

На правах рукописи

**АЛЕСКЕРОВА
ГЮНЕЛЬ АЛИК кызы**

**ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ
ПО ПРОГРАММЕ ALL IC-BFM 2002**

14.01.12 — онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Менткевич Георгий Людомирович**

Официальные оппоненты:

Иванова Надежда Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая онкологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы».

Тиганова Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель руководителя центра онкологии и гематологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская городская детская клиническая больница Департамента здравоохранения Москвы».

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2019 года в 10-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2018 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей позволило перевести данное заболевание из фатального в потенциально излечимое. Результаты лечения ОЛЛ у детей являются одним из наиболее впечатляющих достижений детской онкологии за последние десятилетия. Большинство современных программ полихимиотерапии ОЛЛ строится на принципах интенсивной индукции, консолидации, реиндукции и поддерживающих курсах лечения (Pui C., 1994). В основе идеологии создания всех этих программ лежит использование цитостатических препаратов разного механизма действия в виде сменяющих друг друга комбинаций, применение цитостатиков в высоких дозах, а также химиолучевые терапевтические подходы при лечении и профилактике поражения ЦНС. К наиболее эффективным программам лечения ОЛЛ, применяемым в настоящее время, относятся протоколы, созданные группами BFM (Берлин-Франкфурт-Мюнстер) и COALL (Германия), а также целый ряд протоколов американских исследовательских групп CCSG, POG, StJCRN. Необходимо отметить, что все протоколы создавались на основе предшествующего клинического опыта и достижений иммунологии, молекулярной биологии и цитогенетики опухолевой клетки, что позволило выделить клинко-биологические факторы прогноза и модифицировать лечение, разработав риск-адаптированные программы терапии.

Протоколы лечения, рекомендованные группой BFM являются ярким примером интеграции достижений фундаментальной онкологии в клиническую практику. Именно в программах группы BFM показано важное значение комплексного и дифференцированного подхода в терапии ОЛЛ (Henze G., 1981; Reiter A., 1994; Stary J., 2016). Стало очевидно, что применение метотрексата в дозах 2-5 г/м² зависит от прогностической группы риска и иммунофенотипа ОЛЛ; интратекальное введение метотрексата показано всем больным ОЛЛ; применение протокола III в программе ALL IC-BFM 2002 не улучшило результатов лечения; достаточная доза лучевой терапии для эффективной профилактики поражения ЦНС составила 12 Гр. Полученные выводы и практические рекомендации стали результатом многоцентровых международных исследований, инициированных группой BFM, которые позволили улучшить результаты лечения ОЛЛ во всех странах, где они применялись.

В России протоколы группы BFM с последующими модификациями стали использоваться в нескольких детских гематологических клиниках (Махонова Л.А. и соавт. 1991; Алейникова О.В. и соавт. 1991), что позволило получить показатели длительной безрецидивной выживаемости, достигающие 85-90% и полное излечение у 75-80% детей.

Интенсификация программ терапии ОЛЛ привела к поразительным результатам эффективности терапии, но с другой — к высокой токсичности. К настоящему времени дальнейшее повышение результатов лечения ОЛЛ уже невозможно за счет повышения доз препаратов и интенсификации режимов химиотерапии. Перспективным является выделение факторов прогноза и дополнение новыми данными критериев групп риска при ОЛЛ, определение показаний для возможного снижения интенсивности и вследствие этого токсичности терапии.

Одним из современных протоколов лечения ОЛЛ, разработанным группой BFM, является ALL IC-BFM 2002, который предполагает стратификацию больных на 3 прогностические группы риска, интенсивность терапии в которых различается. Помимо инициальных характеристик ОЛЛ (возраст, лейкоцитоз, иммунофенотип и кариотип лейкозных клеток) учитывается ответ на химиотерапию к 8, 15 и 33 дню лечения.

Проведение протокола ALL IC-BFM 2002 предполагает использование методов проточной цитометрии, кариотипирования/FISH (fluorescent in situ hybridization) и цитологии для диагностики ОЛЛ. Кроме того, программа предполагает введение метотрексата в высоких (2000 мг/м^2 и 5000 мг/м^2) дозах, что требует проведение лекарственного мониторинга и адекватной сопроводительной терапии. Именно подобный подход позволяет достичь высоких показателей многолетней выживаемости и выздоровления больных.

Терапия ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2002 проводится в России лишь в нескольких клиниках, в связи с чем отечественный опыт использования данной программы лечения недостаточный. Практически отсутствуют работы, изучающие токсичность терапии в различных прогностических группах ОЛЛ. Число работ, посвященных анализу эффективности и переносимости протокола ALL IC-BFM 2002 мало и основано на небольшом количестве наблюдений. Достоверные данные можно получить, анализируя репрезентативные группы больных за достаточно длительный период времени.

Цель исследования

Повысить эффективность терапии острого лимфобластного лейкоза у детей за счет применения риск-адаптированной программы лечения ALL IC-BFM 2002.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность индуктивного лечения детей с ОЛЛ по программе ALL IC-BFM 2002 на основании данных морфологического исследования периферической крови на 8-й день и костного мозга на 15-й и 33-й день лечения.

2. Провести сравнительный анализ 10-летней общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости детей с ОЛЛ в различных группах риска, получавших лечение по программе ALL IC-BFM 2002.

3. Оценить и сравнить токсичность по шкале NCI протокола индукции ремиссии программы ALL IC-BFM 2002 в различных группах риска.

4. Изучить токсичность протоколов М и mM (высокие дозы метотрексата 2-5 г/м²) программы ALL IC-BFM 2002 по шкале NCI в различных группах риска больных.

5. Дать оценку токсичности блоков, применяемых в группах высокого риска программы ALL IC-BFM 2002.

6. Определить степень токсичности протоколов поддерживающего лечения программы ALL IC-BFM 2002 по шкале NCI в различных группах риска больных.

Методы и методология научного исследования

Работа основана на анализе данных 126 пациентов с ОЛЛ, находившихся на обследовании, лечении и последующем наблюдении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России с 01.11.2003 по 01.11.2015 гг. Среди больных несколько больше было мальчиков (54,8%) в возрасте 5-10 лет (30,1%). Все пациенты получили лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002. Непосредственные и отдаленные результаты лечения анализировались путем определения частоты полных ремиссий, показателей общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости. Оценка токсичности проводимой терапии анализировалась в соответствии с критериями NCI, второй пересмотр.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением компьютерной программы SPSS-19.00 на основе анализа созданной базы данных. Достоверность между группами оценивалась с помощью лог-рангового теста, параметрические данные сравнивались с помощью критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Построение кривых выживаемости осуществлялось по методике Каплана-Мейера.

Научная новизна

Впервые в России на репрезентативной группе больных (126 человек) проанализированы результаты лечения детей по международной кооперированной программе ALL IC-BFM 2002. Оценены показатели непосредственной и отдаленной эффективности терапии на основании анализа частоты полных/частичных ремиссий и 10-летней общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости, с учетом прогностической группы риска, иммунологического варианта ОЛЛ, «ответа» на лечение к 8, 15 и 33 дню терапии.

В работе представлен детальный анализ всех видов токсичности каждого этапа проводимого протокола лечения в зависимости от факторов прогноза.

Теоретическая и практическая значимость

Проведенный анализ многолетней выживаемости детей с ОЛЛ, получивших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002, позволяет констатировать его высокую эффективность. Токсичность, отмеченная при проведении данного лечения, оказалась приемлемой и не снижает высокие результаты терапии, что дает основание рекомендовать программу ALL IC-BFM 2002 в практическое здравоохранение для улучшения результатов лечения детей с ОЛЛ на основании дифференцированного подхода к терапии больных различных групп риска. Представленная частота токсических проявлений в различных группах риска на всех этапах лечения позволяет врачам-детским онкологам прогнозировать развитие осложнений и планировать мероприятия по их коррекции.

