет

Таблица 3. Протоколы РЕСО и СОАЛЛ: индукция и фаза интенсивной ХТ

Протокол	РЕСО				СОАЛЛ			
	Низкий		Высокий		Низкий		Высокий	
	Доза/м ²	Путь; неделя	Доза/м ²	Путь; неделя	Доза/м ²	Путь; неделя	Доза/м ²	Путь; неделя
Индукция								
Преднизолон			60 мг	РО ежедневно; (-1)			60 мг	РО ежедневно; (-1)
Дексаметазон	6 мг	РО ежедневно; 1–4	6 мг	РО ежедневно; 1–4	6 мг	РО ежедневно; 1–4	6 мг	РО ежедневно; 1–4
Винкристин	1,5 мг	в/в еженедельно № 4; 1–4	1,5 мг	в/в еженедельно № 4; 1–4	1,5 мг	в/в еженедельно № 4; 1–4	1,5 мг	в/в еженедельно № 4; 1–4
Даунорубин	36 мг	в/в еженедельно № 4; 1–4	36 мг	в/в еженедельно № 4; 1–4	36 мг	в/в еженедельно № 4; 1–4	36 мг	в/в еженедельно № 4; 1–4
Консолидация								
Ранняя интенсификация								
Меркаптопурин	100 мг	РО ежедневно; 5, 7, 9		Не применялся	100 мг	РО ежедневно; 5, 7, 12	100 мг	РО ежедневно; 7, 9, 11
HDMTX	1000 мг	в/в за 24 ч № 3; 5, 7, 9	1000 мг ²	в/в за 24 ч № 3; 5, 7, 9	1000 мг	в/в за 24 ч № 3; 5, 7, 12	1000 мг	в/в за 24 ч № 4; 5, 7, 9, 11
L-aspar	25 000 ЕД	в/в № 4; 5, 7, 9, 11	25 000 ЕД	в/в № 5; 5, 7, 9, 11, 14	25 000 ЕД	в/в № 3; 5, 9, 12	25 000 ЕД	в/в № 4; 5, 7, 13, 16
Цитарабин					300 мг	в/в № 1; 7	300 мг	в/в № 2; 9, 11
VM-26					165 мг	в/в № 1; 7	165 мг	в/в № 2; 9, 11
Циклофосфамид			1000 мг	в/в № 2; 5, 7			900 мг	в/в № 2; 5, 7
HDara-C	8000 мг	в/в № 1; 11	8 000 мг	в/в № 2; 11, 14	8000 мг	в/в № 1; 9	8 000 мг	в/в № 2; 13, 16
Пресимптоматическая терапия ЦНС								
Меркаптопурин	50 мг	РО ежедневно; 14–17	50 мг	РО ежедневно; 15–20	50 мг	РО ежедневно; 14–17	50 мг	РО ежедневно; 19–22
Метотрекат	Возр.	э/л еженедельно; № 4	Возр.	э/л еженедельно; № 4	Возр.	э/л еженедельно; № 4	Возр.	э/л еженедельно; № 4
Отсроченная интенсификация								
Ремиссия								
Меркаптопурин					100 мг	РО ежедневно; 20	100 мг	РО ежедневно; 28, 30
L-aspar	25 000 ЕД	в/в № 1; 19	25 000 ЕД	в/в № 2; 22, 25	25 000 ЕД	в/в № 1; 19	25 000 ЕД	в/в № 2; 24, 27
Доксорубин	30 мг	в/в № 2; 18, 19	30 мг	в/в № 4; 21, 22, 24, 25	30 мг	в/в № 2; 18, 19	30 мг	в/в № 4; 23, 24, 26, 27
Дексаметазон	6 мг	РО ежедневно; 18	10 мг	РО ежедневно; 21, 24	10 мг	РО ежедневно; 18	10 мг	РО ежедневно; 23, 26
Винкристин	1,5 мг	в/в № 2; 18, 19	1,5 мг	в/в № 4; 21, 22, 24, 25	1,5 мг	в/в № 2; 18, 19	1,5 мг	в/в № 4; 23, 24, 26, 27
Цитарабин					90 мг	в/в 1 блок по 4 дня; 20	90 мг	в/в 2 блока по 4 дня; 28, 30
Циклофосфамид					900 мг	в/в № 1; 20	900 мг	в/в № 2; 28, 30

Примечание (здесь и далее). РО — прием препарата через рот (per os), в/в — внутривенное введение препарата.

