

Лечение острого лимфобластного лейкоза у подростков и молодых взрослых: опыт Москва–Берлин

А.В. Пшонкин¹, Ю.В. Румянцева^{1,2}, Д.В. Литвинов^{1,2}, А.Ф. Карелин¹, Э.Г. Бойченко³, С.Н. Лагойко¹,
О.И. Быданов^{1,4}, Л.И. Жарикова^{1,2}, О.В. Алейникова⁴, Е.С. Тютюкова¹, М.А. Дигоева¹, О.Р. Аракаев⁵,
О.В. Стрелева⁵, А.В. Шамардина⁶, Г.Р. Шаропова⁷, Н.В. Мякова¹, Н.И. Пономарева⁸, Л.А. Хачатрян¹,
К.Л. Кондратчик^{2,9}, Е.Г. Мансурова², Л.М. Минкина¹⁰, Ю.В. Ольшанская¹, Н.Б. Юдина¹¹, И.Э. Гербек¹²,
А.П. Шапочник¹³, А.И. Карачунский^{1,2}

¹ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;
²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1»; Россия, 198205, Санкт-
Петербург, ул. Авангардная, 14, лит. А; ⁴ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053, Минский р-н,
Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43; ⁵ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия,
620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32; ⁶ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»;
Россия, 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211; ⁷БУ ХМАО-Югры «Нижевартовская окружная клиническая детская
больница»; Россия, 628609, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра, Тюменская область, Нижневартовск, ул. Северная, 30;
⁸ФГБУ РДКБ Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117; ⁹ГБУЗ «Морозовская детская городская
клиническая больница»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9; ¹⁰ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1»;
Россия, 690078, Приморский край, Владивосток, проспект Острякова, 27; ¹¹БУЗ ВО «Воронежская областная детская
клиническая больница № 1»; Россия, 394000, Воронежская область, Воронеж, ул. Ломоносова, 114;
¹²ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»; Россия, 634063, Томск, ул. Ивана Черных, 96;
¹³ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 460021, Оренбург, просп. Гагарина, 11

Контактные данные: Алексей Вадимович Пшонкин alexey.pshonkin@gmail.com

Одним из основных факторов риска острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) является возраст. Наиболее благоприятная в прогностическом отношении группа — дети в возрасте от 2 до 9 лет, а у подростков и молодых взрослых ОЛЛ характеризуется более плохим прогнозом. Лечение подростков и молодых взрослых с ОЛЛ представляет собой уникальную проблему в современной гематологии.

В данной работе проанализированы результаты терапии 368 пациентов с первичным ОЛЛ в возрасте 15–18 лет, зарегистрированных в базе российско-белорусской исследовательской группы с апреля 2002 по ноябрь 2014 г. Целью данного анализа является оценка эффективности различных генераций протокола у подростков и прогностического значения различных факторов риска для поиска путей дальнейшей оптимизации терапии в этой возрастной группе.

Бессобытийная выживаемость подростков 15–18 лет, по данным нашего исследования, составила $56 \pm 5\%$ в исследовании ALL-MB-2002 и $57 \pm 6\%$ — в ALL-MB-2008. Мы не получили различий в выживаемости в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток. Однако при анализе по группам риска наиболее плохие результаты были получены у пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественников группы высокого риска. Не получено различий в выживаемости в зависимости от пола.

Одной из основных проблем остается высокая токсичность терапии у пациентов данной возрастной группы. Уровень летальности, связанной с терапией (treatment related death), составил 13,2 и 12 %, по данным ALL-MB-2002 и ALL-MB-2008, соответственно. Основной причиной смерти являлись инфекционные осложнения.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, подростки, эффективность терапии, выживаемость, ранний ответ

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-35-43

Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults: the experience of the Moscow–Berlin

A.V. Pshonkin¹, Yu.V. Rumyantseva^{1,2}, D.V. Litvinov^{1,2}, A.F. Karelin¹, E.G. Boychenko³, S.N. Lagoyko¹, O.I. Bydanov^{1,4},
L.I. Zharikova^{1,2}, O.V. Aleynikova⁴, Ye.S. Tyutikova¹, M.A. Digoeva¹, O.R. Arakaev⁵, O.V. Strenева⁵, A.V. Shamardina⁶,
G.R. Sharapova⁷, N.V. Myakova¹, N.I. Ponomareva⁸, L.A. Khachatryan¹, K.L. Kondratchik^{2,9}, Ye.G. Mansurova², L.M. Minkina¹⁰,
Yu.V. Olshanskaya¹, N.B. Yudina¹¹, I.E. Gerbek¹², A.P. Shapochnik¹³, A.I. Karachunskiy^{1,2}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; ³City Children's Hospital № 1; Litera A, 14 Avangardnaya St., Saint Petersburg, 198205, Russia; ⁴Republican Scientific Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of Republic of Belarus; 43 Frunzenskaya St., village Borovlyany, Borovljansky village council, Minsk district, 223053, Republic of Belarus; ⁵Regional Children's Clinical Hospital № 1; 32 Serafimiy Deryabinoy, Yekaterinburg, 620149, Russia; ⁶Nizhny Novgorod Regional Children's Hospital; 211 Vaneeva St., Nizhniy Novgorod, 603136, Russia; ⁷Nizhnevartovsk District Clinical Children's Hospital; 30 Severnaya St., Nizhnevartovsk, Tyumen Oblast, Khanty-Mansi Autonomous Okrug, 628609, Russia; ⁸Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Pros., Moscow, 117997, Russia; ⁹Morozov Children's Hospital; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ¹⁰Regional Children's Clinical Hospital № 1; 27 Ostryakova Pros. Vladivostok, Primorsky Krai, 690078, Russia; ¹¹Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1; 114 Lomonosova St., Voronezh, Voronezh Oblast, 394000, Russia; ¹²Tomsk Regional Clinical Hospital; 96 Ivana Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia; ¹³Orenburg Regional Clinical Oncology Center; 11 Gagarina Pros., Orenburg, 460021, Russia

One of the main risk-factors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) is age. The most favorable age group is children from 2 to 9 years old, and the adolescents and young adults have the worst prognosis. Treatment of ALL at adolescents and young adults is a unique problem of modern hematology now.

