

Опыт лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей с применением интенсивной химиотерапии: клиническое использование двух модифицированных версий немецкого протокола COALL-92 (1993—2007)

Э. Г. Бойченко¹, Э. М. Петрова¹, М. Б. Белогурова², И. А. Гарбузова¹, М. С. Лившиц¹,
Е. А. Никитина¹, Т. Н. Кулакова¹, Т. А. Макарова¹, Г. Г. Радулеску², Т. Д. Викторovich²,
Э. Д. Чавпецова², М. М. Соколова², Л. И. Шац², Мартынкевич И. С.³,
Ю. С. Огородникова³, Е. Е. Зуева⁴

¹ — отделение химиотерапии лейкозов Детской городской больницы № 1, Санкт-Петербург

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

³ — РосНИИ Гематологии и Трансфузиологии, Санкт-Петербург

⁴ — ГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

Введение. До 90-х годов XX века в странах бывшего СССР не существовало программного лечения острого лимфообластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. К этому времени в Санкт-Петербурге процент детей с 5-летней ремиссией ОЛЛ составлял от 3,8% до 19,6% в зависимости от характера проводимой терапии (Н. А. Алексеев, И. М. Воронцов 1979) [1]. С целью улучшения результатов лечения ОЛЛ как наиболее частой опухоли детского возраста, в начале 90-х годов в России началось активное внедрение хорошо отработанных на Западе методов программной химиотерапии, основанных на использовании интенсивной химиотерапии.

Благодаря побратимским связям Санкт-Петербурга, в 1991 году установились тесные рабочие контакты с Университетской клиникой детской гематологии и онкологии города Гамбурга (Германия). После знакомства с состоянием детской онко-гематологической службы в Санкт-Петербурге было принято решение о внедрении модифицированной версии протокола COALL-92 на базе 2 отделений онкологии-гематологии детского возраста.

В 1992 году при непосредственном участии руководителя кооперативной исследовательской группы COALL профессора G. Janka-Schaub был разработан протокол PECO-92. Основная задача нового протокола состояла в том, чтобы, при сохранении терапевтической эффективности оригинального протокола COALL, свести к мини-

муму уровень токсических и инфекционных осложнений. В последующем, по мере накопления клинического опыта проведения интенсивной химиотерапии и сопроводительного лечения, а так же с учетом выводов, сделанных на основании комплексного анализа результатов терапии по протоколу PECO-92, в январе 1999 года был осуществлен переход на протокол COALL-Санкт-Петербург 92, более приближенный к оригинальной версии. В статье приведена сравнительная эффективность двух модификаций немецкого протокола COALL-92 в лечении детского ОЛЛ в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы исследований

Пациенты. В исследование были включены первичные больные с ОЛЛ в возрасте до 18 лет, проживающие в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. К категории первичных были отнесены пациенты, которые не получали химиотерапии 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.

Набор первичных пациентов. В настоящей работе проанализированы первичные больные ОЛЛ, посту-

павшие в Детскую городскую больницу № 1 г. Санкт-Петербурга [отделение химиотерапии лейкозов (зав. отделением Э.М. Петрова, Э.Г. Бойченко)] и Городскую больницу № 31 г. Санкт-Петербурга [отделение детской онкологии и гематологии (зав. отделением М.Б. Белогурова)] за период с 01.01.1993 по 01.01.2007. Всего в вышеперечисленных клиниках в рамках данного исследования было зарегистрировано 474 первичных пациентов с ОЛЛ.

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 (все пациенты с В-ОЛЛ были исключены из данного исследования);
- наличие информированного согласия родителей (опекунов) пациента на лечение.

Больные исключались из исследования, если был верен 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 химиотерапию по протоколу (болезнь Дауна, многочисленные пороки развития, порок сердца, болезни обмена веществ и др.);

- отклонения от протокола, не обусловленные побочными действиями лечения и/или осложнениями течения заболевания;
- смерть до начала терапии по протоколу;
- отказ родителей от терапии по протоколу;
- отсутствие ремиссии на 56-й день от начала терапии индукции (non-responder).

Не все первичные пациенты были включены в анализ, поскольку некоторые из них не соответствовали критериям включения. В таблице 1 представлены результаты анализа соответствия первичных пациентов вышеперечисленным требованиям. На основании проведенного анализа в исследование включено 438 первичных пациента с ОЛЛ.

Клинические группы, проанализированные в данной работе:

- 1) Для анализа результатов лечения по протоколу PECO-92 были взяты все первичные больные, получавшие лечение в соответствии с данным протоколом на базе отделений онкогематологии Детской городской больницы № 1 и Городской больницы № 31 г. Санкт-Петербурга и поступившие в клиники за период с 01.01.1993 по 01.01.1999. Всего таких больных было 214.
- 2) Для анализа результатов лечения по протоколу COALL-92 были взяты все первичные больные, получавшие лечение в соответствии с данным протоколом на базе отделений онкогематологии Детской городской больницы № 1 и Городской больницы № 31 г. Санкт-Петербурга и поступившие в клиники за период с 01.01.1999 по 01.01.2007. Всего таких больных было 224.

Таблица 1

Первичные пациенты

	PECO	COALL	ВСЕГО
Общее количество первичных пациентов с ОЛЛ (study patients)	233	241	474
<i>Исключены из анализа:</i>			
Несоответствие критериям вхождения	—	2	2
Смерть до начала терапии по протоколу	—	1	1
Тяжёлые сопутствующие заболевания	2	4	6
Неполная инициальная диагностика	—	—	—
Отказ родителей от лечения	4	2	6
Изменения в терапии индукции	5	4	9
Неоправданный перевод в группу HR	3	—	3
В-ОЛЛ	3	1	4
Серьезные отклонения от протокола	2	1	3
Перевод в другие клиники, не входящие в исследование	—	2	2
Общее количество пациентов, включённых в исследование (protocol patients)	214	224	438

Описание программы терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу PECO-92

Терапевтическая программа PECO-92 была разработана в июне-августе 1992 года на основе немецкого протокола COALL 92 под руководством профессора Университетской клиники г. Гамбурга Gritta Janka-Schaub.

Важными отличиями от оригинального протокола COALL-92 были следующие:

1. замена преднизолона на дексаметазон в фазе индукции ремиссии;
2. уменьшение дозы L-аспарагиназы с 45000 ЕД/кв.м до 25000 ЕД/кв.м;
3. отмена приема 6-меркаптопурина на этапе консолидации у пациентов группы высокого риска;
4. отмена 4-го введения HD MTX у больных группы HR на этапе консолидации;
5. уменьшение дозы Цитозара на этапе консолидации с 3 г/кв.м до 2 г/кв.м;
6. укорочение реиндукции за счет исключения блоков терапии с использованием циклофосфана и цитозара;
7. исключение и/т введений MTX у больных группы низкого риска в ходе поддерживающей терапии.