Таблица 4. Протоколы PECO и COALL: профилактика нейрорлейкемии

Протокол		PECO		COALL	
Инtrateкальная терапия					
Этап лечения	N	Режим введения		N	Режим введения
Индукция	1	День 1, MTX		1	День 1, MTX
Интенсивная фаза	9	MTX, недели Низкий риск: 5, 7, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 20 Высокий риск: 5, 7, 9, 17, 18, 19, 20, 21, 24		11	MTX, недели Низкий риск: 5, 7, 9, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22 Высокий риск: 5, 7, 9, 11, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 28
Поддерживающая терапия	0			6	По 2 MTX и/т через 3, 6, 9 мес от начала ПТ
Всего	10			18	
Краниальное облучение					
	18 Гр (41 % больных)			12 Гр (25 % больных)	

и реиндукция. На протяжении интенсивной фазы пациенты обеих групп риска получали по 10 и/т введений MTX. Этап профилактики нейрорлейкемии (отдельная фаза между консолидацией и реиндукцией, которая состояла только из 4 еженедельных Lp на фоне 6-МП) предусматривал проведение у всех пациентов группы высокого риска краниального облучения в суммарной очаговой дозе (СОД) 18 Гр.

Описание программы терапии острого лимфобластного лейкоза у детей COALL-92-Санкт-Петербург (COALL)

С 01.01.1999 началось использование следующей версии протокола COALL-92, которая получила название COALL-92-Санкт-Петербург. В ней, в отличие от оригинального протокола COALL-92, были сохранены некоторые элементы терапии, показавшие свою эффективность в ходе применения протокола PECO:

- замена преднизолона на дексаметазон в фазе индукции ремиссии;
- уменьшение дозы L-asr с 45000 до 25000 Ед/м²;
- уменьшение разовой дозы цитарабина на этапе консолидации с 3 до 2 г/м².

Распределение больных на группы риска проводилось с учетом ранее принятых критериев, однако было введено 3 дополнительных критерия неблагоприятного прогноза:

- pge-pge-B-клеточный иммунологический вариант;
- возраст пациента ≥ 10 лет;
- выявление t(4;11) при цитогенетическом исследовании.

Критерии стратификации пациентов на группы риска представлены в табл. 2.

В дизайн протокола COALL, по сравнению с PECO, были добавлены следующие терапевтические элементы.

Для пациентов группы LR была усилена терапия реиндукции путем добавления циклофосфа-

мида в дозе 900 мг/м² с четырьмя последующими введениями цитарабина в дозе 90 мг/м² и одновременным ежедневным приемом 6-МП (100 мг/м²) в течение недели; кроме того, на этапе поддерживающей терапии была усилена профилактическая терапия ЦНС за счет дополнительных люмбальных пункций.

- Терапия детей группы HR на этапе консолидации была усилена дополнительным четвертым блоком с введением ImHD MTX (1 г/м²), вумона (VM-26, 165 мг/м²) и цитарабина (300 мг/м²) одновременно с ежедневным приемом 6-МП в течение недели (100 мг/м²); также ежедневным приемом 6-МП (100 мг/м²) в течение недели были усилены 2-е и 3-е введения HD MTX. Этап реиндукции был удлинен за счет 2 добавочных введений винкристина и адриабластина с L-asr и дополнительного блока с циклофосфамидом и цитарабином.

- Были редуцированы показания к проведению профилактического краниального облучения, а также его доза: облучение черепа в СОД 12 Гр проводилось только детям с исходным гиперлейкоцитозом ($\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$) 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 нед) с и/т введением MTX. Все дети на протяжении фазы интенсивной ХТ с целью профилактики нейрорлейкемии получили по 12 и/т введений MTX.

Поддерживающая терапия в обеих группах состояла из ежедневного приема 6-МП (50 мг/м², *per os*) и еженедельного приема MTX (20 мг/м², *per os*) с обязательной коррекцией дозы в зависимости от уровня лейкоцитов.