This work presents the analysis of 368 cases of patients with primary ALL 15–18 years old, which were registered in the database of Russian-Belarusian group from April 2002 to November 2014. The aim of the analysis was the estimation of effectiveness of different generations of protocol for adolescents and prognostic significance of different factors to reveal the ways of future therapy optimizing in this age group.

Event-free survival of adolescents 15–18 years old according our study was $56 \pm 5\%$ in ALL-MB-2002 study and $57 \pm 6\%$ in ALL-MB-2008 study. We did not received any differences in survival based on immunophenotype of blast cells. But the risk group analysis showed the worst results at patients with ALL from pre-B-precursor cells of high risk. No difference was revealed according the gender.

One of the general problems remains high toxicity of therapy at patients of this age group. Treatment related mortality (TRM) was 13.2 and 12 % at ALL-MB-2002 and ALL-MB-2008 accordingly. Main cause of deaths remains infection.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, adolescents, therapy effectiveness, survival, early response

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) занимает ведущее место в структуре онкогематологической патологии в детском и подростковом возрасте. На его долю приходится до 20 % всех злокачественных заболеваний и до 75 % всех лейкозий [1]. Заболеваемость ОЛЛ уменьшается с возрастом, начиная с 9–10 случаев на 100 000 человек в год в детском возрасте (что составляет 30 % всех случаев детских онкологических заболеваний) и до 1–2 случаев на 100 000 человек в год у взрослых. У подростков заболеваемость ОЛЛ составляет 3 случая на 100 000 человек в год (6 % всех случаев рака в данном возрасте) [1, 2].

Одним из основных факторов риска ОЛЛ является возраст [3]. Наиболее благоприятная в прогностическом отношении группа — дети от 2 до 9 лет, а у подростков и молодых взрослых ОЛЛ характеризуется более плохим прогнозом [1, 3].

В 1977 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения предложили считать подростками лиц в возрасте от 10 до 20 лет. С физиологических позиций, однако, невозможно четко определить границы под-

росткового периода, так как его начало и окончание являются индивидуальными. В немногих иностранных источниках, освещающих проблемы злокачественных новообразований, в том числе и гемобластозов, подростковый возраст ограничен 10–19 годами с делением на возрастные группы 10–14 и 15–19 лет. Такие же возрастные ограничения используются и в официальных статистических отчетах о состоянии здоровья населения Российской Федерации — данные по его численности приводятся для возрастных групп 10–14 и 15–19 лет [4].

Лечение подростков и молодых взрослых с ОЛЛ представляет собой уникальную проблему в современной гематологии и врач в процессе терапии сталкивается с такими особенностями данного гемобластоза, которые не встречаются в других возрастных группах. Хотя эффективность терапии ОЛЛ у подростков и молодых взрослых уступает результатам терапии у детей, тем не менее выживаемость в данной возрастной группе увеличилась за последние десятилетия до 70 % при использовании в качестве специфической терапии

«детских» протоколов [5]. Однако выбор протокола лечения («педиатрические» против «взрослых») для подростков и молодых взрослых в последнее время является предметом дискуссий [6].

С 1991 г. НИИ детской гематологии (ныне ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва) использует для лечения пациентов до 19 лет оригинальный отечественный протокол Москва–Берлин. Целью данного анализа является оценка эффективности различных генераций протокола у подростков и прогностического значения различных факторов риска для поиска путей дальнейшей оптимизации терапии в этой возрастной группе.

Материалы и методы

Пациенты

С апреля 2002 по ноябрь 2014 г. в исследования ALL-MB-2002 и ALL-MB-2008 были включены 368 пациентов с первичным ОЛЛ в возрасте 15–18 лет, из анализа были исключены по различным причинам 53 пациента (табл. 1). Из включенных в анализ 315 больных 115 получали лечение по протоколу ALL-MB-2002, 200 – по протоколу ALL-MB-2008.

Диагностика и определение событий

Диагностика ОЛЛ проводилась во всех случаях общепринятыми методами путем цитологического и цитохимического исследования мазков костного мозга (КМ) с морфологической оценкой согласно FAB-критериям. Диагноз ОЛЛ ставился при наличии более 25 % лимфобластов в КМ.

Таблица 1. Причины исключения из анализа пациентов, зарегистрированных в исследованиях

Зарегистрировано пациентов	368
Предшествующая химиотерапия	13
Тяжелые сопутствующие заболевания	2
Ожирение III–IV степени	2
Отказ родителей от терапии на любом этапе	7
Другие протоколы, изменение терапии врачами без медицинских обоснований	10
Переезд в клинику, не участвующую в исследовании	7
Ошибочное определение группы риска	2
Ретроспективная регистрация	2
Участие в пилотном исследовании (2002; ПЭГ-аспарагиназа в индукции)	8
Пациентов в анализе	315

Иммунофенотипирование бластных клеток в КМ проводили на проточном цитометре согласно стандартным процедурам. Определение иммунологических вариантов ОЛЛ также производилось согласно стандартным рекомендациям [7]. Исследование выполнялось в лабораториях центров-участников исследования, имеющих необходимое оборудование. До 2008 г. проведение иммунофенотипирования не являлось обязательным критерием для участия в исследовательской группе. В исследовании ALL-MB-2008 впервые в России определение иммунофенотипа опухолевых клеток стало обязательным для всех участвующих клиник.