Личный вклад автора

Обследование больных и проведение лечения по протоколу ALL IC-BFM 2002, анализ токсичности проведенной полихимиотерапии, сбор информации о больных, и обработка историй болезни. Систематизация материала и создание электронной базы данных больных, прошедших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002, статистическая обработка материалов, анализ полученных данных и сравнение с данными мировой литературы. Изложение результатов в печатном виде.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология («Медицинские науки»), и области исследований п. 7 «Разработка вопросов диагностики, лечения и профилактики в области детской онкологии».

Положения, выносимые на защиту

1. Протокол лечения ОЛЛ у детей ALL IC-BFM 2002 является риск-адаптированным и высокоэффективным, позволяющим достичь высоких показателей общей выживаемости подавляющего числа больных.

2. Дифференцированная терапия ОЛЛ, заложенная в основу протокола ALL IC-BFM 2002, позволяет персонафицировать лечение, с учетом прогностических групп риска и факторов прогноза.

3. Токсичность проводимого лечения по протоколу ALL IC-BFM 2002 является приемлемой при проведении современных программ сопроводительной терапии.

Степень достоверности результатов

Представленные в работе научно-практические результаты и выводы основаны на всесторонней глубокой и тщательной проработке ретроспективного и проспективного клинического материала с привлечением комплекса современных статистических программ, адекватных поставленным задачам. Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач.

Внедрение результатов исследования

Полученные в результате выполнения диссертационной работы данные стали основой тематических лекционных курсов для ординаторов, аспирантов, а также циклов повышения квалификации на кафедре детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Практические рекомендации, сформулированные на основании выводов работы, используются в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России и в Научном центре онкологии Республики Азербайджан.

Апробация диссертации

Диссертация апробирована 18 апреля 2018г на совместной научной конференции отделения химиотерапии гемобластозов, отделения трансплантации костного мозга, отдела общей онкологии, отделения анестезиологии и реанимации, научно-консультативного отделения, рентгенодиагностического отделения НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России; отделения химиотерапии гемобластозов, централизованного клиничко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России; кафедры детской онкологии РМАНПО Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ в рецензируемых научных журналах, 3 из них – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Основные положения диссертации доложены на заседании научного общества онкологов Научного центра онкологии Республики Азербайджан (2015 г.) и XVIII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (2017 г.).

Объем и структура работы

Работа изложена на 118 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 15 отечественных и 92 иностранных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения задач исследования были проанализированы клинические данные 126 пациентов детского возраста с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, проходивших обследование и программное лечение в отделении химиотерапии гемобластозов (зав.отд. — д.м.н., проф. А.В. Попа) НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (директор — д.м.н. А.Б. Рябов) за период времени с 01.11.2003 по 01.11.2012 гг.

В период ремиссии больные наблюдались в научно-консультативном отделении НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (зав. отд. — к.м.н. С.Н. Михайлова). Наблюдение за больными продолжалось до 01.11.2015 г.

Среди включенных в исследование детей, несколько преобладали мальчики, которых было 69 (54,8%), девочек — 57 (45,2%). Медиана возраста составила 6,4 года (от 6 мес до 16 лет).

Всем больным ОЛЛ проводилось комплексное обследование, которое состояло из сбора анамнеза, объективного клинического и лабораторного обследования: гематологического, цитологического, цитохимического, иммунологического, цитогенетического и биохимического. Также выполнялось электрокардиографическое, рентгенологическое обследование органов грудной клетки, рентгеновская компьютерная томография (РКТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов грудной клетки и брюшной полости. При подозрении на поражение ЦНС помимо спинномозговой пункции, проводился офтальмологический осмотр и МРТ головного мозга.

Цитологическое исследование костного мозга выполнено 126 (100%) больным в лаборатории клиничко-диагностической (группа детской гемоцитологии) централизованного клиничко-лабораторного отдела НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (вед.науч.сотр., к.м.н. И.Н. Серебрякова) и позволило выявить лимфобласты типа L1 и L2 в соответствии с FAB-классификацией.

Цитохимическое исследование бластных клеток при ОЛЛ включало окраску на миелопероксидазу, хлорацетатэстеразу, PAS-реакцию и липиды.

Определение иммунологического варианта ОЛЛ была проведено у всех 126 (100%) больных методом проточной цитофлуориметрии в лаборатории иммунологии гемопозеза централизованного клиничко-лабораторного отдела НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (зав.лабораторией — д.м.н., проф. Н.Н. Тупицын) на приборе FACScan (Becton Dickinson, США). Собиралось не менее 10 000 событий. Маркер расценивался как положительный при обнаружении его на более чем 10% лейкомиических клеток для CD34 и

на более чем 20% blastов для остальных антигенов (ст. науч. сотр., к.м.н. Л.Ю. Гривцова, к.м.н. Н.А. Купрышина).

В нашей работе использовались следующие моноклональные антитела для диагностики ОЛЛ у детей: общелейкоцитарные (CD45), маркеры клеток-предшественников (CD34, TdT), Т-клеточные антигены (CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8), В-клеточные маркеры (CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD37), маркеры NK-клеток (CD56, CD57), антигены гранулоцитарной и моноцитарной линии (CD13, CD33, CD14, CD15), активационные маркеры (CD30, CD38) и линейно не рестриктированные антигены (HLA-DR, CD38, CD71). Кроме того, изучали антигены к эритроидным клеткам (MKA-NAE-3) и антигены мегекариоцитарного ряда (CD41, CD61).

Цитогенетическое исследование методом дифференциального окрашивания хромосом проведено 53 (42%) больным (гл.науч.сотр., лаб.цитогенетики НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России д.м.н., проф. Е.В. Флейшман).

Поражение ЦНС диагностировали при наличии лимфобластов в препарате на цитоспине и цитозе спинно-мозговой жидкости более 5 клеток/мкл и/или клинических и РКТ/МРТ-данных.

Вовлечение в опухолевый процесс яичек диагностировали при увеличении в размерах одного или обоих яичек без признаков воспаления. При пункции яичка определялись лимфобласты типа L1 или L2.

Состояние органов и систем на момент диагностики ОЛЛ оценивали с помощью методов инструментальной визуализации (РКТ и УЗИ). Рентгенологические и ультразвуковые исследования выполнены в отделении лучевых методов диагностики НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (зав.отд. — к.м.н. Е.В. Михайлова).

Рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях осуществлялась всем 126 (100%) больным.

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) органов грудной клетки была выполнена 112 (88,9%) пациентам (ст.науч.сотр., к.м.н. Е.В. Захарова) на аппаратах «Соматом ДР-3», «Соматом СФ», «Siemens». При РКТ использовалась толщина среза 4 мм, величина шага зависела от степени информативности томограмм и составляла 4-8 мм, количество «срезов» 10-25. При РКТ детям до 3 лет проводилась медикаментозная премедикация.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) было проведено всем 126 (100%) детям (ст.науч.сотр., к.м.н. Т.Р. Панферовой, вед.науч.сотр., д.м.н., проф. Н.А. Кошечкиной) на аппаратах «ELSCINT-3000», «PANTERA 2002», «ECCOSEE» Philips HD11XE, Philips iU22, Siemens Acuson Antares S2000 с обязательным применением высокочастотных датчиков (8-10 МГц, прицельно — до 14 МГц), цветового доплеровского и энергетического картирования.