Терапевтические планы протоколов PECO и COALL с характеристикой этапов интенсивной и поддерживаю-

Таблица 5. Протоколы PECO и COALL: поддерживающая терапия

Препарат	PECO	COALL
	Доза/м ² (путь введения, кратность)	
Меркаптопурин	60 мг (РО, ежедневно)	50 мг (РО, ежедневно)
MTX	25 мг (РО, еженедельно)	20 мг (РО, еженедельно)

шей терапии, а также особенностей ЦНС-направленного лечения суммированы и представлены в табл. 3–5.

Диагностика и определение событий

Диагноз ОЛЛ устанавливали на основании международных критериев с оценкой клинических данных, анализов периферической крови, результатов исследования костного мозга при наличии $\geq 25\%$ бластов, имеющих лимфоидную природу. Для верификации биологического варианта лейкемии использовали морфологическое, цитохимическое, иммунологическое, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования моноклеаров костного мозга.

В ходе иммунофенотипирования устанавливалась линейная принадлежность лейкоэмических бластов. ОЛЛ из клеток-предшественников В-клеточного ряда был диагностирован, если $> 20\%$ 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 в миелограмме было $> 20\%$ бластных клеток, положительных по TdT, CD2, цитоплазматическому CD3 (CyCD3) и/или CD7. Острый недифференцированный лейкоз (AUL) диагностировали, когда все маркеры, характерные для pro-B, common, pre-B и Т-клеточных вариантов ОЛЛ, а также все миеломаркеры были отрицательными.

Поражение ЦНС диагностировали при наличии в спинномозговой жидкости > 5 ядросодержащих клеток в 1 мкл и лейкоэмических бластных клеток, либо при выявлении очаговой неврологической симптоматики или лейкоэмической инфильтрации головного мозга с использованием магнитно-резонансной томографии с контрастированием.

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

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

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

Рефрактерными к терапии (non-responders) считались пациенты, не достигшие ремиссии на день 56 (после 2 блоков интенсивной ХТ для больных высокого риска); пациенты, не достигшие ремиссии по окончании этапа индукции (день 28), относились к категории late-responders.

Изолированный костномозговой рецидив регистрировался в случае появления $> 20\%$ бластов в костном мозге после ранее достигнутой ремиссии. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрацией **комбинированный костномозговой рецидив** диагностировался при наличии $> 5\%$ лимфобластов в костном мозге.

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

Вторая опухоль — развитие 2-го онкологического заболевания после окончания или на фоне ХТ по поводу ОЛЛ.

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

Статистический анализ

Для сравнения кривых выживаемости использовали 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

Характеристика пациентов. За период с 01.01.1993 по 01.01.2007 терапию ОЛЛ по описанным протоколам получили 438 пациентов в возрасте от 4 мес до 17 лет 4 мес.

Инициальные клинические характеристики пациентов детально представлены в табл. 6. Достоверных различий по возрасту, числу лейкоцитов в периферической крови, гепатомегалии и исходному вовлечению ЦНС на момент постановки диагноза между больными, получившими терапию по протоколам PE CO и COALL, обнаружено не было. Выявлены достоверные различия в отношении преобладания в группе PECO пациентов мужского пола ($p = 0,032$), с инициальным вовлечением средостения ($p = 0,005$) и спленомегалией > 4 см ($p = 0,002$).