Диагноз «инициальная нейрорлейкемия» устанавливали при следующих показателях:

- наличие бластных клеток при цитологическом исследовании ликвора при цитозе $10/\text{мм}^3$ и более;
- наличие паралича черепно-мозговых нервов даже при отсутствии бластных клеток в ликворе и отсутствии внутримозгового образования по данным компьютерной томографии;
- выявление опухолевых образований в головном мозге и в мозговой оболочке при помощи инструментальных методов обследования.

Ремиссию диагностировали при обнаружении в костномозговом пунктате не более 5 % бластных клеток при полиморфной цитологической картине КМ, нормальном анализе крови и ликвора и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкоза.

Изолированный костномозговой рецидив регистрировался при наличии, по крайней мере, 25 % лимфобластов в КМ без признаков экстрамедуллярной лейкемической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкемической инфильтрацией комбинированный костномозговой рецидив диагностировался при наличии более 5 % лимфобластов в КМ. Изолированный экстрамедуллярный рецидив определялся при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкемии и отсутствии лейкемической инфильтрации (< 5 % лимфобластов) в КМ. Диагноз «нейрорецидив» устанавливали при появлении признаков поражения центральной нервной системы (ЦНС) (критерии аналогичны критериям инициальной нейрорлейкемии) после констатации ремиссии.

Пациенты, не достигшие ремиссии к концу индукционной терапии (36-й день лечения), не считались не ответившими, а продолжали терапию по программе для пациентов группы высокого риска. Резистентность к терапии (non-responder) у них определялась как отсутствие ремиссии в КМ после первых 3 блоков высокодозной терапии согласно программе для группы высокого риска.

Смерть в индукции (ранняя смерть) регистрировалась у пациентов, погибших до окончания индукционной терапии или до момента констатации ремиссии.

Смерть в ремиссии констатировали при гибели детей от различных причин при отсутствии признаков лейкоза.

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

Пациента считали потерянным из-под наблюдения (lost of follow-up — LFU) при отсутствии информации о нем более 1 года.

Ранний ответ на терапию — наличие на 8-й день индукционной терапии в периферической крови (ПК) менее 1000 бластных клеток в мкл («хороший» ответ) или менее 10 % бластных клеток в КМ на 15-й день терапии («хороший» ответ).

Лечение

В период 2002–2007 гг. пациенты получали терапию согласно протоколу ALL-MB-2002. Общая схема, используемые препараты и дозировки уже были опубликованы ранее [8].

В исследовании ALL-MB-2002 пациенты распределялись на 3 группы риска: стандартного (SRG), промежуточного (ImRG) и высокого (HRG) риска.

Распределение по группам риска производилось согласно следующим критериям.

1. Инициальный лейкоцитоз (если имеется несколько анализов крови, например в выписке и при поступлении в клинику, то для распределения выбирается анализ крови с максимальным количеством лейкоцитов).
2. Возраст пациента (определяется в момент постановки диагноза, но не в момент поступления в клинику).
3. Инициальное поражение ЦНС.
4. PreT/T-иммунология и/или увеличение средостения.
5. Наличие транслокаций t(4;11) и t(9;22).
6. Достижение ремиссии на 36-й день терапии.

К SRG относились пациенты, если у них инициальный лейкоцитоз был менее 50 000/мкл; возраст более 1 года; не было инициального поражения ЦНС; не было preT/T-иммунологии и/или поражения средостения; не выявлены транслокации t(4;11) и/или t(9;22); ремиссия на 36-й день терапии. Для того чтобы пациент был определен в SRG, должны были выполняться все 6 критериев.

К ImRG относились пациенты без транслокаций t(4;11) и/или t(9;22), достигшие ремиссии на 36-й день терапии, для которых был верен хотя бы один из ниже приведенных критериев: инициальный лейкоцитоз 50 000/мкл и более; возраст менее 1 года; инициальное поражение ЦНС; preT/T-иммунология ОЛЛ и/или увеличение средостения. Каждого критерия в отдельности достаточно для того, чтобы данный случай был определен в ImRG.

К HRG относились пациенты, для которых был верен хотя бы один из приведенных критериев: наличие транслокации t(4;11) или t(9;22); отсутствие ремиссии на 36-й день терапии. Каждого критерия в отдельности было достаточно для того, чтобы пациент был определен в HRG.

В период 2008–2014 гг. пациенты получали терапию согласно протоколу ALL-MB-2008. По сравнению с протоколом предыдущей генерации в нем была изменена стратификация на группы риска. Пороговый уровень лейкоцитоза для SRG был снижен до 30 000/мкл, также введен новый критерий стратификации — пальпаторный размер селезенки (при увеличении селезенки < 4 см от края реберной дуги пациент относился к SRG, при увеличении ≥ 4 см — к ImRG). Также по новой стратификации пациенты с ОЛЛ из В-клеток-предшественников (BCP-ОЛЛ), имеющие инициальный лейкоцитоз ≥ 100 000/мкл, относились к HRG.

В качестве базового индукционного стероида был выбран DEXA в дозе 6 мг/м²; в течение индукции проводилось рандомизированное исследование эффективности применения ПЭГ-аспарагиназы в дозе 1000 мг/м² на 3-й день терапии. Также были введены 3 дополнительных люмбальных пункции с целью усиления профилактики нейрорлейкемии в 1-й консолидации для больных SRG. Было продолжено начатое еще в ALL-MB-2002 рандомизированное сравнение высоких (2 г/м²) и низких (30 мг/м²) доз метотрексата. В остальной терапии не претерпела существенных изменений по сравнению с исследованием ALL-MB-2002.