Все больные, включенные в исследование, прошли лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002 и были стратифицированы на прогностические группы риска, в соответствии с протоколом. В **стандартную группу риска** были отнесены больные в возрасте от 1 года до 6 лет; с первичным лейкоцитозом менее 20 тыс/мкл; бластозом в периферической крови менее 1000 / мкл на 8 день лечения; ответом по костному мозгу M1 (количество бластных клеток в костном мозге < 5%) или M2 (количество бластных клеток в костном мозге \geq 5%, но < 25%) на 15 день лечения и ответом по костному мозгу M1 на 33 день (должны быть соблюдены все критерии).

Лечение по программе для **средней группы риска** проводилось больным в возрасте до 1 года или старше 6 лет и/или первичным лейкоцитозом \geq 20 тыс/мкл и/или бластозом периферической крови менее 1000 / мкл на 8 день лечения и/или ответом по костному мозгу M1 или M2 на 15 день лечения и/или ответом по костному мозгу M1 на 33 день лечения. Кроме того, в среднюю группу вошли больные, удовлетворяющие критериям стандартной группы риска, но с ответом по костному мозгу M3 (количество бластных клеток в костном мозге \geq 25%) на 15 день и M1 на 33 день протокола терапии.

Высокую группу риска составили больные с одним из следующих критериев ответ по костному мозгу M3 на 15 день при остальных критериях средней группы риска; бластозом периферической крови \geq 1000/мкл на 8 день лечения; ответом по костному мозгу M2 или M3 на 33 день лечения; обнаружение транслокации t(9;22)(q34;q11.2) [BCR/ABL] или t(4;11)[MLL/AF4].

В соответствии с приведенными критериями наибольшую группу больных составили пациенты средней группы риска – 48,4% (таблица 1).

Таблица 1 — Распределение больных ОЛЛ по группам риска

Группа риска	Число больных	
	абс.	%
Стандартная	44	34,9
Средняя	61	48,4
Высокая	21	16,7
Всего	126	100

Лучевая терапия, согласно протоколу ALL IC-BFM 2002 проведена всем больным Т-ОЛЛ (суммарная очаговая доза (СОД) 12 Гр) и пациентам из группы высокого риска (СОД 18 Гр) не зависимо от иммунологической принадлежности бластных клеток. Лучевая терапия проводилась на головной мозг с двух встречных полей в отделении лучевой терапии НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (зав.отд. — д.м.н., проф. И.В. Глеков). ЛТ

проводилась на гамма-терапевтической установке РОКУС или на линейном ускорителе с использованием тормозного излучения 15 МэВ.

Оценка побочных эффектов терапии проводилась согласно рекомендациям Национального института рака, США (National Cancer Institute (NCI) USA, 2-й пересмотр).

Критерии оценки эффективности проведенной терапии

Костномозговая ремиссия — количество бластов в костном мозге менее 5% при полиморфной картине костного мозга и достаточном количестве миелокариоцитов, нормальном анализе крови и отсутствии экстрамедуллярных проявлений ОЛЛ.

Полная ремиссия (ПР) — отсутствие клинических симптомов заболевания, когда в умеренно- или нормоклеточном костном мозге обнаруживается не более 5% бластов при нормальном состоянии других ростков кроветворения. В периферической крови гранулоцитов не менее $1 \times 10^3/\text{мл}$, а тромбоцитов не менее $100 \times 10^3/\text{мл}$; экстрамедуллярные проявления ОЛЛ отсутствуют.

Безрецидивная выживаемость (БРВ) — от момента наступления ремиссии до момента возникновения рецидива оценивалась у больных с ПР.

Бессобытийная выживаемость (БСВ) — от начала лечения до момента прекращения ремиссии независимо от причины приведшей к ней, кроме того к «событию» относили отсутствие ПР, смерть в индукции ремиссии или в ПР от любой причины, а так же отказ родителей от лечения.

Общая выживаемость (ОВ) — от начала лечения до окончания исследования (01.11.2015 г.) или смерти больного.

Изолированный костномозговой рецидив — появление 20% и более бластов в костном мозге после ранее достигнутой ПР без экстрамедуллярных проявлений заболевания.

Комбинированный костномозговой рецидив — появление морфологически доказанной экстрамедуллярной инфильтрации лейкозными клетками органов и/или тканей при наличии бластов в костном мозге более 5%.

Изолированный экстрамедуллярный рецидив — появление морфологически доказанных экстрамедуллярных проявлений ОЛЛ при отсутствии бластога в костном мозге (количество бластов менее 5%).

Нейролейкоз — определение минимум 5 лейкоцитов в 1 мкл ликвора и наличии лимфобластов.

Индукционная летальность — летальный исход в течение приема преднизолона и всей терапии индукции, до начала консолидации.

Рефрактерность — отсутствие костномозговой ремиссии после терапии индукции и 3 блоков высокоинтенсивной терапии (для больных из группы высокого риска).

По срокам возникновения рецидивы разделены на: сверхранные (возникающие в течение 18 месяцев от начала терапии), ранние (в течение 6 месяцев после окончания терапии) и поздние (развившиеся через 6 месяцев после окончания терапии).

Статистический анализ выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS-19.00.

Результаты исследования

В клинической картине 126 больных ОЛЛ обращала внимание лихорадка (субфебрильная и фебрильная), отмеченная у 92 (73%) больных, гепатомегалия — 103 (81,8%) пациентов, спленомегалия — в 74 (58,7%) случаях. Периферическая лимфаденопатия при пальпации определялась у 57 (45,2%) детей. Суставной синдром в виде артралгии и оссалгии отмечен у четверти больных — 32 (25,4%). Анемический синдром выявлен у 91,3%, геморрагический синдром и тромбоцитопения - 73,8%, бластоз в периферической крови определялся у 91,3% больных.

Цитологическое и цитохимическое исследования костного мозга позволили отнести бластные клетки к тому или иному варианту лимфобластов в соответствии с FAB-классификацией (таблица 2).

Таблица 2 — Цитологическая характеристика ОЛЛ

Признак	Число больных	
	абс.	%
L1	31	24,6
L2	89	70,6
L1/L2	6	4,8

Имунофенотипирование бластных клеток определило преобладание ОЛЛ из В-линейных предшественников (В-ОЛЛ) над Т-ОЛЛ (таблица 3).

Таблица 3 — Иммунологические варианты ОЛЛ

Признак	Число больных (n=126)	
	абс.	%
Пре-пре-В	93	73,8
Пре-В	2	1,6
Про-В	7	5,5
Про-Т	4	3,2
Кортикотимокитарный вариант	20	15,9

Частота В-ОЛЛ среди больных, включенных в исследование, составила 80,9%. Среди иммунологических вариантов В-ОЛЛ преобладал пре-пре-В — 73,8% (p=0,03), значительно

реже встречались пре-В и про-В — 1,6% и 5,5%, соответственно. Т-ОЛЛ был диагностирован у 24 (19,1%) больных с преобладанием кортикотимоцитарного иммунологического варианта.

Цитогенетический анализ бластных клеток обнаружил преобладание опухолевых клеток с нормальным кариотипом (54,9%) (таблица 4).

Таблица 4 — Цитогенетическая характеристика ОЛЛ

Признак	Число больных (n=51)	
	абс.	%
Нормальный кариотип	28	54,9
Гипердиплоидный	12	23,4
Гиподиплоидный	1	2
t(11;19)	2	3,9
t(12;14) (p13;q11)	2	3,9
t(1;19)(q23;p13.3)	2	3,9
t(6;11)	1	2
t(11;14) (p13;q11)	1	2
+8	1	2
-7	1	2

Следовательно, ОЛЛ у детей гетерогенен по клиническим, цитологическим, иммунологическим и цитогенетическим характеристикам.