Таблица 6. Инициальные клинико-лабораторные характеристики пациентов

Критерий	PECO-92	COALL-92	p
	абс. (%)	абс. (%)	
Общее число пациентов	214 (100)	224 (100)	
Возраст:			
< 1 года	2 (0,9)	6 (2,7)	0,105
1–9 лет	167 (78,0)	160 (71,3)	0,102
≥ 10 лет	45 (21,1)	58 (26,0)	0,240
Мальчики	141 (66,0)	125 (56,0)	0,032
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л:			
< 25,0	153 (71,5)	149 (66,5)	0,260
25,0–50,0	21 (9,8)	29 (13,0)	0,290
50,0–100,0	19 (8,9)	25 (11,1)	0,450
≥ 100,0	21 (9,8)	21 (9,4)	0,890
Вовлечение ЦНС:			
нет поражения	208 (97,1)	214 (95,5)	0,380
поражение ЦНС	6 (2,9)	10 (4,5)	0,380
Вовлечение средостения:			
нет поражения	175 (82,0)	204 (91,0)	0,005
поражение средостения	39 (18,0)	20 (9,0)	0,005
Размеры печени, см:			
0–1	24 (11,0)	63 (28,0)	< 0,001
1–2	49 (23,0)	47 (21,0)	1,000
2–3	48 (22,0)	36 (16,0)	0,990
≥ 4	93 (44,0)	78 (35,0)	0,054
Размеры селезенки, см:			
0–1	90 (42,0)	118 (53,0)	0,021
1–2	18 (8,0)	23 (10,0)	0,470
2–3	21 (10,0)	25 (11,0)	0,740
≥ 4	85 (40,0)	58 (26,0)	0,002
Иммунофенотип:			
нет данных	27 (13,0)	5 (2,1)	< 0,001
В-линейный ОЛЛ	144 (67,0)	188 (84,0)	< 0,001
Т-линейный ОЛЛ	43 (20,0)	31 (13,9)	0,089
Цитогенетика:			
нет данных	146 (68,0)	7 (3,0)	< 0,001
обследовано	68 (32,0)	217 (97,0)	< 0,001
t(9;22)	6 (8,8)	2 (0,9)	< 0,001
t(4;11)	2 (2,9)	4 (1,8)	0,180
t(12;21)	0	38 (17,5)	< 0,001
t(1;19)	1 (1,5)	3 (1,4)	0,930

Иммунофенотипирование моноклеаров костного мозга выполнено у 87% пациентов в группе PECO и 98% пациентов — в группе CO ALL. Анализ распределения больных по иммунологическому варианту бластной популяции показал, что 67 % детей в группе PECO и 84 % в группе COALL имели В-линейный иммунофенотип ($p < 0,001$). Число пациентов с Т-клеточным иммунофенотипом в обеих группах достоверно не отличалось и составило 20 % и 13 % соответственно ($p = 0,089$).

Распределение больных по цитогенетическим признакам оценить корректно не представлялось возможным, поскольку на начальном этапе внедрения

Таблица 7. Протоколы PECO и COALL: результаты лечения

		PECO, n = 214	COALL, n = 224	p
		абс. (%)	абс. (%)	
Смерть в индукции		7 (3,3)	3 (1,3)	0,160
Поздний ответ		11 (5,1)	2 (0,9)	0,005
Костномозговая ремиссия		207 (96,7)	221 (98,7)	0,160
Смерть в ремиссии		9 (4,2)	13 (5,8)	0,450
Рецидивы	Всего	68 (31,8)	44 (19,6)	0,003
	Костный мозг	43 (20,1)	27 (12,1)	0,022
	ЦНС	6 (2,8)	3 (1,3)	0,270
	Яички	4 (1,9)	2 (0,9)	0,360
	Другие	2 (0,9)	1 (0,4)	0,520
	Костный мозг и ЦНС	2 (0,9)	6 (2,7)	0,150
	Костный мозг и яички	10 (4,7)	3 (1,3)	0,030
	Костный мозг и другое	1 (0,5)	2 (0,9)	0,620
Вторичная опухоль		0	1 (0,4)	0,190
Полная ремиссия		121 (56,5)	157 (70,1)	0,004
Потерины из-под наблюдения		9 (4,2)	9 (4,0)	0,930
10-летняя rEFS		60 %	70 %	0,029
10-летняя rOS		70 %	78 %	0,056

Примечание. rEFS — вероятность бессобытийной выживаемости, rOS — вероятность общей выживаемости.

в клиническую практику программной терапии ОЛЛ отсутствовала возможность проведения полноценного цитогенетического анализа бластного клона. У 68 (146) % пациентов группы PECO цитогенетическое исследование не было проведено или оказалось неинформативным. При этом обращает внимание высокий процент пациентов с филадельфийской хромосомой: из 68 обследованных пациентов Ph-хромосома была выявлена у 6, что составило 8,8 %. На более позднем этапе цитогенетические и молекулярно-генетические методы стали частью рутинного обследования детей на момент установления диагноза. В группе CO ALL обследование выполнено у 97 (217) % пациентов.

