

Э.Г. Бойченко¹, Э.М. Петрова¹, И.А. Гарбузова¹, Е.А. Никитина¹,
Т.Н. Кулакова¹, Т.А. Макарова¹, М.Б. Белогурова², Г.Г. Рагулеску²,
Т.Д. Викторovich², Э.Д. Чавпецова², Л.И. Шац², Г.И. Улейская²,
И.С. Мартынкевич³, Ю.С. Огородникова³, Е.Е. Зуева⁴

ПРОГРАММНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ: ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ВЕРСИЙ НЕМЕЦКОГО ПРОТОКОЛА COALL-92

¹Отделение химиотерапии лейкозов Детской городской больницы № 1, ²Отделение детской онкологии и гематологии Городской больницы № 31, ³Санкт-Петербургский НИИ гематологии и трансфузиологии, ⁴Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Проанализированы первичные больные острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), получившие лечение в двух отделениях онкологии/гематологии детского возраста Санкт-Петербурга за период с 1.01.1993 по 1.01.2007. Диагноз ОЛЛ устанавливали на основании международных критери-

Контактная информация:

Бойченко Эльмира Госмановна – к.м.н., заведующая отделением онкологии/гематологии и интенсивной химиотерапии Детской городской больницы № 1 С-Петербурга

Адрес: 198205 г. Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14

Тел.: (812) 735-49-81, **E-mail:** boychenko-elmira@yandex.ru

Статья поступила 13.04.11, принята к печати 27.04.11.

ев. Лечение проводили по протоколам PECO-92 и COALL-Санкт-Петербург-92 (COALL-С-Пб-92). С учетом прогностических факторов пациенты распределялись на 2 группы риска. В исследовании были включены 438 первичных пациентов с ОЛЛ в возрасте до 18 лет. На момент проведения анализа вероятность бессобытийной выживаемости (pEFS) составила 60% на протоколе PECO-92 и 70% на протоколе COALL ($P_{\log\text{-rank}}=0,0477$), вероятность безрецидивной выживаемости (pRFS) – 65 и 74% соответственно ($P_{\log\text{-rank}}=0,0019$), вероятность общей выживаемости (pOS) – 70 и 78% соответственно ($P_{\log\text{-rank}}=0,0791$). Внедрение в клиническую практику программной химиотерапии значительно улучшило результаты лечения ОЛЛ у детей. При сравнении результатов лечения по двум версиям протокола COALL-92 более высокие результаты зарегистрированы на протоколе COALL-С-Пб-92. Вероятными причинами, оказавшими негативное воздействие на результаты лечения по протоколу PECO 92, оказались модификации постиндукционной терапии, сделанные с целью уменьшения токсичности. Усиление интенсивности терапии на этапах консолидации–реиндукции в протоколе COALL-С-Пб-92 привело к достоверному улучшению результатов терапии и снижению уровня рецидивов в обеих группах риска.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, программная полихимиотерапия, протоколы PECO 92 и COALL-С-Пб-92, долговременные результаты.

The goal of present study was to improve results of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment. Authors analyzed primary ALL cases in 2 units of oncology/hematology in St-Petersburg in period 1.01.1993–1.01.2007. ALL diagnosis was proved according to international criteria. Patients received treatment according protocols PECO-92 and COALL-St-Petersburg-92 (COALL-SPb-92). All the patients were divided into 2 risk groups counting prognostic factors. 438 patients with primary ALL aged less than 18 years were examined. Possibility of non-event survival (pEFS) in the moment of study was 60% on PECO-92 protocol and 70% on COALL protocol ($P_{\log\text{-rank}}=0,0477$). Possibility of non-relapse survival (pRFS) – 65 and 74% correspondingly ($P_{\log\text{-rank}}=0,0019$), possibility of total survival (pOS) – 70 and 78% correspondingly ($P_{\log\text{-rank}}=0,0791$). Usage of program chemotherapy improved results of pediatric ALL treatment. Comparison of results of treatment according to versions of COALL-92 protocol showed better results after COALL-SPb-92 protocol. Possible caused of negative results after PECO-92 protocol usage were modifications of post-induction therapy for minimization of toxicity. Augmentation of therapy intensity on stages of consolidation and reinduction in COALL-SPb-92 protocol led to significant improvement of results and to reducing of relapses rate in both risk groups.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, program polychemotherapy, PECO-92 and COALL-SPb-92 protocols, long-term results.