Организация исследования и статистический анализ

В исследовании ALL-MB-2002 (период проведения: 01.05.2002–01.01.2008) принимали участие пациенты из 36 клиник России и Белоруссии.

В исследовании ALL-MB-2008 (период проведения: 21.02.08–14.11.14) принимали участие пациенты из 54 клиник России, Белоруссии, Узбекистана и Армении.

Результаты терапии ОЛЛ оценивали по числу пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия (ПР), количеству ранних смертей, рецидивов, летальных исходов в ПР и числу пациентов, находящихся в продолжительной ПР (ППР), а также по показателям бессобытийной (event-free survival — EFS) и общей выживаемости, рассчитанными по методу Каплана–Майера [9]. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический log-rank критерий [10]. Выживаемость рассчитывалась от даты диагностики ОЛЛ до даты наступления неблагоприятного события или даты последнего контакта с пациентом. При оценке EFS событиями считались: смерть в индукции, смерть в ремиссии, рецидив, вторая опухоль, рефрактерность к терапии (non-responder). У пациентов, не достигших ремиссии, датой наступления события считалась нулевая точка (дата диагноза).

При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовали критерий χ^2 или критерий Фишера.

Статистические вычисления были выполнены с помощью программ Prizma Graphpad версии 3.0 (GraphPad Software Inc, Сан-Диего, США), Statistica 6.0 (Statsoft Inc, Талса, США) и программы R версии 2.4.0.

Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Инициальные характеристики пациентов представлены в табл. 2. Всего в данный анализ включены 315 пациентов с первичным ОЛЛ, зарегистрированных в исследовательской базе данных группы Москва–Берлин за период 2002–2014 гг. Среди исследуемых преобладали мальчики (68,3 %). У 265 пациентов в момент постановки диагноза количество лейкоцитов в ПК было $< 100 \times 10^9/\text{л}$ (84,1 %); у $50 - \geq 100 \times 10^9/\text{л}$ (15,9 %). При этом у 6 больных инициальный лейкоцитоз составил $500 \times 10^9/\text{л}$ (1,9 %). Распределение пациентов согласно иммунологическим подтипам ОЛЛ: ВСП-ОЛЛ диагностирован у 79,2 %, Т-линейный ОЛЛ (Т-ОЛЛ) – у 20,8 %. Больные с размерами селезенки < 4 см составили 69,2 %, ≥ 4 см – 30,8 %, с инициальной нейрорлейкемией (ЦНС III) – 5,1 %. У 19 (5,5 %) пациентов при стандартном цитогенетическом исследовании были выявлены специфические транслокации, из которых у 2 (0,8 %) больных выявлена $t(12;21)$, у 9 (3,7 %) – $t(9;22)$ и у 8 (3,3 %) обнаружена транслокация $t(4;11)$.

Общие результаты терапии в зависимости от протокола представлены в табл. 3 и на рис. 1.

Таблица 2. Инициальные характеристики пациентов в возрасте 15–19 лет

Параметр	n	%	Параметр	n	%
Пол			Иммунология		
Мальчики	215	68,3	Не Т-ОЛЛ	232	79,2
Девочки	100	31,7	Т-ОЛЛ	61	20,8
Инициальный лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$			Специфические транслокации		
< 10	124	39,4	$t(12;21)$	2	0,8
$\geq 10 < 100$	141	44,8	$t(9;22)$	9	3,7
$\geq 100 < 500$	44	14,0	$t(4;11)$	8	3,3
≥ 500	6	1,9			
Поражение ЦНС			Размеры селезенки, см от края реберной дуги		
Нет	296	94,9	< 4	218	69,2
Да	16	5,1	≥ 4	97	30,8

У 2 пациентов зарегистрировано развитие вторичных опухолей. Один из них лечился по программе ALL-MB-2002 (острый миелобластный лейкоз) и 1 – по программе ALL-MB-2008 (саркома Юинга).

EFS пациентов старшей подростковой группы в исследованиях ALL-MB-2002/ALL-MB-2008 не отличалась в зависимости от протокола терапии и составила 56 ± 5 % и 57 ± 6 % соответственно.

Таблица 3. Результаты терапии пациентов в возрасте 15–18 лет в зависимости от протокола

Параметр	ALL-MB-2002		ALL-MB-2008	
	n	%	n	%
n	115	100	200	100
Смерть в индукции	8	7,0	13	6,5
Резистентные к терапии (non-responder)	3	2,6	2	1,0
Достигли ПР	104	90,4	185	92,5
Рецидивы (всего)	31	27,0	38	19,0
Вторая опухоль	1	0,9	1	0,5
Смерть в ремиссии	7	6,1	11	5,5
LFU	11	9,6	8	4,0
ППР	54	47,0	127	63,5

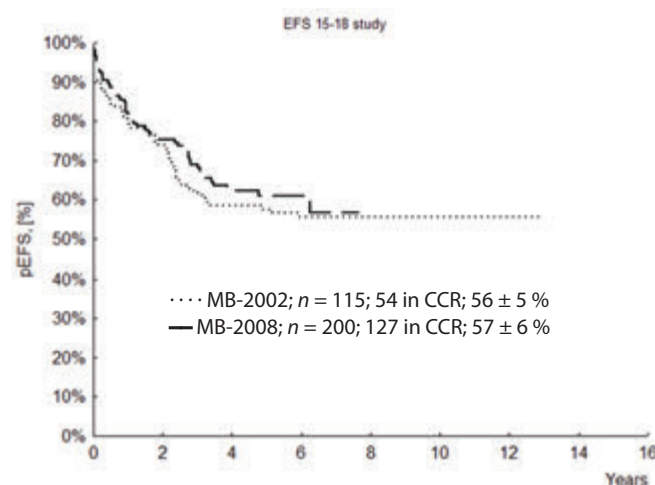


Рис. 1. EFS подростков в зависимости от протокола терапии

Результаты терапии по группам риска протокола ALL-MB-2002 представлены на рис. 2. В SRG были зарегистрированы 73 пациента, в ImRG – 32 и в HRG – 10 больных. Индукционная летальность была сопоставимой в группах SRG и ImRG и составила 6,8 и 6,25 % соответственно; в HRG 1 (10 %) пациент умер в процессе индукционной терапии. В HRG 3 пациента не ответили на специфическую терапию (non-responder).