Хромосомные aberrации, имеющие прогностическое значение, распределились в группе СО ALL следующим образом: $t(9;22)$ была выявлена у 2 (0,9 %); $t(4;11)$ — у 4 (1,8 %); $t(12;21)$ — у 38 (17,5 %) пациентов.

На основании критериев стратификации 125 (58 %) пациентов на протоколе PECO и 110 (49 %) на протоколе COALL были отнесены к группе LR ($p = 0,107$), а 89 (42 %) пациентов на протоколе PECO и 114 (51 %) пациентов на протоколе COALL — к группе HR ($p = 0,201$).

Результаты лечения больных ОЛЛ оценивали по показателям достижения полной ремиссии, количеству летальных исходов до и после достижения полной ремиссии, частоте рецидивов и числу детей, находящихся в полной продолжительной ремиссии, а также по кривым бессобытийной выживаемости (EFS), построенными по методу Каплана—Майера. Результаты лечения представлены в табл. 7.

Летальность на этапе индукционной терапии составила 3,3 % на протоколе PECO и 1,3 % — на протоколе COALL ($p = 0,160$). Среди причин «ранней летальности» были геморрагические (1 больной на протоколе PECO и 2 — на протоколе COALL) и инфекционные осложнения (3 случая на протоколе PECO), энцефалопатия вследствие лейкостаза при гиперлейкоцитозе (1 случай на протоколе COALL), прогрессирование основного заболевания несмотря на проводимую ХТ (3 больных на протоколе PECO).

Первичная рефрактерность к проводимой ХТ в группе PECO составила 5,1 %: отсутствие костномозговой ремиссии по завершении терапии индукции (поздний ответ) зарегистрировано у 11 пациентов. Несмотря на то, что в последующем, после проведения 2 блоков высокоинтенсивной ХТ у этих больных удалось достичь нормализации костномозгового кроветворения, на более поздних этапах у всех пациентов этой группы развились рецидивы заболевания. В группе COALL поздний ответ на инициальную терапию зарегистрирован только у 2 пациентов ($p = 0,005$).

Ремиссия после завершения этапа индукции достигнута у 96,7 % пациентов группы PECO и 98,7 % пациентов группы COALL ($p = 0,160$).

Летальность в ремиссии при лечении по протоколам PECO и COALL достоверно не различалась и составила 4,2 % и 5,8 % соответственно ($p = 0,450$). Основной причиной смерти были тяжелые инфекционные осложнения (5/5 на протоколе PECO и 5/7 на протоколе COALL).

Частота развития рецидивов значимо различалась на протоколах PECO и COALL (31,8 % против 19,6 %; $p = 0,003$). Кумулятивный риск развития рецидива составил в группе PECO 32,6 %, в группе COALL — 21,9 % ($p = 0,0271$) (рис. 1). Увеличение интенсивности протокола COALL на этапе консолидации — реиндукции привело к значимому снижению количества рецидивов в обеих группах риска: в группе низкого риска частота развития рецидивов сократилась с 27,2 % на протоколе PECO до 13,6 % на протоколе COALL, $p = 0,008$; а в группе высокого риска — с 38,2 % на протоколе PECO до 25,4 % на протоколе COALL, $p = 0,050$.

При анализе характеристики рецидивов в зависимости от локализации показано, что кумулятивный риск развития изолированного ЦНС-рецидива через 10 лет составил в группе PECO 2,87 %, в группе COALL — 1,35 % ($p = 0,339$) (рис. 2). Несмотря на сокращение показаний к лучевой терапии на протоколе COALL и уменьшение числа детей, получивших краиниальное облучение, усиление ЦНС-направленной терапии обеспечило надежную профилактику поражения ЦНС.