До 90-х годов XX века в странах бывшего СССР не существовало программного лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Различные клиники проводили лечение пациентов с помощью чередующихся схем введения химиопрепаратов. В Санкт-Петербурге 5-летняя безрецидивная выживаемость (RFS) у детей с ОЛЛ составляла от 3,8 до 19,6% в зависимости от характера проводимой терапии [1]. В начале 90-х годов в России началось активное внедрение принятых в Европе методов программной химиотерапии (ПХТ) детских онкологических заболеваний, в частности, ОЛЛ как наиболее частой опухоли детского возраста. Благодаря побратимским связям Санкт-Петербурга с г. Гамбургом (Германия), в 1991 г. установились тесные рабочие контакты с Университетской клиникой детской гематологии и онкологии, в результате которых было принято решение о внедрении модифицированной версии немецкого протокола COALL-92 на базе двух петербургских отделений онкологии/гематологии детского возраста.

В 1992 г. при непосредственном участии руководителя группы COALL (кооперативной иссле-

довательской группы по проблеме ОЛЛ) проф. Гритты Янка-Шауб был разработан протокол PECO-92 (Петербург-COALL-92). Основная задача нового протокола состояла в том, чтобы при сохранении терапевтической эффективности оригинального протокола COALL свести к минимуму уровень токсических и инфекционных осложнений. В последующем (с января 1999 г.), по мере накопления клинического опыта проведения интенсивной химиотерапии и сопроводительного лечения, а также с учетом выводов, сделанных на основании комплексного анализа результатов терапии по протоколу PECO-92, лечение проводилось по протоколу COALL-Санкт-Петербург-92, более приближенному к оригинальной версии.

Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ эффективности двух модификаций немецкого протокола COALL-92 в лечении ОЛЛ у детей в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Детской городской больницы № 1 (отделение химиотерапии лейкозов) и Городской больницы № 31 (отде-

Таблица 1

Первичные пациенты

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

Таблица 2

Стратификация на группы риска в зависимости от протокола

Факторы риска	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-й день от начала индукции	Да	Да	Нет	Нет

ление детской онкологии и гематологии) г. Санкт-Петербурга в период с 1.01.1993 по 1.01.2007.

В исследование включали первичных больных ОЛЛ в возрасте до 18 лет, проживавших 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 клеток костного мозга.

Больные не включались в исследование, 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 (редукция доз, замена

терапевтических элементов); смерть до начала терапии по протоколу; отказ родителей от терапии по протоколу; отсутствие ремиссии на 56-й день от начала терапии индукции.

В табл. 1 представлены результаты анализа соответствия первичных пациентов вышеперечисленным требованиям.

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: исходный уровень лейкоцитов $\geq 25 \cdot 10^9/\text{л}$, первичное вовлечение средостения и ЦНС, иммунологический вариант ОЛЛ с Т-линейной направленностью дифференцировки, наличие филадельфийской хромосомы, отсутствие костномозговой ремиссии на 28-й день от начала терапии индукции.

В протоколе СОАЛЛ-Санкт-Петербург-92 было введено 3 дополнительных критерия неблагоприятного прогноза: ОЛЛ с иммунологическим вариантом очень ранней В-линейной дифференцировки [про-В (или пре-пре-В)-клеточный вариант], возраст пациента ≥ 10 лет и транслокация t (4; 11). Пациент

относился к группе высокого риска при наличии хотя бы одного из вышеперечисленных критериев.

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

Терапевтическая программа PECO-92 (PECO) была разработана в июне-августе 1992 г. Лечение в соответствии с протоколом проводилось до 1.01.1999. С целью снижения уровня токсических осложнений в оригинальный протокол COALL-92 были внесены модификации, адаптирующие эту лечебную программу для применения в условиях российских клиник. Важными отличиями от оригинального протокола были следующие:

- замена преднизолона на дексаметазон в фазе индукции ремиссии;
- уменьшение дозы L-аспарагиназы с 45 000 до 25 000 ЕД/м²;
- отмена 6-меркаптопурина (6-МП) на этапе консолидации у пациентов группы высокого риска;
- отмена 4-го введения высокодозного метотрексата (HD MTX) у больных группы высокого риска на этапе консолидации;
- уменьшение дозы цитарабина на этапе консолидации с 3 до 2 г/м²;
- укорочение реиндукции за счет исключения блоков терапии с использованием циклофосфана и цитозара;
- исключение интратекальных введений метотрексата (MTX) у больных группы низкого риска в ходе поддерживающей терапии.