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

1. исходный уровень лейкоцитов ≥ 25.000 ;
2. первичное вовлечение средостения и ЦНС;
3. Т-клеточный иммунологический вариант;
4. наличие Филадельфийской хромосомы;
5. отсутствие костномозговой ремиссии на 28 день от начала терапии индукции.

На основании вышеперечисленных критериев 125 (58 %) пациентов были отнесены к группе низкого риска (LR) и 89 (42 %) пациентов к группе высокого риска (HR).

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

Интенсивная фаза состояла из 4 этапов: индукция, консолидация, этап профилактики нейрорлейкемии и реиндукция. На протяжении интенсивной фазы пациенты обеих групп риска получали по 10 интратекальных введений MTX. Этап профилактики нейрорлейкемии предусматривал проведение у всех пациентов группы высокого риска краниального облучения в СОД=18 Гр.

Описание программы терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу COALL-Санкт-Петербург-92.

С 01.01.1999 года началось использование следующей версии протокола COALL-92, которая получила название

COALL—Санкт-Петербург-92. В ней, в отличие от оригинального 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 L-аспарагиназы с 45000 ЕД/кв.м до 25000 ЕД/кв.м;
- уменьшение разовой дозы цитозара на этапе консолидации с 3 г/кв.м до 2 г/кв.м.

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

- pre-pre-B-клеточный иммунологический вариант;
- возраст пациента ≥ 10 лет;
- t (4;11).

На основании вышеперечисленных критериев 110 (49 %) пациентов были отнесены к группе низкого риска (LR) и 114 (51 %) пациентов к группе высокого риска (HR). Критерии стратификации пациентов на группы риска представлены в таблице 2.

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

- для пациентов группы низкого риска была усилена терапия реиндукции путем добавления циклофосфамида в дозе 900 мг/кв.м с и четырьмя последующими введениями цитозара в дозе 90 мг/кв.м на фоне недельного приема 6-меркаптопурина (100 мг/кв.м); кроме того, на этапе поддерживающей терапии была усилена пресимптоматическая терапия поражения ЦНС за счет дополнительных люмбальных пункций;
- терапия детей группы высокого риска на этапе консолидации была усилена дополнительным четвертым блоком с введением метотрексата (1 г/кв.м), вумона (165 мг/кв.м) и цитозара (300 мг/кв.м) на фоне недельного приема 6-меркаптопурина (100 мг/кв.м); ежедневным приемом 6-МП (100 мг/кв.м) в течение недели были усилены второе и третье введения высокодозного MTX. Этап реиндукции был удлинен за счет 2 добавочных введений винкристина и адриабластина с L-аспарагиназой и дополнительного блока с циклофосфамидом и цитозаром;
- были редуцированы показания к проведению профилактического краниального облучения, а так же его доза: облучение черепа в СОД=12 Гр проводилось только детям с исходным гиперлейкоцитозом ($\geq 100.000 \times 10^9/\text{л}$) 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 месяцев от начала поддерживающей терапии, по 2 люмбальных пункции с промежутком 2 недели) с интратекальным введением метотрексата.

Стратификация на группы риска в зависимости от протокола

Протокол	Низкий риск		Высокий риск	
	РЕСО 92	СОАЛЛ-С-П6	РЕСО 92	СОАЛЛ-С-П6
Инициальный лейкоцитоз	<25 000	<25 000	≥25 000	≥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 день от начала индукции	Да	Да	Нет	Нет

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. На 28 день от начала терапии производилась контрольная пункция костного мозга, на основании которой регистрировалось достижение костномозговой ремиссии. Все дети на протяжении фазы интенсивной химиотерапии с целью профилактики нейтролейкемии получили по 12 интратекальных введений МТХ.

Поддерживающая терапия в обеих группах состояла из ежедневного приема 6-МП и еженедельного приема МТХ с обязательной коррекцией дозы в зависимости от уровня лейкоцитов. Дети, не подвергшиеся краниальному облучению, с целью профилактики нейтролейкемии, получили по 6 люмбальных пункций (через 3, 6 и 9 месяцев от начала поддерживающей терапии, по 2 люмбальных пункции с промежутком 2 недели) с интратекальным введением метотрексата.

Терапевтические планы протоколов РЕСО 92 и СОАЛЛ-Санкт-Петербург-92 с характеристикой этапов интенсивной и поддерживающей терапии, а так же особенностей ЦНС-направленного лечения суммированы и представлены в табл. 3—5.

Диагностика и определение событий

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

В ходе иммунофенотипирования устанавливалась линейная принадлежность лейкоэмических бластов. ОЛЛ

из клеток-предшественников В-клеточного ряда был диагностирован, если более 20 % бластных клеток были положительны по TdT, CD19 и HLA-DR (pro-B ОЛЛ), либо по TdT, CD10, CD19 и HLA-DR (common ОЛЛ), либо по TdT, CD10, CD19, HLA-DR и цитоплазматическому IgM (pre-B ОЛЛ). Т-клеточный ОЛЛ диагностировался, если регистрировалось более 20 % бластных клеток, положительных по TdT, CD2, цитоплазматическому CD3 (CyCD3) и/или CD7. Острый недифференцированный лейкоз (AUL) был диагностирован, когда все маркеры, характерные для pro-B, common, pre-B, и Т-клеточных вариантов ОЛЛ, а также все миеломаркеры были отрицательными. Пациенты с AUL с со зрелой В-клеточной лейкоемией в исследование не включались.

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) диагностировалось при цитозе более 5 ядросодержащих клеток в 1 мкл цереброспинальной жидкости и наличии при этом лейкоэмических бластных клеток, либо при выявлении лейкоэмической инфильтрации головного мозга.

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 лейкоэмии.

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

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

Рефрактерными к терапии (non-responders) считались пациенты, не достигшие ремиссии на день 56 (после 2 блоков интенсивной химиотерапии для 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 % и более бластов

Таблица 3

Индукция и интенсивная фаза химиотерапии в зависимости от протокола

Протокол	PESO 92				SOALL-St. Петербург			
	Низкий (LR)		Высокий (HR)		Низкий (LR)		Высокий (HR)	
Группа риска	Доза/м ²	Путь, неделя	Доза/м ²	Путь, неделя	Доза/м ²	Путь, неделя	Доза/м ²	Путь, неделя
Препарат	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
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
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
Ранняя интенсификация	Консолидация							
Меркаптопурин	100 мг	РО ежедневно; 5, 7, 9		Не применялся			100 мг	РО ежедневно; 5, 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. №4; 5, 7, 9, 11
L-аспарагиназа	25000 ЕД	в/в №4; 5, 7, 9, 11	25000 ЕД	в/в №5; 5, 7, 9, 11, 14			25000 ЕД	в/в №4; 5, 7, 13, 16
Цитарабин							300 мг	в/в №2; 9, 11
VM-26							165 мг	в/в №2; 9, 11
Циклофосфамид			1000 мг	в/в №2; 5, 7			900 мг	в/в №2; 5, 7
NDAGA-C	8000 мг	в/в №1; 11	8000 мг	в/в №2; 11, 14			8000 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; 19 - 22
Метотрексат	Возр.	э/л еженедельно; №4	Возр.	э/л еженедельно; №4			Возр.	э/л еженедельно; №4
Отсроченная интенсификация	Рейндукция							
Меркаптопурин							100 мг	РО ежедневно; 28, 30
L-аспарагиназа	25000 ЕД	в/в №1; 19	25000 ЕД	в/в №2; 22, 25			25000 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 №4; 23, 24, 26, 27
Дексаметазон	6 мг	РО ежедневно; 18	10 мг	РО ежедневно; 21, 24			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 №4; 23, 24, 26, 27
Цитарабин							90 мг	в/в 2 блока по 4 д.; 28, 30
Циклофосфамид							900 мг	в/в №2; 28, 30