На момент проведения анализа вероятность бессобытийной выживаемости (pEFS) составила 60 % на протоколе PECO и 70 % — на протоколе COALL ($p_{\log\text{-rank}} = 0,0477$). Достоверно значимыми оказались различия между протоколами PECO и COALL в отношении безрецидивной выживаемости (pRFS 65 % против 74 %; $p_{\log\text{-rank}} = 0,0019$). Показатель общей выжи-

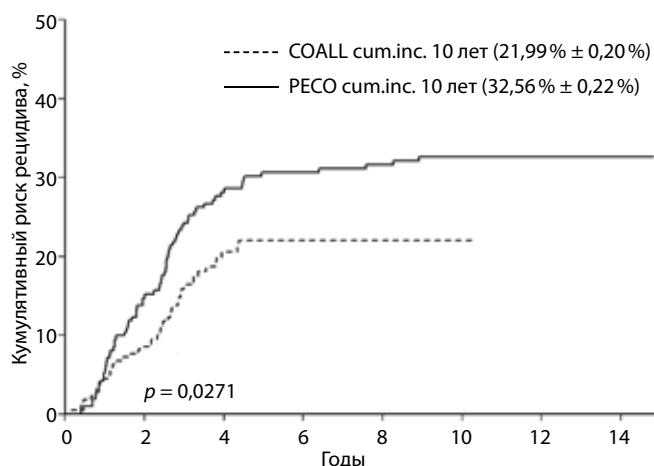


Рис. 1. Кумулятивный риск развития рецидивов

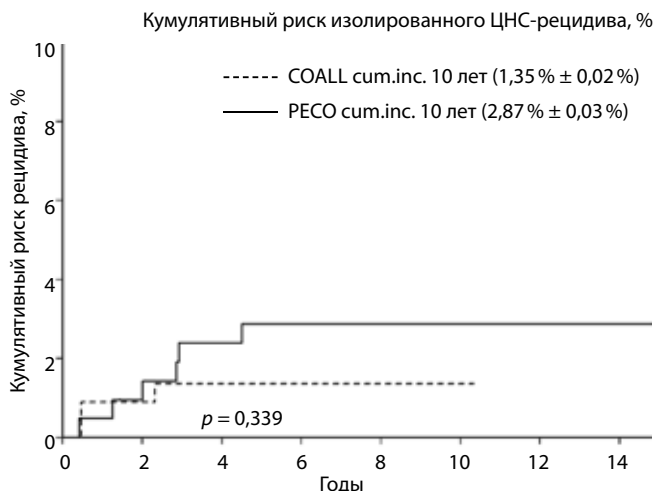


Рис. 2. Кумулятивный риск развития изолированных нейрорецидивов

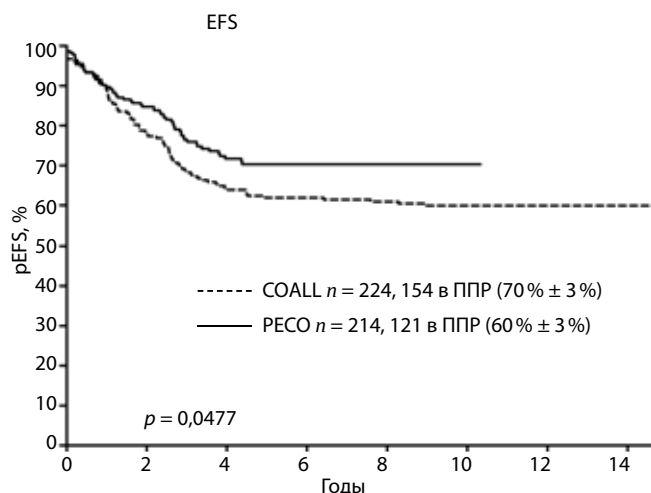


Рис. 3. Протоколы PECO и COALL: бессобытийная выживаемость в общей группе

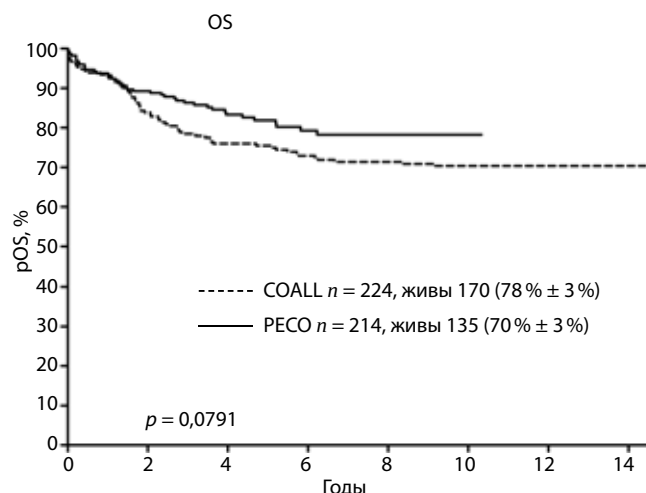


Рис. 4. Протоколы PECO и COALL: общая выживаемость в общей группе

ваемости также был выше в группе COALL (pOS 78 % против 70 %; $p_{\log-rank} = 0,0791$) (рис. 3–4).