Частота достижения ремиссии к 36-му дню терапии практически не отличалась в группах SRG и ImRG и составила 93,2 и 93,75 % соответственно; в группе HRG результаты были хуже – 60 % пациентов достигли ремиссии на 36-й день терапии. Смерть в ремиссии была больше у пациентов ImRG и HRG и составила 9,4 и 20 % соответственно; в группе SRG данный показатель был 2,7 %. Частота рецидивов в группах SRG, ImRG и HRG составила соответственно 24,7; 31,25 и 30 %.

Не зарегистрировано существенных изменений в индукционной летальности в зависимости от протокола – 8 (7 %) пациентов на протоколе ALL-MB-2002 и 13 (6,5 %) пациентов в протоколе ALL-MB-2008. Структура индукционной летальности представлена в табл. 4. Причины индукционной летальности на обоих протоколах в подавляющем большинстве случаев связаны с тяжелыми инфекционными осложнениями. Количество смертей в ремиссии оказалось сопоставимым в исследовании ALL-MB-2002 (6,1 %) и ALL-MB-2008 (5,5 %). Причины летальности в ремиссии также связаны с инфекционными осложнениями.

Частота развития рецидивов была больше в первом исследовании. Среди пациентов протокола ALL-MB-2002 рецидивы регистрировались в 27 % случаев, ALL-MB-2008 – в 19,0 %. Структура рецидивов представлена в табл. 5

Таблица 4. Причины смерти (индукция)

	ALL-MB-2002	ALL-MB-2008
N (всего смертей)	8	13
1	Острая почечная недостаточность (ОПН), синдром острого лизиса (СОЛ)	Сепсис
2	ОПН, СОЛ	Тромбоэмболия легочной артерии на фоне сепсиса
3	Сепсис	Сепсис
4	ОНМК	Сепсис
5	Сепсис	Сепсис
6	ОНМК	Сепсис
7	Сепсис	Сепсис
8	Сепсис	Сепсис
9		Сепсис
10		Сепсис
11		Сепсис
12		Сепсис
13		Прогрессия

Таблица 5. Локализация рецидивов

Локализация	ALL-MB-2002		ALL-MB-2008	
	n = 31	%*	n = 38	%*
КМ	16	13,9	21	10,5
ЦНС	4	3,5	5	2,5
Testis	1	0,9	—	—
КМ + ЦНС	4	3,5	5	2,5
КМ + testis	3	2,6	3	1,5
Другая локализация	2	1,7	3	1,5
Неизвестна	1	0,9	1	0,5

* – % от общего числа больных.

EFS пациентов SRG составила 64 ± 6 %, ImRG – 52 ± 9 % и HRG – 10 ± 9 % (рис. 2a).

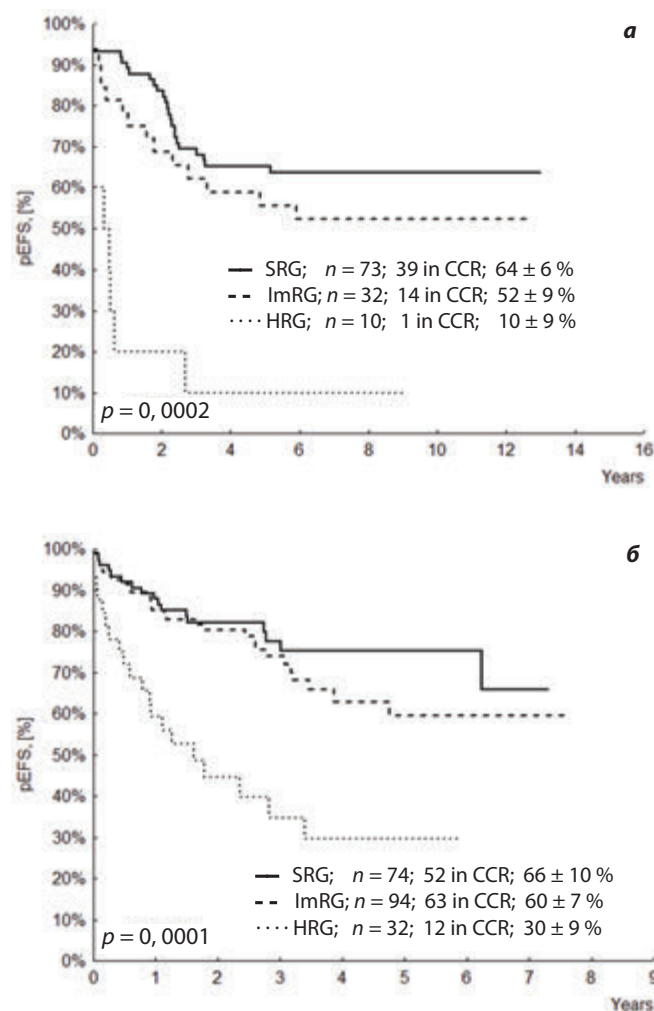


Рис. 2. Результаты терапии подростков в зависимости от группы риска: а – ALL-MB-2002; б – ALL-MB-2008