Таблица 4

Поддерживающая терапия в зависимости от протокола

Протокол	РЕСО-92		COALL-St. Петербург	
	Доза/м ²	Путь; недели	Доза/м ²	Путь; недели
Меркаптопурин	60 мг	РО ежедневно	50 мг	РО ежедневно
Метотрексат	25 мг	РО еженедельно	20 мг	РО еженедельно

Таблица 5

Профилактика нейрорлейкемии в зависимости от протокола

Протокол	ALL-MB 2002		COALL	
	Инtrateкальная терапия			
Этап лечения	N	Режим введения	N	Режим введения
Индукция	1	День 1, MTX i.th.	1	День 1, MTX i.th.
Интенсивная фаза	9	MTX i.th.,недели: LR: 5,7,9, 14,15,16,17,18,20 HR: 5,7,9, 17, 18,19,20,21,24	11	MTX i.th.,недели: LR: 5,7,9,12,14,15,16,17,18,20,22 HR: 5,7,9,11,19,20,21,22,23,26,28
Поддерживающая терапия	0		6	По 2 MTX i.th. через 3,6,9 мес. от начала ПТ
Всего	10		18	
Краниальное облучение				
	18 Gr (41 % больных)		12 GR (25% больных)	

в костном мозге после ранее достигнутой ремиссии без признаков экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрацией **комбинированный костно-мозговой рецидив** диагностировался при наличии более 5 % лимфобластов в костном мозге.

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

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

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

Статистический анализ

Для сравнения кривых выживаемости использовался непараметрический Log-rank критерий. При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовался критерий χ^2 . Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Access, Paradox, GraphPad Prism 3.0, STATISTICA

6.0. Оценивался уровень достоверности p, различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов.

За период с 01.01.1993 по 01.01.2007 протокольную терапию на базе специализированных детских онкогематологических отделений г. Санкт-Петербурга получили 438 пациентов в возрасте до 18 лет. Инициальные клинические характеристики пациентов детально представлены в таблице 6. Достоверных различий по возрасту, полу, инициальному лейкоцитозу и исходному вовлечению ЦНС на момент постановки диагноза между больными, получившими терапию по протоколам РЕСО-92 и COALL-92, обнаружено не было. В группе РЕСО-92 выявлены достоверные различия в отношении частоты первичного вовлечения медиастинальных лимфатических узлов ($p=0.0178$) и значимой (≥ 4 см) спленомегалии ($p=0.0338$), а в группе COALL — достоверное преобладание пациентов с отсутствием гепатомегалии ($p=0.0002$).

В группе COALL имело место некоторое преобладание детей в возрасте до 1 года (2,7 % по сравнению с 0,9 % в группе РЕСО) и в возрасте ≥ 10 лет (26 % против 21 %).

В обеих анализируемых группах преобладали мальчики, но в группе РЕСО-92 оно было более выраженным (66 %) по сравнению с группой COALL (56 %).

При анализе распределения больных в зависимости от исходного лейкоцитоза отмечено, что подавляющее число пациентов на момент постановки диагноза имело

Таблица 6

Инициальные характеристики пациентов

	PECO-92		COALL-92		p
	n	%	n	%	
Общее количество пациентов	214	100	224	100	
Возраст: До года	2	0,9	6	2,7	0.2866
От 1 года до 10 лет	167	78	160	71,3	0.5593
≥ 10 лет	45	21,1	58	26,0	0.3811
Boys	141	66	125	56	0.3123
Уровень лейкоцитов в П.К. /μl : < 25.000	153	71,5	149	66,5	0.6539
25.000 – 50.000	21	9,8	29	13,0	0.3742
50.000 – 100.000	19	8,9	25	11,1	0.5284
≥ 100.000	21	9,8	21	9,4	1.0000
Вовлечение ЦНС:	0	0	0	0	
Отсутст. информация	208	97	214	95,5	
Нет поражения	6	3	10	4,5	0.9456
Поражение ЦНС					0.4499
Вовлечение средостения:	0	0	0	0	0.4825
Отсутст. информация	175	82	204	91	0.0178
Нет поражения	39	18	20	9	
Поражение средостения					
Размеры печени:	24	11	63	28	0.0002
0-1см	49	23	47	21	0.7359
1-2см	48	22	36	16	0.1902
2-3см	93	44	78	35	0.2414
≥4 см					
Размеры селезенки:	90	42	118	53	0.2058
0-1см	18	8	23	10	0.6249
1-2см	21	10	25	11	0.7572
2-3см	85	40	58	26	0.0338
≥4 см					
Имунофенотип:	27	13	5	2,1	<0.0001
— Исследование не пров.	144	67	188	84	0.1446
— p-VCL	43	20	29	13	0.0987
— p-TCL	0	0	2	0,9	0.4992
— ОЛЛ-hybrid					
Цитогенетика:	68	32	217	97	<0.0001
— Обследовано	146	68	7	3	
— Не обследовано	6	8,8	2	0,9	
t(9;22)	2	2,9	4	1,8	
t(4;11)	0	0	38	17,5	
t(12;21)	1	1,5	3	1,4	
t(1;19)					

уровень лейкоцитов до 25000/μl (71,5 % в группе PECO и 66,5 % в группе COALL). Дети с гиперлейкоцитозом (≥100000/μl) в обеих группах были представлены эквивалентно (9,8 и 9,4 %, соответственно).

Показатель инициального вовлечения ЦНС в анализируемых группах существенно не различался и составил 3 % в группе PECO и 4,5 %.

Отмечено некоторое преобладание пациентов со значимой (≥4 см) гепатомегалией в группе PECO (44 % против 35 %).

Имунофенотипирование моноклеаров костного мозга выполнено у 87 % пациентов в группе PECO и 98 %

пациентов в группе COALL. Анализ распределения больных по иммунологическому варианту бластной популяции показал, что от 67 % (группа PECO) до 84 % детей (группа COALL) имели В-линейный иммунофенотип. Пациенты с Т-клеточным иммунофенотипом составили от 20 до 13 % с некоторым преобладанием пациентов с Т-ОЛЛ в группе PECO (n. s.).