Терапия всех больных была проведена по протоколу ALL IC-BFM 2002. Показатель общей выживаемости (ОВ) представлен на рисунке 1.

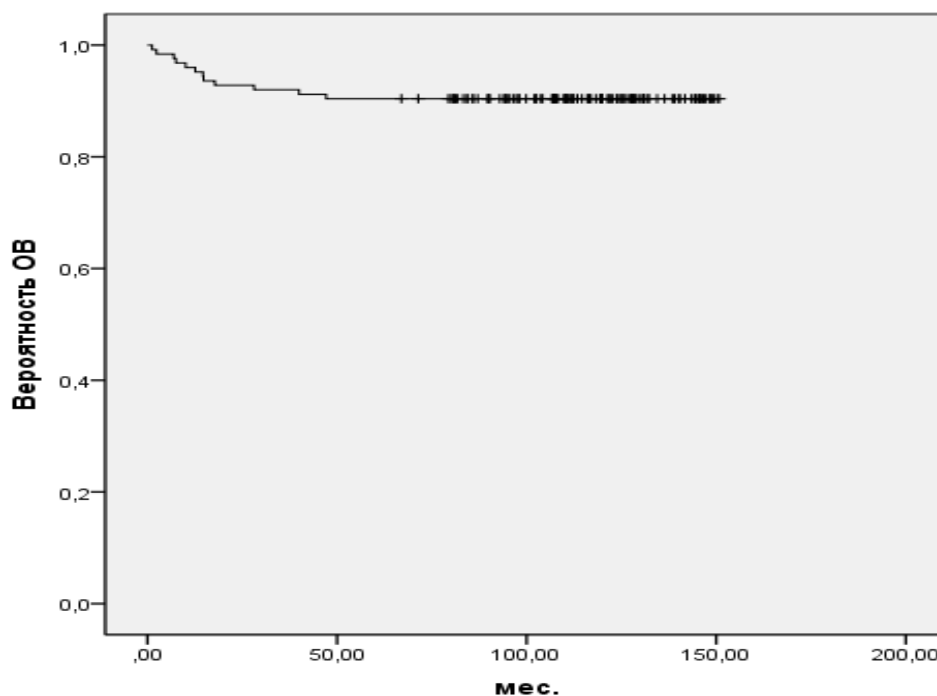


Рисунок 1 — Показатель ОВ больных ОЛЛ

Общая выживаемость больных ОЛЛ при проведении терапевтического протокола ALL IC-BFM 2002 составила $90,4 \pm 2,6\%$ (медиана наблюдения $137,9 \pm 3,5$ мес).

Бессобытийная выживаемость (БСВ) оказалась $82,5 \pm 3,4\%$ (медиана наблюдения $127,9 \pm 4,5$ мес) (рисунок 2).

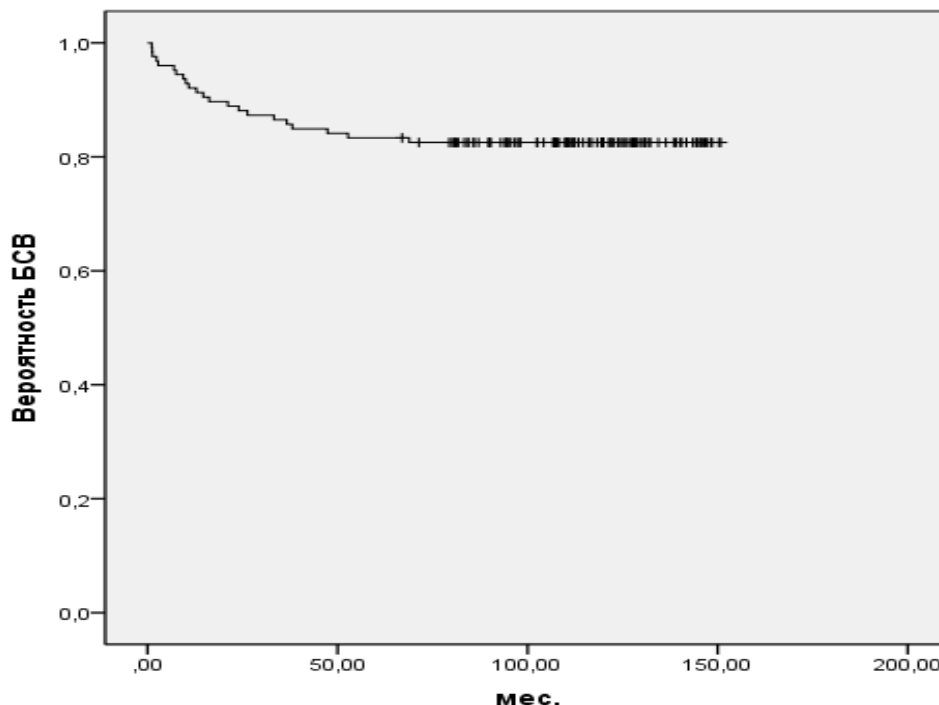


Рисунок 2 — Показатель БСВ больных ОЛЛ

События были отмечены у 22 (17,5%) больных. Структура событий оказалась следующей: рецидивы — у 15 (11,9%) больных, индукционная летальность — в 4 (3,2%) наблюдениях и инфекционные осложнения на этапе консолидации, завершившиеся летальным исходом, — в 3 (2,4%) случаях.

Безрецидивная выживаемость составила $87,3 \pm 3,1\%$ (медиана наблюдения $134,9 \pm 3,8$ мес) (рисунок 3).

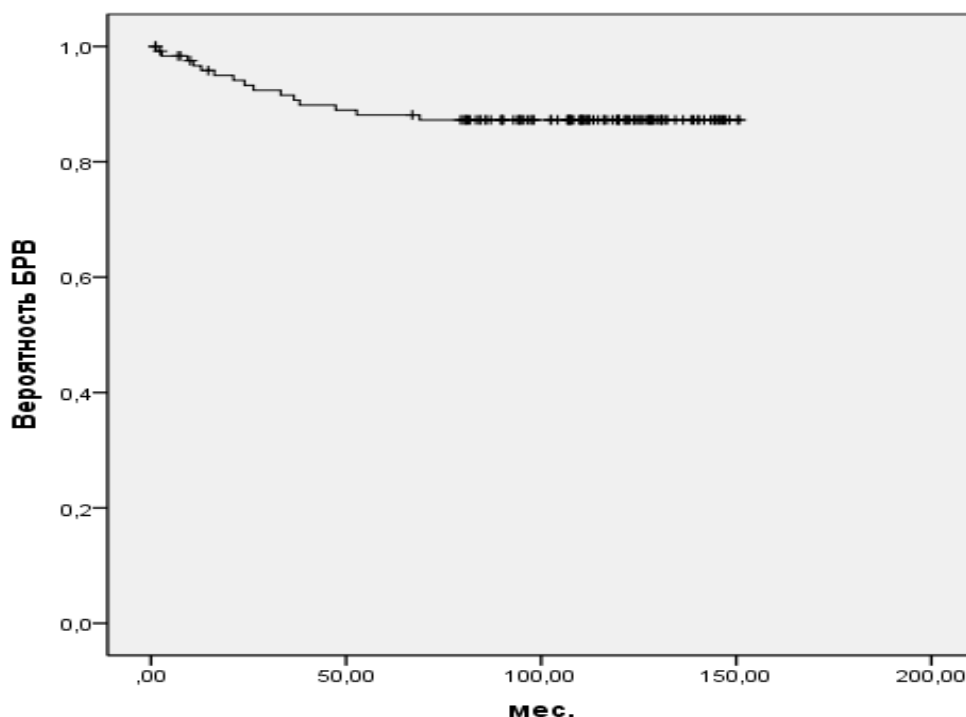


Рисунок 3 — Показатель БРВ больных ОЛЛ

Рецидивы были отмечены у 15 (11,9%) больных. Ранние — в 7 (5,5%) и поздние — в 8 (6,3%) случаях. Противорецидивная программа ALL REZ 96 позволила получить повторную полную ремиссию у 6 больных (1 с ранним и 5 с поздним рецидивами). В 3 случаях рецидив оказался нечувствительным к ПХТ, констатировано рефрактерное течение ОЛЛ, повлекшее летальный исход. У 4 больных в постхимиотерапевтическом периоде при развитии аплазии кроветворения присоединились инфекционные осложнения, ставшие причиной летального исхода. Родители 2 пациентов при развитии рецидива отказались от проведения противорецидивной ПХТ.