Результаты терапии по группам риска протокола ALL-MB-2008 представлены на рис. 2б. В SRG были зарегистрированы 74 пациента, в ImRG — 94 и в HRG — 32 больных. Индукционная летальность была сопоставимой в SRG и ImRG и составила 4,1 и 5,3 % соответственно, в HRG 5 (15,6 %) пациентов умерли в процессе индукционной терапии. Два больных из HRG не ответили на специфическую терапию (non-responder). Частота достижения ремиссии к 36-му дню терапии практически не отличалась в группах SRG и ImRG и составила 95,9 и 94,7 % соответственно; в группе HRG результаты были хуже — 78,1 % пациентов достигли ремиссии на 36-й день терапии, однако по сравнению с результатами протокола ALL-MB-2002 для группы высокого риска в протоколе 2008 г. частота достижения ремиссии выше — 78,1 % против 60 %. Смерть в ремиссии была сопоставима у пациентов SRG и ImRG и составила 2,7 и 3,2 % соответственно; в HRG данный показатель был 18,75 %. Частота рецидивов в SRG, ImRG и HRG составила соответственно 16,2; 20,2 и 21,9 %; в каждой группе риска в протоколе 2008 г. частота рецидивов была ниже, чем в протоколе ALL-MB-2002 — 24,7; 31,25 и 30 % соответственно.

EFS пациентов SRG составила 66 ± 10 %, в ImRG — 60 ± 7 % и в группе HRG — 30 ± 9 %.

При этом не зарегистрировано увеличения выживаемости пациентов, ретраифицированных в ImRG согласно новым критериям протокола ALL-MB-2008 (с увеличением селезенки ≥ 4 см и/или инициальным лейкоцитозом $\geq 30\,000 < 50\,000$ /мкл): EFS составила 59 ± 9 % (ALL-MB-2002) и 49 ± 11 % (ALL-MB-2008); $p = 0,8879$. С другой стороны, выживаемость пациентов с ВСП-ОЛЛ и инициальным лейкоцитозом $\geq 100\,000$ /мкл, получавших терапию согласно программе для HRG протокола ALL-MB-2008, существенно увеличилась и достигла 71 ± 17 % по сравнению с ALL-MB-2002 (29 ± 17 %), где эти пациенты лечились по программе для ImRG без использования высокодозной терапии.

В рамках протокола ALL-MB-2002 в старшей подростковой группе были зарегистрированы 79 мальчиков и 36 девочек. Индукционная летальность была больше у мальчиков и составила 7,0 % по сравнению с девочками — 2,8 %. Рефрактерными к терапии были 1 мальчик и 2 девочки, все они относились к HRG. Частота достижения ремиссии к 36-му дню терапии практически не отличалась в зависимости от пола пациентов и составила 89,9 и 91,7 % у мальчиков и девочек соответственно. Смерть в ремиссии была больше у пациентов мужского пола и составила 7,6 %, у девочек данный показатель был 2,1 %. Частота рецидивов у мальчиков составила 26,6 %, у девочек — 27,8 %.

EFS пациентов мужского пола была 53 ± 6 %, женского пола — 61 ± 8 % (рис. 3а).

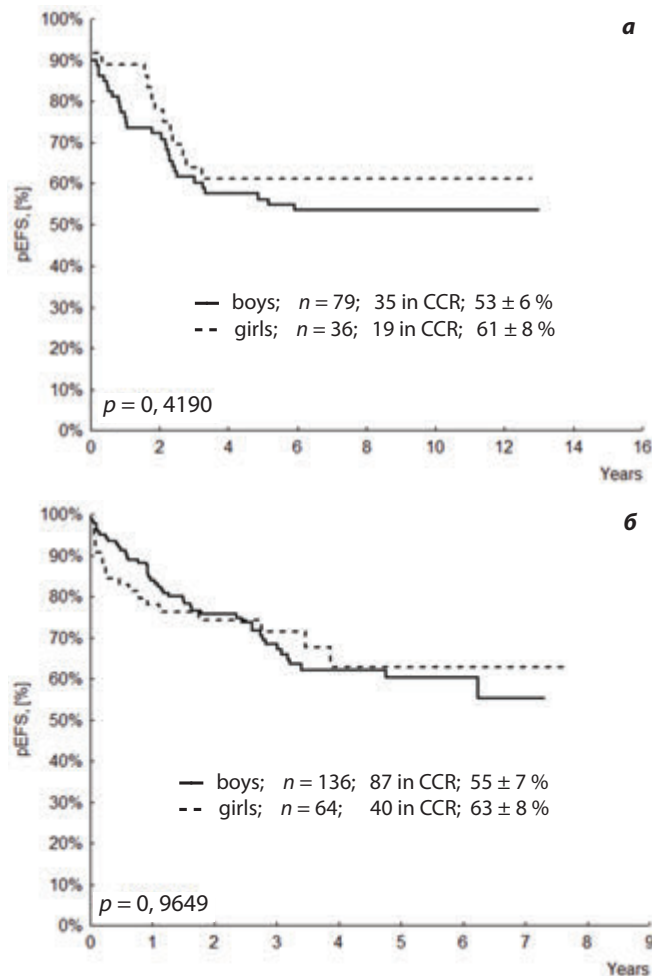


Рис. 3. Результаты терапии подростков в зависимости от пола: а — ALL-MB-2002; б — ALL-MB-2008

В протоколе ALL-MB-2008 были зарегистрированы 136 мальчиков и 64 девочки в возрасте 15–18 лет. Индукционная летальность была больше у девочек и составила 10,9 % по сравнению с мальчиками — 4,4 %. Рефрактерными к терапии были 1 мальчик и 1 девочка, все они относились к HRG. Частота достижения ремиссии к 36-му дню терапии была больше у мальчиков и составила 94,9 %, у девочек — 87,5 %. Смерть в ремиссии практически не отличалась в зависимости от пола пациентов и составила 5,9 и 4,7 % у мальчиков и девочек соответственно. Частота рецидивов у мальчиков была больше и составила 22,8 %, у девочек данный показатель — 10,9 %.