Распределение больных по цитогенетическим признакам оценить корректно не представлялось возможным, поскольку на раннем этапе внедрения в клиническую практику программной терапии ОЛЛ отсутствовала возможность проведения полноценного цитогенетиче-

ского анализа бластного клона. У 68 % (146) пациентов группы PECO цитогенетическое исследование не было проведено, или оказалось не информативным. В группе обследованных больных PECO обращает внимание высокий процент пациентов с филадельфийской хромосомой (8,8 %), что существенным образом отличалось от публикуемых данных. На более позднем этапе цитогенетические и молекулярно-генетические методы стали частью рутинного обследования детей на момент установления диагноза. В группе COALL-92 обследование выполнено у 97 % (217) пациентов. Хромосомные aberrации, имеющие прогностическое значение, распределились в группе COALL-92 следующим образом: t (9;22) была выявлена у 2 пациентов (0,9 %), t (4;11) — у 4 пациентов (1,8 %); t (12;21) установлена у 38 пациентов (17,5 %), что соответствовало литературным данным.

Результаты лечения

Результаты терапии ОЛЛ оценивались по уровню достижения полной ремиссии (CR), количеству летальных исходов до и после достижения полной ремиссии, уровню рецидивов и числу детей, находящихся в полной продолжительной ремиссии (CCR), а также по кривым бессобытийной выживаемости (EFS), построенными по методу Каплан-Майер. Сравнительный анализ кривых выживаемости проводился с использованием непараметрического Log-rank критерия. Результаты лечения представлены в таблицах 7 и 8.

Уровень летальных исходов на этапе начальной терапии («early death») колебался от 1,3 до 3,3 %. Следует отметить более высокий уровень летальности в индукции на протоколе PECO-92 (3,3 %), что было обусловлено начальным периодом внедрения интенсивной химиотерапии и недостаточным опытом проведения сопроводительного лечения. На протоколе COALL-92 уровень ранней летальности уменьшился и составил 1,3 %. Среди причин летальных исходов на этапе индукции были геморрагические и инфекционные осложнения, синдром лизиса опухоли, энцефалопатия вследствие лейкостаза при гиперлейкоцитозе, неуклонное прогрессирование основного заболевания несмотря на проводимую химиотерапию.

Обращает внимание достоверно более высокий процент пациентов с первичной резистентностью к проводимой химиотерапии в группе PECO: группа так называемых «late responders» на протоколе PECO составила 11 %. И, несмотря на то, что у них удалось достичь костномозговой ремиссии после 2 блоков интенсивной химиотерапии для высокого риска, на более поздних этапах у всех пациентов группы «late responders» развились рецидивы заболевания, что, безусловно, отразилось на конечных результатах лечения. В группе COALL в категорию «late responders» было отнесено только 2 пациента. Причина подобной разницы ($p=0.0116$) не вполне ясна, поскольку терапия индукции на обоих протоколах была абсолютно идентичной.

Костномозговая ремиссия после этапа инициальной терапии достигнута у 96,7 % группы PECO и 98,7 % группы COALL.

Часть пациентов погибли после достижения ремиссии на разных этапах протокольной терапии. Показатель смерти в ремиссии на протоколах PECO-92 и COALL-92 составил, соответственно, 4,2 и 5,8 %. И хотя стандарты сопроводительной терапии улучшились со временем, на что указывает улучшение показателя ранней смертности на протоколе COALL, количество токсических смертей оставалось довольно высоким, что, по-видимому, было связано с усилением интенсивности химиотерапии на этапе консолидации и реиндукции. Основной причиной смерти в полной ремиссии в подавляющем большинстве являлись тяжелые инфекционные осложнения.

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

Уровень рецидивов достоверно различался на протоколах PECO и COALL (31,8 % против 19,6 %, $p = 0.0264$). Кумулятивный риск развития рецидива (рис. 1) составил в группе PECO $32,56 \pm 0,22$, в группе COALL — $21,99 \pm 0,2$ ($p = 0.0271$). Усиление интенсивности протокола COALL на этапе консолидации-реиндукции привело к значимому снижению уровня рецидивов в обеих группах риска: в группе низкого риска уровень рецидивов сократился в 2 раза (с 27,2 % на протоколе PECO до 13,6 % на протоколе COALL), в группе высокого риска — в 1,5 раза, сократившись с 38,2 % на протоколе PECO до 25,4 % на протоколе COALL. Отмечено снижение уровня изолированных и комбинированных тестикулярных рецидивов.

Усиление ЦНС-направленной терапии отразилось на уровне рецидивов с вовлечением ЦНС, особенно в группе низкого риска: кумулятивный риск развития изолированного ЦНС рецидива через 10 лет (рис. 2) составил в группе PECO $2,87 \pm 0,03$ %, в группе COALL — $1,35 \pm 0,02$ % ($p = 0.3395$), достигнув значительной разницы в группе низкого риска: $4,10 \pm 0,05$ % (PECO) vs. $0,09 \pm 0,03$ % (COALL) ($p = 0.1676$).

На момент проведения анализа вероятность бессобытийная выживаемости (pEFS) составила 60 ± 3 % на протоколе PECO-92 и 70 ± 4 % на протоколе COALL ($p_{\log\text{-rank}}=0,0477$). Достоверно значимыми оказались различия между протоколами PECO и COALL в отношении безрецидивной выживаемости (pRFS 65 ± 3 % vs. 74 ± 4 %, $p_{\log\text{-rank}}=0,0019$). Показатель общей выживаемости так же был выше в группе COALL (pOS 78 ± 3 % vs. 70 ± 4 %, $p_{\log\text{-rank}}=0,0791$). Кривые выживаемости представлены на рисунках 3—8.

Таблица 7

Результаты лечения по протоколам PECO-92 и COALL-S-Petersburg-92

	PECO-92		COALL-92		p	
	n	%	n	%		
Протокольные пациенты	214	100	224	100		
Смерть в индукции	7	3,3	3	1,3	0.2158	
Late responders	11	5,1	2	0,9	0.0116	
Non responders	0	0	0	0		
Полная ремиссия	207	96,7	221	98,7	0.8920	
Смерть в ремиссии	9	4,2	13	5,8	0.5176	
Рецидивы	всего	68	31,8	44	19,6	0.0264
	КМ	43	20,1	27	12,1	0.0543
	ЦНС	6	2,8	3	1,3	0.3320
	Яички	4	1,9	2	0,9	0.4423
	Другие	2	0,9	1	0,4	0.6166
	КМ и ЦНС	2	0,9	6	2,7	0.2866
	КМ и яички	10	4,7	3	1,3	0.0526
	КМ и другое	1	0,5	2	0,9	1.0000
Вторичная опухоль	0	0	1	0,4	1.0000	
Lost-to-follow up	9	4,2	9	4,0	1.0000	
Полная продолжительная ремиссия	121	56,5	157	70,1	0,1675	
10-летн. p EFS		60%±3%		70%±3%	0,0477	
10-летн. p OS		70%±3%		78%±3%	0,0791	