Обсуждение

На развитие интенсивной ХТ в Санкт-Петербурге главное влияние оказала терапевтическая программа немецкой исследовательской группы COALL. Главной целью исследований, проводимых этой группой, помимо улучшения долговременной выживаемости, было снижение токсичности ХТ: перенос введения L-asr с индукции на более поздние этапы лечения; введение L-asr в виде мощных одиночных доз, обеспечивающих полноценную деплецию аспарагина, вместо многократных малых доз; снижение кумулятивной дозы антрациклинов и поиск «щадящих» путей их введения с целью минимизации кардиотоксического эффекта, а также постепенное сокращение количества детей, получающих краниальное облучение [2–6].

Основная терапевтическая концепция протокола COALL предполагала проведение короткой, но жесткой фазы интенсивной ХТ в течение 5,5–8 мес с последующим переходом на поддерживающую терапию до 2 лет от начала лечения. На протяжении фазы интенсивной ХТ проводилась многократная ротация определенных комбинаций цитостатиков. С целью повышения системного антилейкемического эффекта, а также достижения ЦНС-направленного действия были использованы высокие (для цитарабина, 6-МП, L-asr) и промежуточно-высокие (для MTX) дозы цитостатиков в виде коротких прерывистых курсов.

В 1992 г. с учетом результатов ранее проведенных группой COALL кооперативных исследований (COALL-82, COALL-85, COALL-89) был разработан специальный протокол для лечения ОЛЛ у детей в клиниках Санкт-Петербурга — PECO-92.

С целью уменьшения количества токсических осложнений в оригинальный протокол COALL-92 были внесены модификации, адаптирующие эту лечеб-

ную программу к условиям российских клиник. Эти модификации в первую очередь касались уменьшения разовых доз L-asr (с 45 000 до 25 000 ЕД/м²) и цитарабина (с 3 до 2 г/м²), поскольку более высокая эффективность этих элементов ХТ не была доказана в рандомизированных исследованиях.

Существовало несколько причин для внедрения модифицированной, а не оригинальной программы ХТ. Процесс проведения интенсивной ХТ сопровождался тяжелыми осложнениями в силу реализации специфической токсичности химиопрепаратов и индукции глубокой депрессии кроветворения. Успешное проведение ХТ требовало бесперебойного и полноценного обеспечения дорогостоящими препаратами для цитостатической и сопроводительной терапии, а также организации четкой инфраструктуры лечебно-диагностического процесса.

Анализ результатов лечения по протоколу PECO продемонстрировал достоверное улучшение показателей выживаемости по сравнению с историческим контролем. При этом была зарегистрирована высокая по сравнению с публикуемыми данными (в том числе и с данными немецкой группы COALL) токсичность проводимой терапии [2, 7].

Второй проблемой, оказавшей существенное влияние на результаты лечения по протоколу PECO, явился чрезвычайно высокий уровень рецидивов в обеих группах риска (31,8 %).

Вероятными причинами, оказавшими негативное воздействие на результаты лечения, оказались модификации постиндукционной терапии в протоколе PECO по сравнению с оригинальным протоколом COALL-92, сделанные с целью уменьшения токсичности терапии: исключение 4-го введения ImHD MTX и приема 6-МП на этапе консолидации у пациентов группы HR, укорочение реиндукции в обеих группах риска и исключение и/т терапии на этапе поддерживающего лечения у необлученных больных. Возможно

влияние могло быть оказано длительными паузами между введениями L-asr и непродолжительной экспозицией 6-МП в постиндукционной терапии.