EFS пациентов мужского пола была 55 ± 7 %, женского пола — 63 ± 8 % (рис. 3б).

Результаты терапии в зависимости от иммунофенотипа представлены на рис. 4. У подростков не наблюдалось различий в EFS в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток; так же как и различий в выживаемости пациентов с ВСП-ОЛЛ и Т-ОЛЛ в зависимости от протокола терапии. EFS пациентов

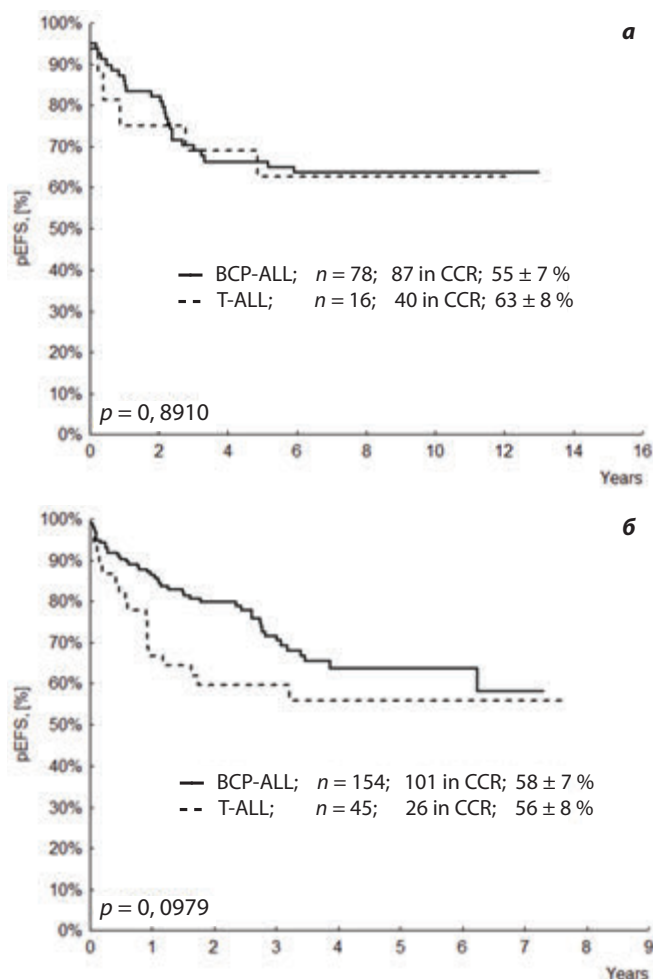


Рис. 4. Результаты терапии подростков в зависимости от иммунофенотипа: а – ALL-MB-2002; б – ALL-MB-2008

с ВСП-ОЛЛ и Т-ОЛЛ составила на протоколе ALL-MB-2002 $63 \pm 6 \%$ и $63 \pm 12 \%$ соответственно; на протоколе ALL-MB-2008 – $58 \pm 7 \%$ и $56 \pm 8 \%$ соответственно. Однако, если в исследовании ALL-MB-2002 у пациентов с ВСП-ОЛЛ группы высокого риска EFS составила 0 % (ни один из 7 пациентов не находится в ППР), то в исследовании ALL-MB-2008 она составила $29 \pm 11 \%$ ($n = 24$; 10 пациентов находятся в ППР).

В табл. 6 представлен ранний ответ на терапию (8-й и 15-й день индукции) у пациентов, получавших различные варианты индукционной терапии: ALL-MB-2002 – часть пациентов (согласно рандомизации) получала метилпреднизолон 60 мг/м^2 ; ALL-MB-2008 – часть пациентов (согласно рандомизации) – DEXA + ПЭГ-аспарагиназу 1000 мг/м^2 . Среди пациентов, лечившихся согласно протоколу ALL-MB-2002, ранний ответ не отличался при использовании дексаметазона против метилпреднизолонa: 8-й день, «хороший» ответ – 92,7 и 89,1 % соответственно; 15-й день, «хороший» ответ – 79,6 и 79,2 % соответственно. В исследовании ALL-MB-2008 ранний ответ на терапию

а (15-й день) был лучше при добавлении в индукцию ПЭГ-аспарагиназы (табл. 6).

Обсуждение

Общеизвестно, что одним из основных прогностических факторов при ОЛЛ является возраст. Эффективность терапии ОЛЛ уменьшается с возрастом, причем как за счет увеличения количества рецидивов и случаев рефрактерности, так и за счет увеличения токсичности, и как следствие ранней и ремиссионной летальности. Увеличение с возрастом частоты развития неблагоприятных подтипов ОЛЛ и уменьшение частоты встречаемости благоприятных цитогенетических аномалий вносит свой вклад в ухудшение прогноза у подростков и взрослых [3]. По данным нашего исследования, у подростков 15–18 лет чаще регистрировались случаи Т-ОЛЛ, высокий инициальный лейкоцитоз ($\geq 50\,000/\text{мкл}$), транслокации $t(4;11)$ и $t(9;22)$. И наоборот, практически не встречались случаи обнаружения $t(12;21)$ – всего 2 (0,8 %) пациента.

EFS подростков 15–18 лет, по данным нашего исследования, составила $56 \pm 5 \%$ в исследовании ALL-MB-2002 и $57 \pm 6 \%$ – в ALL-MB-2008, что ниже, чем у пациентов младшего возраста [8], однако соответствует результатам, полученным в других международных исследованиях [3]. При этом в SRG EFS составила $66 \pm 10 \%$. Частота развития рецидивов составила 27 % в исследовании ALL-MB-2002 и 19 % – в ALL-MB-2008, что, вероятно, связано с меньшим сроком наблюдения. В структуре рецидивов преобладали изолированные костномозговые рецидивы, частота изолированных ЦНС-рецидивов составила 3,5 и 2,5 % соответственно.