Обсуждение. На развитие интенсивной химиотерапии в С-Петербурге, благодаря сотрудничеству с Университетской клиникой города-побратима Гамбурга, главное влияние оказала терапевтическая программа немецкой исследовательской группы COALL. Главной целью исследований, проводимых группой COALL, помимо улучшения долговременной выживаемости, было снижение токсичности химиотерапии (перенос введения L-аспарагиназы с индукции на более поздние этапы лечения; введение L-аспарагиназы в виде мощных одиночных доз, обеспечивающих полноценную деплецию аспарагина, вместо многократных малых доз; снижение кумулятивной дозы антрациклинов и поиск «щадящих» пу-

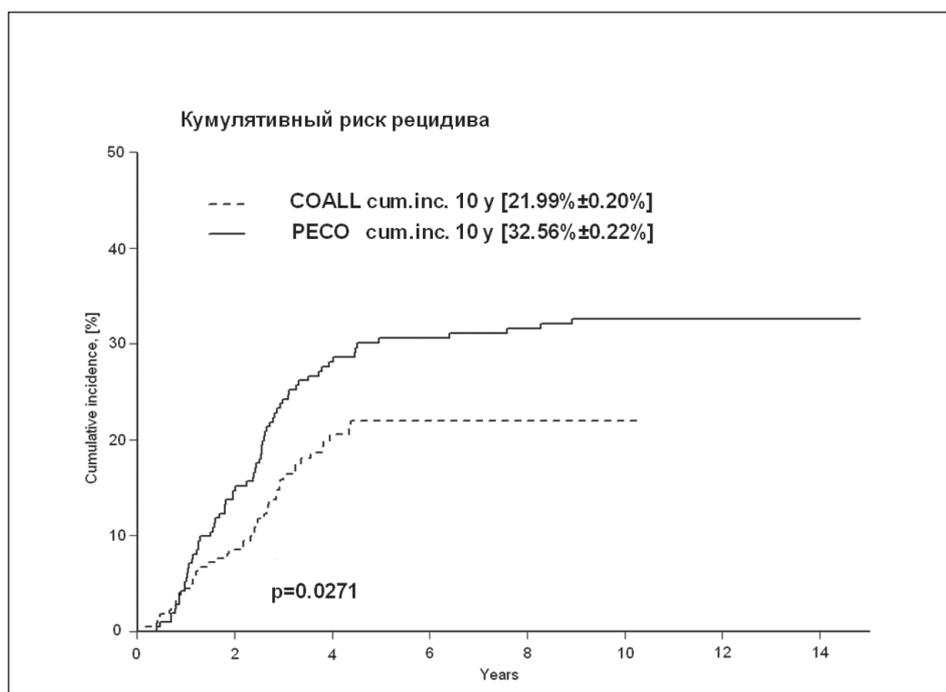


Рис.1. Кумулятивный риск рецидива

Таблица 8

Результаты лечения по протоколам PECO-92 и COALL-S-Petersburg-92 в зависимости от группы риска

	PECO-92		COALL-92		P _{log-rank}
	LR	HR	LR	HR	
Протокольные пациенты	125 (58%)	89 (42%)	110 (49%)	114 (51%)	
Смерть в индукции	0 (0%)	7 (7,9%)	0 (%)	3 (2,6%)	
Late responders	1 (0,8%)	10 (11,2%)	0	2 (1,7%)	
Non responders	0	0	0	0	
Полная ремиссия	125 (100%)	82 (92,1%)	110 (100%)	111 (97,4%)	
Смерть в ремиссии	5 (4%)	4 (4,5%)	6 (5,4%)	7 (6,1%)	
Рецидивы	34 (27,2%)	34 (38,2%)	15 (13,6%)	29 (25,4%)	
Вторичная опухоль	0	0	0	1 (0,9%)	
Lost-to-follow up	5 (4%)	4 (4,5%)	4 (3,6%)	5 (4,4%)	
Полная продолжительная ремиссия	81 (64,8%)	40 (45,0%)	85 (77,3%)	69 (60,5%)	
10-летняя EFS (%)	68±4%	49±5%	79±4%	62±5%	LR=0,1223 HR=0,0538
10-летняя Overall survival (%)	81±4%	55±5%	87±3%	70±5%	LR=0,2832 HR=0,0397

тей их введения с целью минимизации кардиотоксического эффекта) и постепенное сокращение количества детей, получивших краниальное облучение [2—4]. В 1992 году с учетом результатов ранее проведенных группой COALL кооперативных исследований (COALL-82, COALL-85, COALL-89) был разработан специальный протокол для Санкт-Петербурга PECO-92.

С целью снижения уровня токсических осложнений в оригинальный протокол COALL были внесены модификации, адаптирующие эту лечебную программу для применения в условиях российских клиник. Эти модификации, в первую очередь, касались уменьшения разовых доз L-аспарагиназы и цитозара (с 45000 ЕД/м² до 25000 ЕД/м² и с 3,0 г/м² до 2,0 г/м²), поскольку более высокая эффективность этих элементов химиотерапии не была доказана в рандомизированных исследованиях.