Результаты анализа протокола PECO были учтены при создании 2-й версии программы COALL-92 — протокола COALL-Санкт-Петербург-92 (COALL). Приобретение клинического опыта, улучшение качества ранней диагностики осложнений и совершенствование сопроводительной терапии позволило снизить частоту летальных исходов на индукционном этапе лечения по сравнению с протоколом PECO с 3,3 до 1,3% (показатель индукционной летальности, по данным группы COALL, составлял 0,8% [2]). Благодаря внедрению протокола COALL удалось сократить уровень рецидивов в группе низкого риска в 2 раза, а в группе высокого риска — в 1,5 раза. Существенно снижен уровень рецидивов у мальчиков. При анализе структуры рецидивов отмечено уменьшение частоты развития рецидивов с изолированным вовлечением ЦНС, а также изолированных и комбинированных тестикулярных рецидивов. Частота рецидивов (19,6%) приблизилась к таковой на оригинальном протоколе (показатель рецидивов, по данным группы COALL [2], составлял 14%). Значимой проблемой протокола COALL, несмотря на совершенствование сопроводительного лечения, остался высокий уровень постремиссионной летальности (5,8%), обусловленный высокой токсичностью этапа интенсивной ХТ. Этот показатель по-прежнему существенно отличался от такового у наших немецких коллег (по данным группы COALL, смерть в ремиссии имела место у 1,4% пациентов). Основные токсические осложнения были опосредованы специфическим воздействием на слизистые и миелодепрессивным эффектом высокодозного МТХ, что приводило к нарушению целостности биологических барьеров и реализации системной инфекции на фоне агранулоцитоза.

При сопоставлении результатов терапии на протоколах PECO и COALL можно отметить следующие особенности.

1. Усиление реиндукции и ЦНС-направленной терапии на протоколе COALL в группе LR способствовало, с одной стороны, снижению количества рецидивов, однако, с другой стороны, не привело к достоверному улучшению результатов терапии ни в отношении общей OS, ни в отношении EFS.

2. В группе HR повышение интенсивности терапии консолидации — реиндукции достоверно улучшило показатели OS и EFS. Усиление постиндукционной терапии на протоколе COALL характеризовалось ранним началом применения 6-МП, одним дополнительным введением ImHD MTX плюс теми же элементами, что и в группе LR (усиление реиндукции и ЦНС-направленной терапии на этапе поддерживающего лечения).

Мы считаем, что одним из наиболее значимых факторов, способствовавших улучшению результатов лечения в группе HR по протоколу COALL, стало назначение 6-МП в раннем постиндукционном периоде. Подтверждением этого предположения может служить персональное сообщение профессора Гюнтера Хенце о влиянии раннего назначения 6-МП на отдаленные результаты лечения по протоколу ALL-BFM-83 и данные группы BFM [8].

С августа 2008 г. петербургские детские клиники гематологии/онкологии присоединились к Общероссийскому мультицентровому исследованию по лечению ОЛЛ у детей — Москва—Берлин-2008. Однако мы продолжим наблюдение за пациентами, получившими лечение по протоколам PECO и COALL, для того чтобы иметь возможность сравнить эффективность лечения для больных различных групп риска на разных протоколах, а также отслеживать отдаленные эффекты проведенной программной ХТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Н.А., Воронцов И.М. Лейкозы у детей. Л.: Медицина, 1988. 248 с.
2. Бойченко Э.Г. Программная полихимиотерапия острого лимфобластного лейкоза у детей (протокол PECO-92). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 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 Dec; 14(12):2234–9.
4. Janka-Schaub G.E., Stuhrl H., Kortum B. et al. Initial response to therapy as an important prognostic factor in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Coall Study Group. Klin Padiatr* 1991 Jul–Aug;203(4):231–5.
5. Janka G.E., Harms D., Escherich G. et al. Thioguanine offers no advantage over mercaptopurine in maintenance therapy of childhood ALL. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:217.
6. Harms D., Schwamborn D., Janka G. et al. Daunorubicin-induced cell kill with 1-hour vs. 24-hour infusions: randomized comparison in newly diagnosed children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:197.
7. Janka-Schaub G.E., Harms D., Goebel U., Graubner U., Gutjahr P., Haas R.J., Juergens H., Spaar H.J., Winkler K. 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;155:640–8.
8. Schrappe M., Reiter A., Zimmermann M., Harbott J., Ludwig W.-D., Henze G., Gadner H., Odenwald E. and Riehm H. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia* 2000;14:2205–22.