Анализируя показатели БСВ при ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска, было установлено, что БСВ больных из группы высокого риска достоверно ниже, чем при стандартном (рисунок 4).

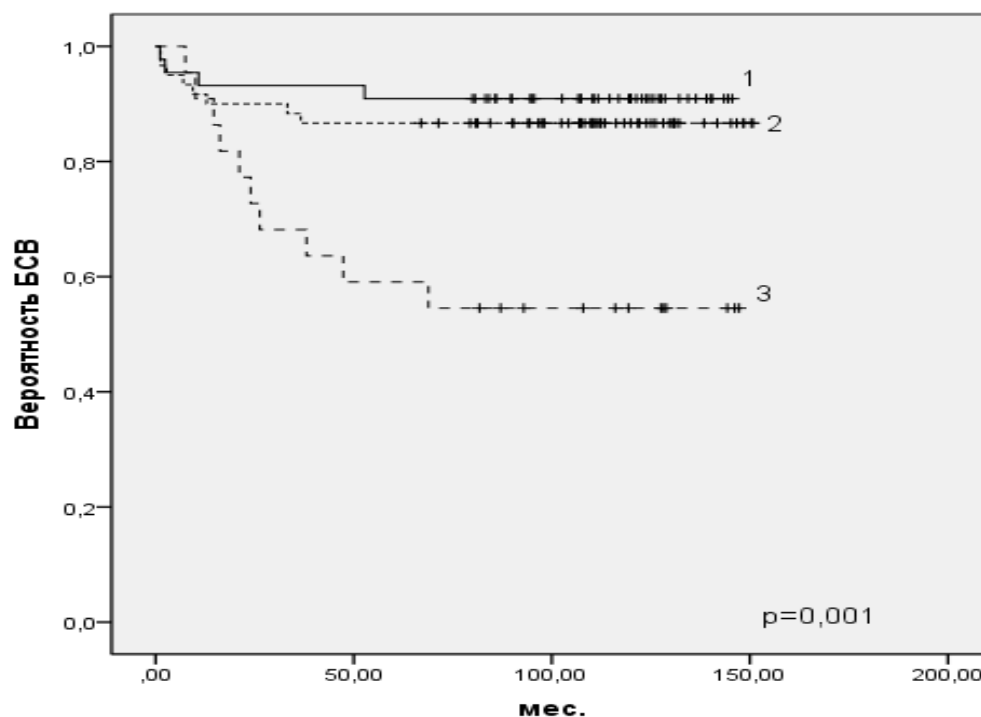


Рисунок 4 — Показатель БСВ больных ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска (1 — стандартная группа риска, 2 — средняя группа риска, 3 — высокая группа риска)

Наиболее прогностически благоприятной оказалась стандартная группа риска, в которой БСВ составила $90,9 \pm 4,3\%$ (медиана наблюдения $133,8 \pm 5,7$ мес). Среди больных из средней группы риска БСВ достигла $86,7 \pm 4,4\%$ (медиана наблюдения $132,4 \pm 6,1$ мес). Тогда как для высокой группы риска БСВ оказалась наиболее низкой — $54,5 \pm 11,9\%$ (медиана наблюдения $92,8 \pm 12,9$ мес).

Независимым достоверным фактором неблагоприятного прогноза при ОЛЛ оказался «ответ» на преднизолон на 8 день лечения, оцениваемый по количеству бластов в крови. В группу 1 вошли больные с количеством бластов в крови на 8 день лечения менее 1000 кл/мкл (хороший ответ на преднизолон), в группу 2 — больные с бластозом в крови на 8 день лечения более 1000 кл/мкл (плохой ответ на преднизолон) (рисунок 5).

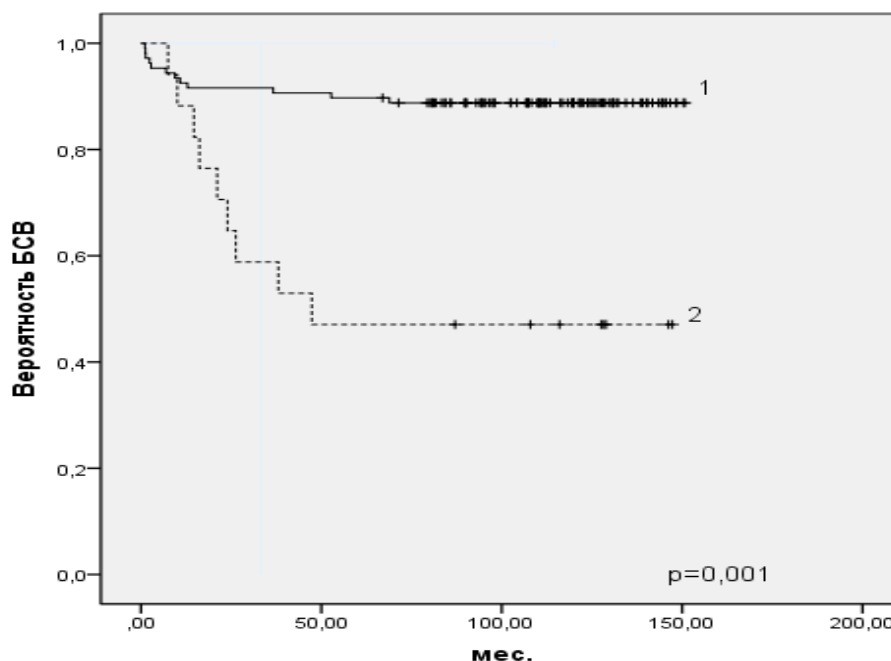


Рисунок 5 — Показатель БСВ больных ОЛЛ в зависимости от количества бластов в крови на 8 день лечения (1 — группа больных с количеством бластов менее 1000 кл/мкл, 2 — группа больных с количеством бластов более 1000 кл/мкл)

Полученные различия в БСВ в зависимости от количества бластов в крови на 8 день терапии оказались статистически достоверными ($p=0,001$). В 1 группе больных ($n=109$) в 86,6% отмечено снижение бластов менее 1000 кл/мкл крови, БСВ составила $88,8\pm 3,1\%$ (медиана наблюдения $109,9\pm 5,4$ мес), а в группе 2 ($n=17$) — $47,1\pm 9,9\%$ (медиана наблюдения $104,8\pm 9,6$ мес).

Еще одним фактором, определяющим ответ на лечение, является количество бластов в костном мозге на 15 день лечения. При анализе БСВ в группе больных с бластозом в костном мозге менее 5% и более 5% на 15 день терапии оказалось, что выживаемость выше в группе больных с бластозом менее 5% (рисунок 6).