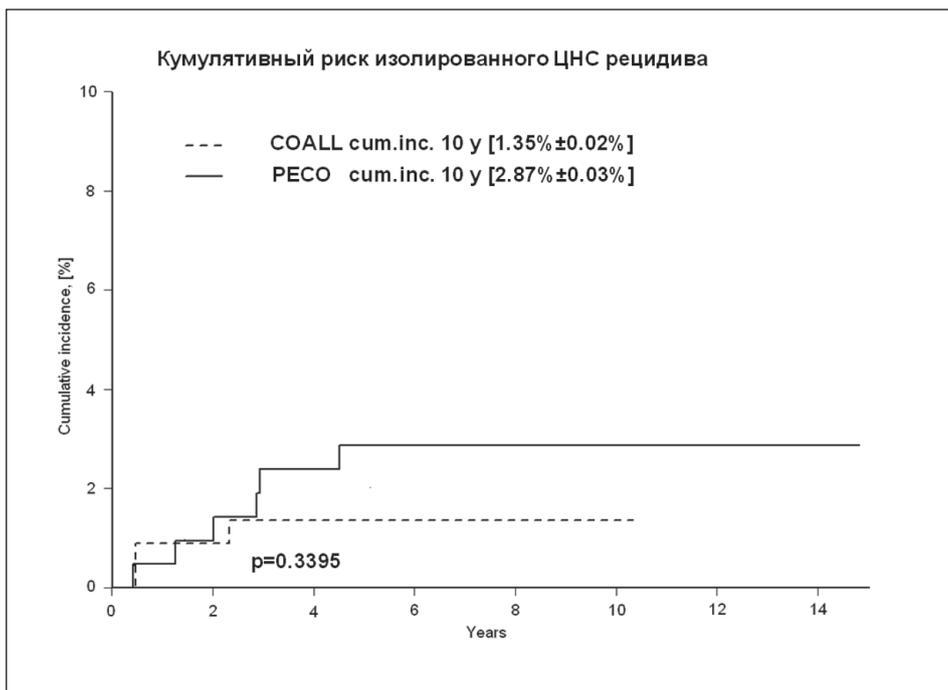


Рис 2. Кумулятивный риск рецидива ЦНС

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

Анализ результатов лечения по протоколу PECO 92 продемон-

стрировал 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 [5]. Основные причины ранней и ремиссионной летальности были связаны с недостаточным опытом проведения интенсивной химиотерапии и сопроводительного лечения, реализацией токсичности высокодозной химиотерапии на фоне недостаточной, возможно, генетически опосредованной, детоксикации химиопрепаратов. Приобретение клинического опыта, улучшение качества ранней диагностики осложнений и совершенствование сопроводительной терапии позволило в последующем снизить частоту летальных исходов на начальном этапе лечения, что подтвердил представленный сравнительный анализ 2 протоколов.

Второй проблемой, оказавшей существенное влияние на результаты лечения по протоколу PECO, явился чрезвычайно высокий уровень рецидивов в обеих группах риска. В ранее представленном нами анализе начального этапа внедрения интенсивной химиотерапии в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга было проведено сравнение результатов терапии по протоколам ALL-BFM 90 m, ALL-MB 91 и PECO 92 [6].

Этот анализ показал, что если между протоколами ALL-BFM 90 m и ALL-MB 91 никаких различий в результатах лечения ОЛЛ у детей обнаружено не было, то результаты лечения на протоколе PECO 92 оказались более низкими, при этом основной причиной ухудшения результатов лечения по данному протоколу стало большее количество рецидивов. Выявленные различия в характеристиках трех групп пациентов, а именно значительное преобладание мальчиков, более высокий уровень Т-клеточных форм и значительная доля больных с большой селезенкой в группе больных из Санкт-Петербурга, объясняли данную ситуацию только отчасти. В целом, более низкие показатели выживаемо-

сти у больных, получавших терапию по протоколу PECO 92, были зарегистрированы и в подгруппах, определяемых другими факторами риска, различий по которым между пациентами, лечившимися в Москве и Санкт-Петербурге, зарегистрировано не было.

Результаты анализа протокола PECO были учтены при создании второй версии программы COALL — протокола COALL—С-Петербург-92. Приобретение опыта проведения интенсивной химиотерапии позволило уменьшить уровень индукционной летальности на протоколе

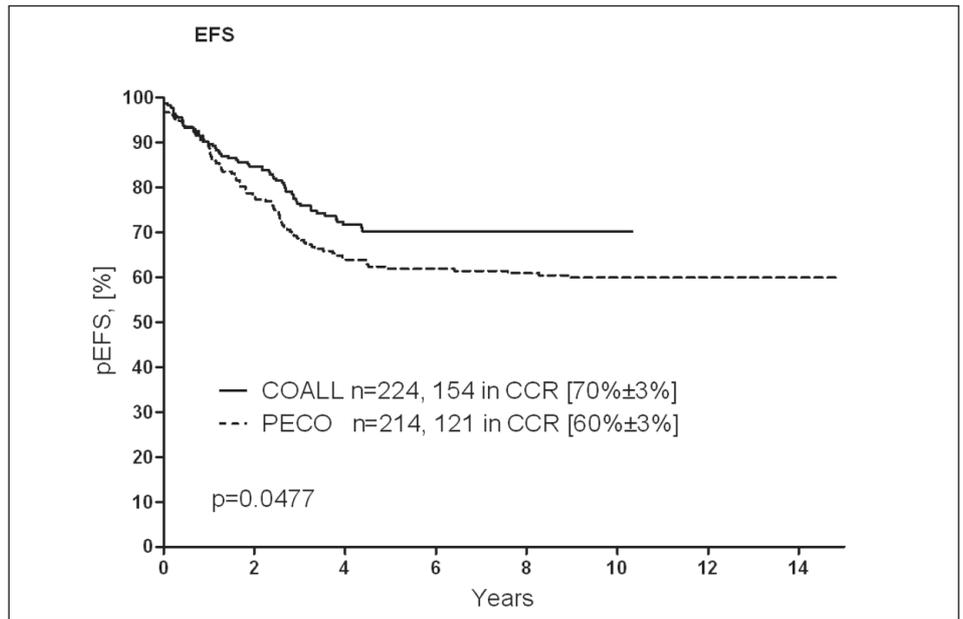


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость: PECO по сравнению с COALL в общей группе

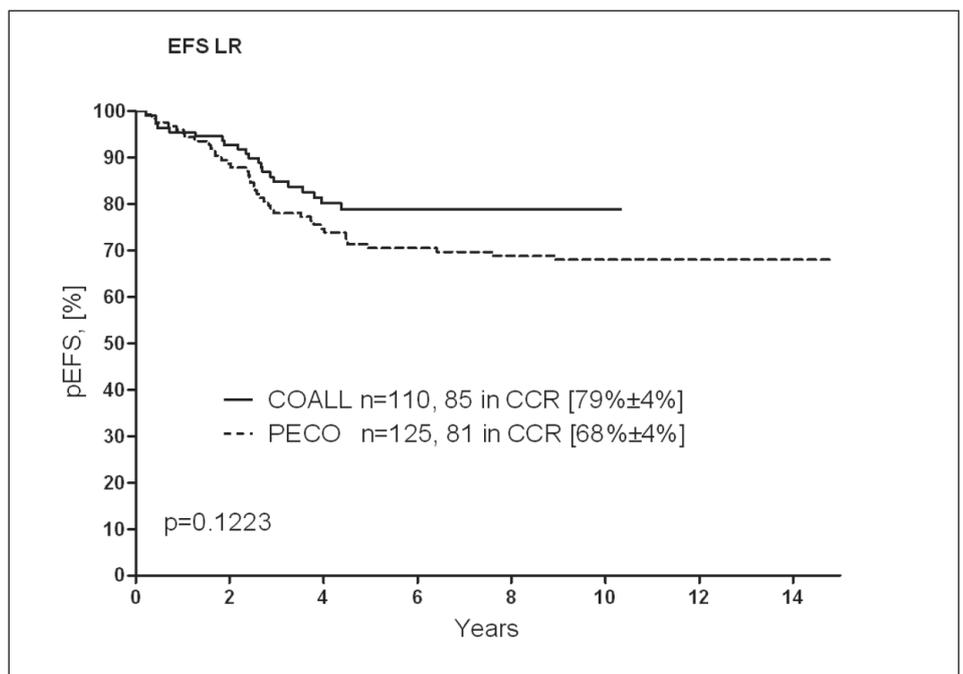


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость в группе низкого риска PECO по сравнению с группой низкого риска COALL