Мы не получили различий в выживаемости в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток. Однако при анализе по группам риска наиболее плохие результаты были получены у пациентов с ВСП-ОЛЛ HRG. В исследовании ALL-MB-2002 EFS у них составила 0 % (из 7 пациентов 1 умер в индукции, 2 оказались рефрактерными к терапии, у 2 отмечен рецидив и еще 2 умерли в ремиссии). В протоколе ALL-MB-2008 результаты оказались существенно лучше, но EFS этих пациентов все равно не превышала 30 %.

Рестратификация пациентов с увеличенной селезенкой и инициальным лейкоцитозом $\geq 30\,000/\text{мкл}$ в ImRG не привела к ожидаемому увеличению выживаемости в этой возрастной группе, как это было показано для пациентов младше 15 лет. В то же время у пациентов с ВСП-ОЛЛ и инициальным лейкоцитозом $\geq 100\,000/\text{мкл}$ отмечено увеличение выживаемости при использовании интенсивной высокодозной терапии в исследовании ALL-MB-2008. Однако малое число таких пациентов и небольшой срок наблюдения не позволяют пока сделать никаких выводов из этих результатов.

Таблица 6. Ответ на терапию пациентов в возрасте 15–18 лет

	DEXA (2002)		MePred (2002)		<i>p</i>	DEXA, ПЭГ– (2008)		DEXA, ПЭГ+ (2008)		<i>p</i>
8-й день										
< 1000	51	92,7 %	41	89,1 %	0,779	29	96,7 %	37	97,4 %	0,580
≥ 1000	4	7,3 %	5	10,9 %		1	3,3 %	1	2,6 %	
15-й день										
< 10	43	79,6 %	38	79,2 %	0,851	29	85,3 %	39	95,1 %	0,290
≥ 10	11	20,4 %	10	20,8 %		5	14,7 %	2	4,9 %	

Мы не получили статистически значимых различий в выживаемости пациентов 15–18 лет в зависимости от пола ни в одном из исследований. Однако обращает на себя внимание в 2 раза меньшая частота развития рецидивов у девочек в исследовании ALL-MB-2008, и в то же время в 2 раза большая частота смертей в индукции у них же.

Одной из основных проблем остается высокая токсичность терапии у пациентов данной возрастной группы. Уровень летальности, связанной с терапией (treatment related death, TRD), составил 13,2 и 12 %, по данным ALL-MB-2002 и ALL-MB-2008, соответственно. Особенно высокий уровень TRD наблюдается в HRG, где он достигает 30 %. Главной причиной смерти являются как бактериальные, так и грибковые инфекции, что говорит о необходимости более пристального внимания к пациентам данной группы.

На настоящий момент нет устойчивого мнения относительно препаратов, эффективных у подростков и молодых взрослых с ОЛЛ [3]. Было показано, что эф-

фективность кортикостероидов у подростков ниже, чем у маленьких детей, но они по-прежнему входят во все известные протоколы для лечения ОЛЛ [3, 11]. В нашем исследовании ранний ответ на терапию был хуже у подростков по сравнению с детьми младшего возраста, при этом он не зависел от типа используемого стероида (дексаметазон, метилпреднизолон), и только добавление ПЭГ-аспарагиназы привело к увеличению частоты раннего ответа.

Таким образом, по результатам нашего исследования терапия ОЛЛ у подростков до 19 лет по протоколам, разработанным для детей, представляется вполне оправданной. Однако оптимальный режим терапии для подростков и молодых взрослых еще не разработан и необходимы дальнейшие многоцентровые исследования с включением большего числа пациентов для поиска эффективных комбинаций с возможным включением инновационных препаратов. Особого внимания заслуживает изучение токсичности терапии в этой группе больных с разработкой дальнейших мер по ее преодолению.

ЛИТЕРАТУРА

- Schrapp M., Stanulla M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. In: Pui C.H., ed. Treatment of acute leukemias. New Jersey: Humana Press Inc., 2003. Pp. 87–104.
- Bleyer A. Older adolescents with cancer in North America: deficits in outcome and research. *Pediatr Clin North Am* 2002;49(5):1027–42.
- Jeha S., Kantarjian H. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. In: Pui C.H., ed. Treatment of acute leukemias. New directions for clinical research. New Jersey: Humana Press Inc., 2003. Pp. 113–120.
- Стрелева О.В. Острый лимфобластный лейкоз у подростков: клиническая характеристика, результаты лечения по данным мультицентрового исследования. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. [Streneva O.V. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents: clinical characteristics, treatment outcomes according to a multicenter study. Thesis abstract of ... Ph. D. Med. Moscow, 2003. (In Russ.).]
- Curran E., Stock W. How I treat acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and young adults. *Blood* 2015;125(24):3702–10.
- Ribera J.M., Oriol A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(5):1033–42.
- Bene M., Castoldi G., Knapp W. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995;9(10):1783–6.
- Румянцев Ю.В., Карачунский А.И., Алейникова О.В. и др. Эффективность протокола ALL-MB-2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Терапевтический архив* 2010;7:11–20. [Rumyantseva Yu.V., Karachunskiy A.I., Aleynikova O.V. et al. Therapevticheskiy archive = Therapeutic Archives 2010;7:11–20. (In Russ.).]
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–81.
- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:163–70.
- van den Berg H., van der Lelie J. Acute lymphoblastic leukemia in puberty and adolescence. *Ann Oncol* 2000;11:1375–9.