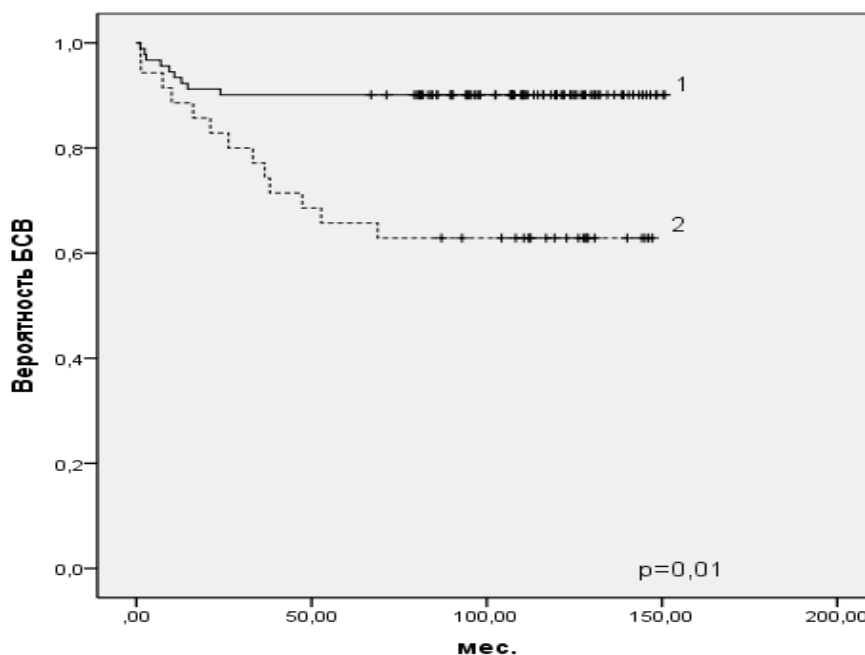


Рисунок 6 — Показатель БСВ больных ОЛЛ в зависимости от количества бластов в костном мозге на 15 день лечения (1 (n=91) — группа больных с количеством бластов менее 5%, 2 (n=35) — группа больных с количеством бластов более 5%)

Полученные данные свидетельствуют, частота полных ремиссий к 15 дню терапии составляет 72,2%, а БСВ при количестве бластов менее 5% в костном мозге на 15 день лечения — $90,1 \pm 3,1\%$ (медиана наблюдения $136,7 \pm 4,4$ мес), тогда как в случаях, когда количество бластов составляло более 5% — $74,3 \pm 7,4\%$ (медиана наблюдения $102,9 \pm 9,9$ мес).

Следующей контрольной точкой оценки эффективности терапии по протоколу ALL IC-BFM 2002 является 33 день лечения. В этот день при количестве бластных клеток в костном мозге более 5% больные переходят в группу высокого риска. В нашем исследовании количество больных с бластозом в костном мозге более 5% на 33 день лечения оказалось весьма небольшим и составило 4 (3,2%). Число полных ремиссий на 33 день лечения составило 97% (рисунок 7).

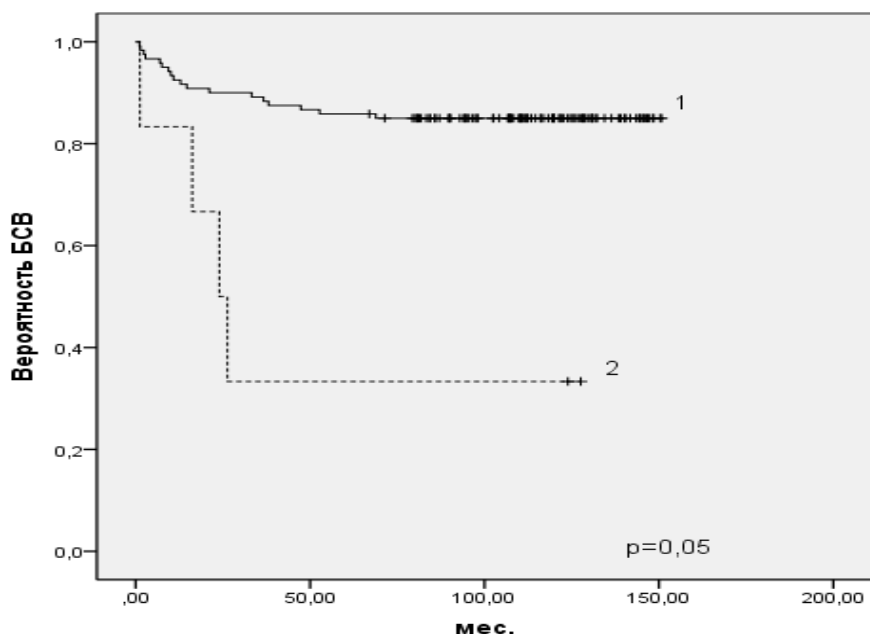


Рисунок 7 — Показатель БСВ больных ОЛЛ в зависимости от количества бластов в костном мозге на 33 день лечения (1 (n=122) — группа больных с количеством бластов менее 5%, 2 (n=4) — группа больных с количеством бластов более 5%)

Несмотря на несопоставимое количество больных в анализируемых группах, получены достоверные показатели БСВ ($p=0,05$), оказалось, что при количестве бластов в костном мозге более 5% на 33 день лечения БСВ= $33,3\pm 21,7\%$ (медиана наблюдения $53,8\pm 21,5$ мес), тогда как при полной цитологической ремиссии (бласты менее 5%) — $85\pm 3,3\%$ (медиана наблюдения $131,3\pm 4,3$ мес).

При анализе влияния иммунофенотипа на показатели БСВ при ОЛЛ в связи с несопоставимым количеством больных в исследуемых группах (таблица 3), статистически значимых различий получено не было (рисунок 8).

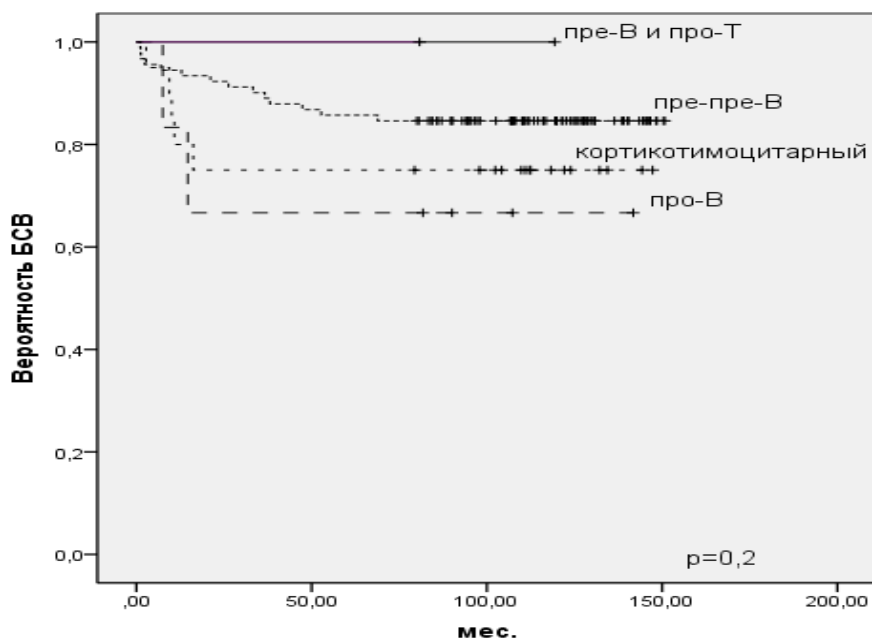


Рисунок 8 — Показатели БСВ больных ОЛЛ в зависимости от иммунологического варианта ОЛЛ

Все больные пре-В ($n=2$) и про-Т ($n=4$) иммунологическими вариантами ОЛЛ живы. Для больных с пре-пре-В-ОЛЛ БСВ составила $84,6 \pm 3,8\%$ (медиана наблюдения $117,5 \pm 8,7$ мес), для кортикостероидного варианта ОЛЛ — $73,6 \pm 9,1\%$ (медиана наблюдения $101,2 \pm 12,3$ мес), для про-В-ОЛЛ — $66,7 \pm 19,2\%$ (медиана наблюдения $62,3 \pm 19,4$ мес). Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий имеется тенденция к снижению выживаемости у больных про-В-ОЛЛ.