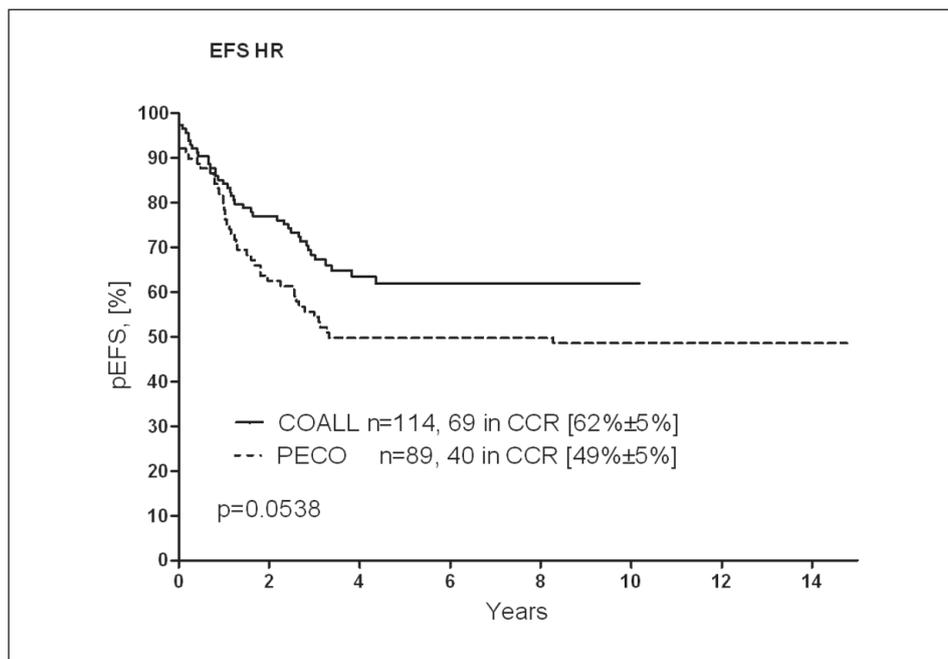


Рис. 5. EFS: Бессобытийная выживаемость в группе высокого риска PECO по сравнению с группой высокого риска COALL

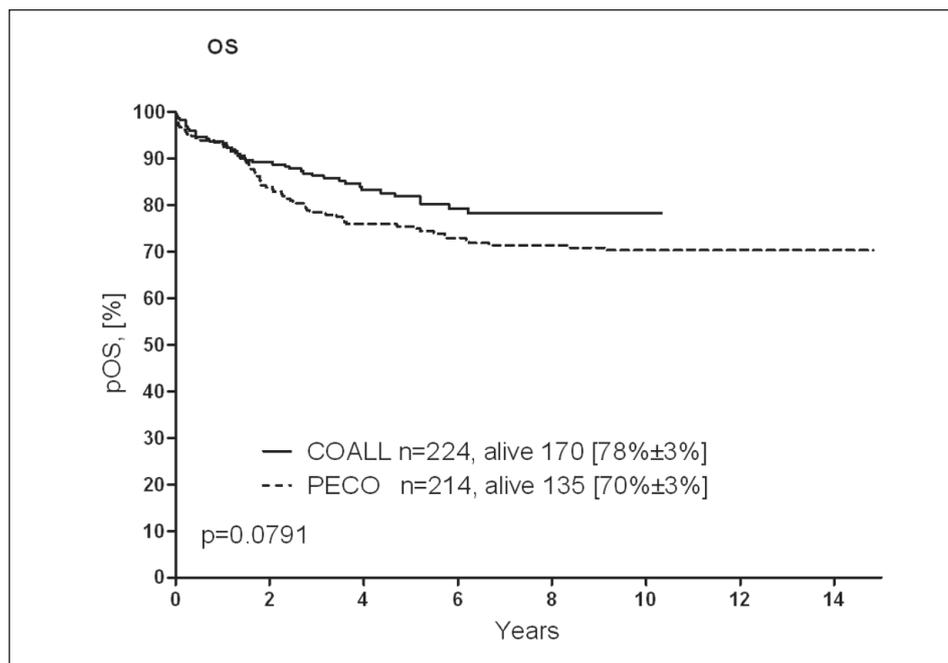


Рис. 6. Общая выживаемость: PECO по сравнению с COALL в общей группе

COALL—Санкт-Петербург, по сравнению с протоколом PECO, с 3,3% до 1,3%. В результате внедрения протокола COALL—С-Петербург-92 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 рецидивов с изолированным вовлечением ЦНС, а так же изолированных и комбинированных тестикулярных рецидивов. Значимой проблемой прото-

кола COALL—С-Петербург-92, несмотря на совершенствование сопроводительного лечения, остался уровень постремиссионной летальности, обусловленный высокой токсичностью этапа интенсивной химиотерапии. Основные токсические осложнения были опосредованы эпителиотропностью и миелодепрессивным эффектом высокодозного метотрексата, что приводило к нарушению целостности биологических барьеров и реализации системной инфекции на фоне агранулоцитоза.

С целью сравнения клинической эффективности разных подходов к проведению программной терапии ОЛЛ нами проведен анализ результатов лечения на протоколах COALL—Санкт-Петербург и ОЛЛ-Москва-Берлин 2002 (ALL—MB 2002) [7]. Необходимо подчеркнуть, что сравниваемые протоколы были основаны на принципиально противоположных концепциях проведения химиотерапии: если фаза ИХТ в протоколах серии COALL представляла собой комбинацию очень мощных, но коротких элементов высокодозной химиотерапии, то важной особенностью протокола MB был полный отказ от интенсивной химиотерапии, консолидация представляла собой монотонную продолжительную терапию аспарагиназой с ранним внедрением в состав постиндукционной терапии 6-меркаптопурина и метотрексата, прерывающейся реиндукционными пульсами винкристина и дексаметазона.

При анализе результатов лечения в группах ALL-MB 2002 и COALL—Санкт-Петербург 92 статистически значимых различий в отношении таких показателей, как уровень достижения полной ремиссии (CR), ранних смертей и общего количества рецидивов, а так же число детей, находящихся в полной продолжительной ремиссии (CCR) получено не было. Показатели бессобытийной (EFS) и общей выживаемости идентичны.