Протокол терапии ALL IC-BFM 2002 стратифицирует больных в зависимости от Т- и В-линейной принадлежности ОЛЛ. Особенности лечения Т-ОЛЛ заключаются не только в дозе метотрексата 5000 мг/м^2 , но и в профилактической лучевой терапии на головной мозг (12 Гр), тогда как при В-ОЛЛ доза метотрексата составляет 2000 мг/м^2 и при стандартной и средней группе риска В-ОЛЛ облучение головного мозга не проводится. В настоящей работе мы проанализировали БСВ при Т- и В-линейной направленности ОЛЛ с учетом дифференцированного подхода в терапии (рисунок 9).

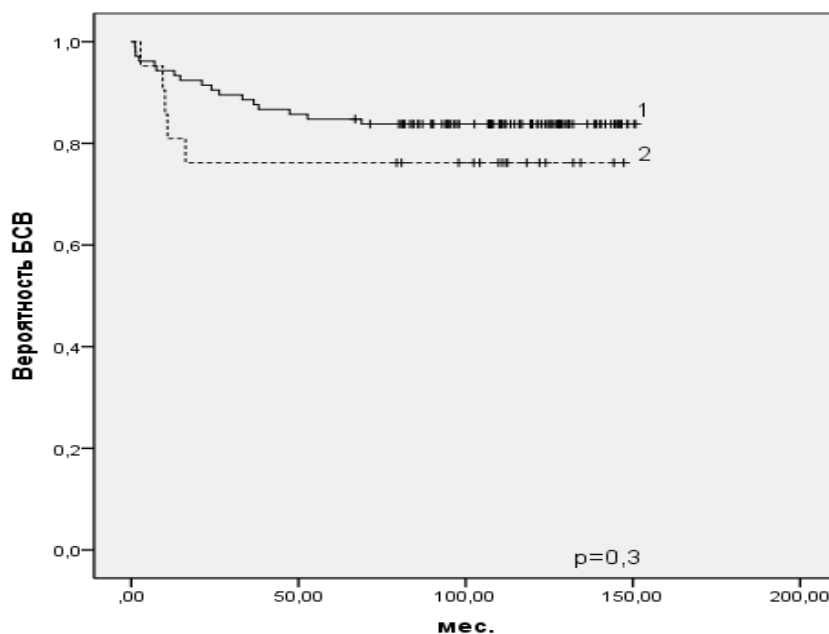


Рисунок 9 — Показатель БСВ больных ОЛЛ в зависимости от линейной принадлежности бластов (1 (n=102) — В-линейные предшественники, 2 (n=24) — Т-линейные предшественники)

Оказалось, что дифференцированная терапия снижает неблагоприятное влияние Т-клеточного иммуноварианта ОЛЛ на показатели БСВ. Так, БСВ при В-ОЛЛ составила $83,8 \pm 3,6\%$ (медиана наблюдения $130,1 \pm 4,6$ мес), а при Т-ОЛЛ — $76,2 \pm 9,8\%$ (медиана наблюдения $114,6 \pm 12,7$ мес), $p=0,3$.

Таким образом, терапевтический протокол ALL IC-BFM 2002 является высокоэффективным, позволяющим получить высокие показатели общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости у подавляющего числа больных.

В настоящей работе оценена токсичность каждого этапа программного лечения. Оказалось, что при проведении протокола I наиболее часто у детей встречалась гематологическая, метаболическая токсичность и диспепсический синдром. Так, лейкопения 3 и 4 степени была диагностирована у 53,6% и 23,2% детей; нейтропения 3 и 4 степени — у 24,6% и 27,5%. Анемия и тромбоцитопения на протоколе I были 2 степени (27,5% и 40,6%) и 3 степени (68,1% и 30,4%). Диспепсический синдром, отмеченный у 100% больных, был 1-3 степени. Метаболическая токсичность 1-3 степени встречалась у 28,6% детей и была представлена электролитным дисбалансом. Инфекционные осложнения отмечены в 70,6% случаев. Достоверно чаще ($p=0,02$) проявления токсичности встречались среди пациентов группы высокого риска. Токсические эффекты со стороны нервной, выделительной, сердечно-сосудистой, свертывающей систем были 1-2 степени у 1,7-24,4%.

При проведении протокола М, основу которого составляет высокодозный метотрексат, основными проявлениями токсичности были: нефро-, гепатотоксичность и стоматит. Тяжелая нефротоксичность 3-4 степени, требующая проведения гемодиализа/гемодиализации, описанная в литературе, при терапии высокодозным метотрексатом, в нашем исследовании не была отмечена, что было обусловлено проведением лекарственного мониторинга и своевременным назначением фолината кальция в адекватных дозах. Тем не менее, нефротоксичность 1-2 степени встречалась до 63,2%, достоверно чаще при Т-ОЛЛ ($p=0,04$). Гепатотоксичность 4 степени отмечалась лишь у 10,5% детей, но функциональные нарушения печени, соответствующие 1-2 степени токсичности достигали 68,4% (чаще при Т-ОЛЛ, $p=0,03$). Как и при проведении протокола I, у всех больных был отмечен диспепсический синдром. Стоматит 1 степени чаще встречался при В-ОЛЛ (85%), тогда как более выраженные проявления стоматита (2-4 степени) осложняли лечение Т-ОЛЛ (63,2%). Гематологическая токсичность отмечена у всех (100%) больных и была представлена лейкопенией 2 и 3 степени (42,8% и 36,7%) и нейтропенией 2 и 3 степени (34,7% и 36,7%). Тромбоцитопения была 1 и 2 степени (34,7% и 28,7%). Четвертая степень гематологической токсичности была отмечена менее чем в 15% случаях. Проявления токсичности при проведении протокола М не зависели от прогностической группы риска, но находились в прямой корреляционной зависимости от дозы метотрексата (2 или 5 г/м²).

Пациенты группы высокого риска требуют проведения более интенсивного лечения — «блоковой» программы терапии, проявления токсичности при которой были значимо более выраженными. Так, гематологическая токсичность (лейко- и нейтропения) 4 степени отмечалась у всех 100% больных. Анемия была, как правило, 3 степени (72,7%), а тромбоцитопения — 3 (63,6%) и 4 степени (36,4%). Проявления инфекционной токсичности также отмечались у всех больных группы высокого риска при проведении терапии по блоковой программе. Подавляющее большинство (75%) инфекционных осложнений (сепсис, пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью 2-3 степени, инфекции мягких тканей, фебрильная нейтропения) требовало назначения антибактериальных препаратов 2-3 линии и противогрибковых средств. Еще одним частым осложнением при проведении интенсивной полихимиотерапии по «блоковой» программе был диспепсический синдром 3 степени (65%) и 4 — (25%). Гепато-, нефро-, нейро-, метаболическая, кардиотоксичность, а также нарушения свертывающей системы крови были выражены умеренно (1-2 степени) у 10-65% больных и были клинически не значимыми.

Протокол II является неотъемлемой частью программы ALL IC-BFM 2002. Частота токсических проявлений при его проведении оказалась достаточно высокой. Так, гематологическая токсичность, представленная лейкопенией 3 степени отмечалась у 55,2%

детей, 4 степени — 35,9%. Анемия 3 степени осложнила лечение в 71,6% случаях. Тромбоцитопения была менее выраженной (2 степень) — в 58,2%. Нефро-, нейро- и гепатотоксичность были незначительными (1-2 степени) у менее чем 25% детей. Токсические эффекты со стороны сердечно-сосудистой и свертывающей систем крови (1-2 степени) отмечались менее чем у 15% больных. Инфекционные осложнения были 1-3 степени. Степень выраженности токсических явлений, отмеченных на протоколе II, не зависела от прогностической группы риска больных

Поддерживающая терапия при проведении протокола ALL IC-BFM 2002 предполагает прием 6-MP и метотрексата, что сопровождалось гепатотоксичностью (1-3 степени) — до 34,4% и снижением показателей периферической крови. Так, если анемия и тромбоцитопения были 1-2 степени у 90,6% больных, то лейко- и нейтропения были более выраженными (3-4 степени) и встречались у 53,1% пациентов.

Проведенный анализ токсичности в различных группах риска показал, что протокол ALL IC-BFM 2002 требует активной сопроводительной терапии, включающей использование антибактериальных, противогрибковых, гемокомпонентных и заместительных препаратов. Рекомендованные протоколом подходы сопроводительной терапии, направленной на коррекцию и предотвращение токсических эффектов лечения, позволили минимизировать побочные эффекты проводимого лечения. Смертности, обусловленной токсичностью терапии, в нашем исследовании не было. Индукционная летальность, обусловленная изначально тяжелым состоянием пациентов и/или присоединением инфекционных осложнений при проведении протокола I, составила 3,1%, что соответствует общемировым данным.

Следовательно, протокол лечения ОЛЛ у детей ALL IC-BFM 2002 является эффективным, позволяющим получить высокую частоту полных ремиссий, длительные показатели БСВ и выздоровление у подавляющего большинства пациентов. Лежащий в основе протокола риск-адаптированный подход направлен на снижение интенсивности терапии в группе стандартного риска и проведение интенсивной полихимиотерапии у больных группы высокого риска. Токсичность терапии при проведении программы ALL IC-BFM 2002 является приемлемой и при соблюдении рекомендаций протокола не влияет на конечные результаты терапии. Расширение данных о молекулярно-биологической природе ОЛЛ, дальнейшее изучение иммунологических особенностей лейкозогенеза позволит дополнить существующие критерии групп риска, оптимизировать терапевтические подходы с учетом результатов изучения минимальной остаточной болезни, роли и места таргетных препаратов в лечении ОЛЛ у детей.

ВЫВОДЫ

1. Протокол лечения ОЛЛ у детей ALL IC-BFM 2002 является высокоэффективным: показатели 10-летней ОВ составляют $90,4 \pm 2,6\%$, БСВ — $82,5 \pm 3,4\%$, а БРВ — $87,3 \pm 3,1\%$.

2. Основными факторами прогноза при терапии ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2002 являются: «ответ» на преднизолон на 8 день лечения (БСВ $88,8 \pm 3,1\%$) и М1 ответ по костному мозгу на 15 и 33 день терапии (БСВ $90,1 \pm 3,1\%$ и $85 \pm 3,3\%$, соответственно).

3. Наиболее высокие показатели БСВ получены в группе больных из группы стандартного риска — $90,9 \pm 4,3\%$ (медиана наблюдения $133,8 \pm 5,7$ мес), среднего — $86,7 \pm 4,4\%$ (медиана наблюдения $132,4 \pm 6,1$ мес), тогда как для пациентов группы высокого риска БСВ оказалась $54,5 \pm 11,9\%$ (медиана наблюдения $92,8 \pm 12,9$ мес.).

4. На этапе индукции ремиссии протокола ALL IC-BFM 2002 наиболее частыми вариантами токсичности стали: гематологическая (3-4 степени) — $53,6\%$ и $23,2\%$, соответственно, метаболическая (1-3 степени) — у $28,6\%$ и инфекционная — $70,6\%$. Достоверно чаще ($p=0,02$) проявления токсичности встречались среди пациентов группы высокого риска.

5. Применение высокодозного метотрексата $2-5 \text{ г/м}^2$ в протоколах mM и MM не сопровождается высокой частотой тяжелых токсических явлений при проведении адекватной сопроводительной терапии. Так, 4 степень гепатотоксичность отмечена у $10,5\%$ детей, гематологическая токсичность — менее чем в 15% . Стоматит (2-4 степени) осложнял лечение Т-ОЛЛ ($63,2\%$) и В-ОЛЛ (15%), $p=0,02$. Лейкопения 2/3 степени ($42,8\%$ и $36,7\%$) и нейтропения 2/3 степени ($34,7\%$ и $36,7\%$) встречались с одинаковой частотой.

6. Проведение «блоковой» терапии сопровождается лейко- и нейтропенией 4 степени у всех 100% больных, равно как и эпизодами фебрильной нейтропении. Подавляющее большинство (75%) инфекционных осложнений требовало назначения антибактериальных препаратов 2-3 линии и противогрибковых средств.

7. Основными проявлениями токсичности при проведении поддерживающей терапии протокола ALL IC-BFM 2002 были: гепатотоксичность (1-3 степени) — до $34,4\%$ и гематологическая токсичность. Анемия и тромбоцитопения 1-2 степени у $90,6\%$ больных. Лейко- и нейтропения были более выраженными (3-4 степени) — у $53,1\%$ пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Протокол лечения ОЛЛ у детей ALL IC-BFM 2002 благодаря своей эффективности может быть рекомендован для использования в детских онкогематологических отделениях.
2. Обязательным условием использования протокола ALL IC-BFM 2002 является возможность проведения точной иммунологической диагностики ОЛЛ, поскольку дифференцированные подходы терапевтического протокола учитывают иммунологическую природу ОЛЛ.
3. Сопроводительная терапия, включающая использование гемотрансфузионных сред, антибактериальных и противогрибковых препаратов вносит не менее существенный вклад в успешное лечение больных, чем интенсивная полихимиотерапия.
4. Динамический мониторинг эффективности проводимого лечения (на 8, 15 и 33 дни терапии), наряду с инициальными прогностическими характеристиками ОЛЛ должны учитываться при стратификации больных на группы риска и выбор соответствующего режима лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Алескерова, Г.А.** Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002 / Г.А. Алескерова, М.А. Шервашидзе, А.В. Попа, Т.Т. Валиев, Б.В. Курдюков, Н.А. Батманова, Г.Л. Менткевич // Онкопедиатрия. - №4. – 2016. - С. 302-308.
2. **Алескерова, Г.А.** Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей. Обзор литературы / Г.А. Алескерова // Медицинский совет. - №1. – 2016. - С. 172-178.
3. Валиев, Т.Т. Таргетная терапия в лечении злокачественных опухолей у детей: опыт Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии / Т.Т. Валиев, А.С. Левашов, Н.А. Батманова, Э.Р. Сенжапова, **Г.А. Алескерова**, К.А. Турупаев, У.В. Томчик // Современная онкология. - №2. – 2017. - С. 54-60.
4. **Алескерова, Г.А.** Оценка токсичности лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC BFM 2002 / Г.А. Алескерова, Р.С. Исмаил-заде, Н.А. Ахадова, А.А. Насирли // Azerbaijan Oncologiya Jurnalı. - №2. – 2017. - С. 44-48.
5. Исмаил-заде, Р.С. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов у больных детей в клинике Национального центра онкологии / Р.С. Исмаил-заде, Л.П. Халафова, Н.А. Баева, Н.А. Ахадова, **Г.А. Алескерова**, Ю.Н. Мамедов // Материалы IX съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Минск 15-17 июня 2016. - С. 145.