Выявленные различия касались 2 аспектов: у пациентов, получивших лечение по протоколу ALL-MB 2002,

отмечался достоверно более высокий уровень рецидивов с изолированным вовлечением ЦНС ($p=0,046$). При этом уровень токсической летальности (смерть в ремиссии) у пациентов группы COALL достоверно превышала таковую по протоколу ALL-MB 2002 (6,3% vs. 2,1%, $p=0.0360$)

Сравнение протоколов ALL—MB 2002 и COALL-92 показало, что эффективность обоих режимов химиотерапии в условиях, существующих в российской системе здравоохранения, одинакова. Однако такие преимущества протокола ALL—MB 2002, как большая простота проведения и более низкая гематологическая токсичность, которая оказывает существенное влияние на уменьшение потребности в сопроводительной терапии и общую стоимость программной химиотерапии, могут быть очень важными при лечении ОЛЛ у детей в условиях России. С августа 2008 г. петербургские детские клиники гематологии/онкологии присоединились к общероссийскому мультицентровому исследованию по лечению ОЛЛ у детей — Москва-Берлин-2008. Однако мы собираемся и далее продолжать наблюдение за группой пациентов, получивших лечение по протоколу COALL-92—Санкт-Петербург для того, чтобы иметь возможность сравнить эффективность лечения для больных различных групп риска на разных протоколах, а также отслеживать отдаленные эффекты проведенной программной химиотерапии.

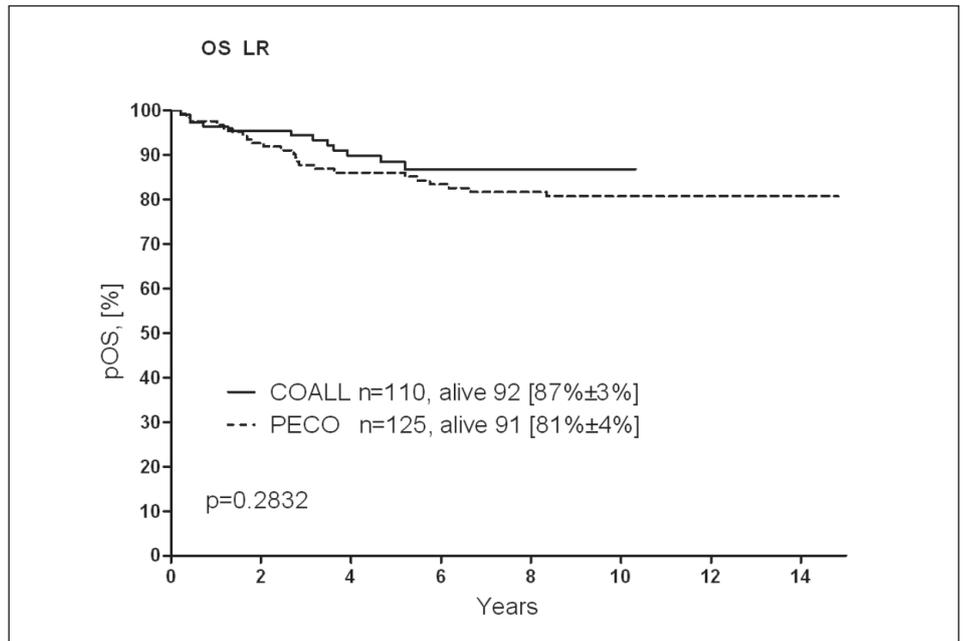


Рис. 7. Общая выживаемость в группе низкого риска PECO по сравнению с группой низкого риска COALL

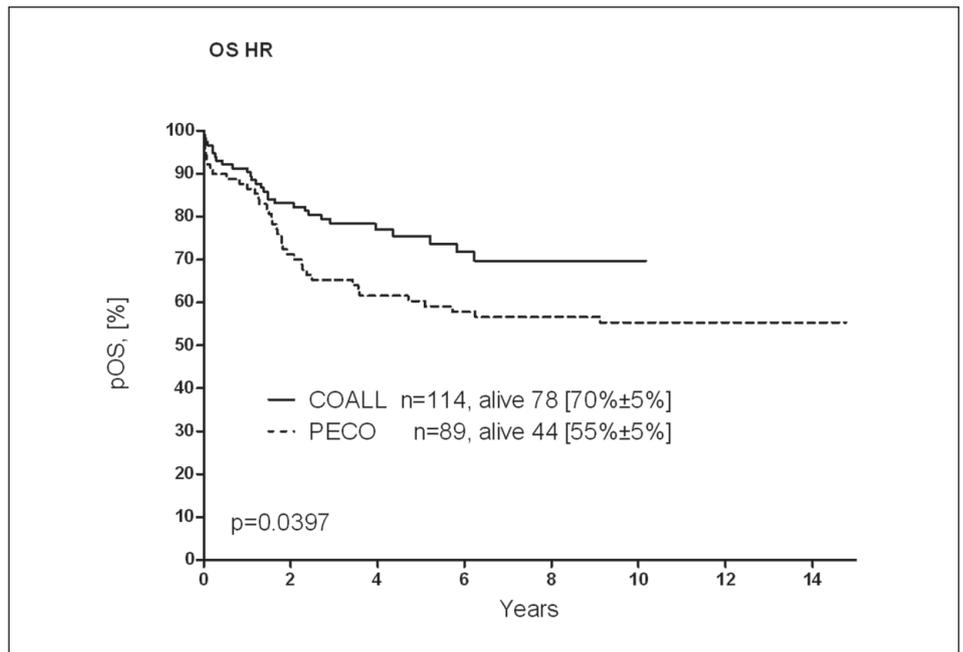


Рис. 8. Общая выживаемость в группе высокого риска PECO по сравнению с группой высокого риска COALL

Литература:

1. Алексеев Н. А., Воронцов И. М. Лейкозы у детей. Л.: Медицина, — 1988, — 248 с.
2. Harms DO, Janka-Schaub GE: «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.
3. H. Jürgens, G. Janka, M. Ibrahim, C. Tonert, K. Winkler, U. Gobel: «Prognostic Significance of Exposure to Intermediate-Dose Methotrexate in Children with Standard Risk ALL: The COALL 82/85 Experience»; *Haematology and Blood Transfusion Vol. 34 Acute Leukemias — Pharmacokinetics*.
4. G. E. Janka-Schaub, D. Harms, U. Goebel, U. Graubner, P. Gutjahr, R. J. Haas, H. Juergens, H. J. Spaar, K. Winkler for the Coall Study Group: «Randomized comparison of rational chemotherapy in high-risk acute lymphoblastic leukaemia of childhood — follow up after 9 years»; *Eur J pediatr* (1996) 155:640—648.
5. 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.
6. Бойченко Э. Г., Петрова Э. М., Ивановская М. Б., Гарбузова И. А., Белогурова М. Б., Радулеску Г. Г., Румянцева Ю. В., Литвинов Д. В., Лагойко С. Н., Кондратчик К. Л., Пономарева Н. И., Тюкалова Н. Р., Карачунский А. И. Сравнительный анализ трех различных режимов химиотерапии Остро лимфобластного лейкоза ВФМ 90 М, МВ 91 И РЕСО-92 в Москве и Санкт-Петербурге. *Онкогематология* 2009, № 4, стр. 12-21.
7. Бойченко Э. Г., Белогурова М. Б., Румянцева Ю. В., Литвинов Д. В., Карачунский А. И. Сравнительный анализ результатов химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL—МВ-2002 и COALL-St.Petersburg-92. *Онкогематология* 2010, № 2, стр. 25-35