Общая продолжительность лечения в обеих группах риска составила 2 года и включала проведение интенсивной фазы в течение 4,5–6 месяцев с последующим переводом на поддерживающую терапию. На 28-й день от начала терапии производилась контрольная пункция костного мозга. Интенсивная фаза состояла из 4 этапов: индукция, консолидация, этап профилактики нейтролейкемии и реиндукция. На протяжении интенсивной фазы пациенты обеих групп риска получали по 10 интратекальных введений MTX. Этап профилактики нейтролейкемии предусматривал проведение у всех пациентов группы высокого риска краниального облучения в суммарной очаговой дозе (СОД) 18 Гр.

Протокол COALL-Санкт-Петербург-92 (COALL) явился следующей версией протокола COALL-92. Лечение в соответствии с данным протоколом проводилось в период с 1.01.1999 по 1.01.2007. 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 45 000 до 25 000 ЕД/м²;
- уменьшение разовой дозы цитарабина на этапе консолидации с 3 до 2 г/м².

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 циклофосфида в дозе 900 мг/м² и четырьмя последующими введениями цитарабина в дозе 90 мг/м² на фоне недельного приема 6-МП (100 мг/м²); 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 MTX (1 г/м²), этопозида (165 мг/м²) и цитарабина (300 мг/м²) на фоне недельного приема 6-МП (100 мг/м²); ежедневным приемом 6-МП (100 мг/м²) в течение недели были усилены 2-е и 3-е введения HD MTX. Этап реиндукции был удлинен за счет двух добавочных введений винкристина и адриабластина с L-аспарагиназой и дополнительного блока с циклофосфамидом и цитарабином;

- редуцированы показания к проведению профилактического краниального облучения, а также его доза: облучение черепа в СОД=12 Гр проводилось только детям с исходным гиперлейкоцитозом ($\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$) 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 MTX.

Общая продолжительность лечения в обеих группах риска составила 2 года и включала проведение фазы интенсивной химиотерапии в течение 5,5–8 месяцев с последующим переводом на поддерживающую терапию. Все дети на протяжении фазы интенсивной химиотерапии с целью профилактики нейтролейкемии получили по 12 интратекальных введений MTX.

Поддерживающая терапия в обеих группах состояла из ежедневного приема 6-МП и еженедельного приема MTX с обязательной коррекцией дозы в зависимости от уровня лейкоцитов.

Терапевтические планы протоколов PECO-92 и COALL-Санкт-Петербург-92 с характеристикой этапов интенсивной и поддерживающей терапии, а также особенностей ЦНС-направленного лечения суммированы и представлены в табл. 3–6.

Диагноз ОЛЛ устанавливали до начала специфического лечения на основании международных критериев с оценкой клинических данных, анализов периферической крови, результатов исследования костного мозга при наличии $\geq 25\%$ бластов, имеющих лимфоидную природу. Для верификации биологического варианта лейкоэмии использовали морфологическое, цитохими-

Таблица 3

Индукция и интенсивная фаза химиотерапии протокола PECO-92

Препараты	Группа низкого риска		Группа высокого риска	
	Доза/м ²	Путь; неделя	Доза/м ²	Путь; неделя
Индукция				
Преднизолон			60 мг	РО ежедневно; (1)
Дексаметазон	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
Даунорубин	36 мг	в/в еженедельно № 4; 1–4	36 мг	в/в еженедельно № 4; 1–4
Ранняя интенсификация	Консолидация			
6-меркаптопурин	100 мг	РО ежедневно; 5, 7, 9		Не применялся
HD MTX	1000 мг	в/в за 24 ч № 3; 5, 7, 9	1000 мг ²	в/в за 24 ч № 3; 5, 7, 9
L-аспарагиназа	25 000 ЕД	в/в № 4; 5, 7, 9, 11	25 000 ЕД	в/в № 5; 5, 7, 9, 11, 14
Циклофосфамид			1000 мг	в/в № 2; 5, 7
HD Ara-C	8000 мг	в/в № 1; 11	8000 мг	в/в № 2; 11, 14
Пресимптоматическая терапия ЦНС				
6-меркаптопурин	50 мг	РО ежедневно; 14–17	50 мг	РО ежедневно; 15–20
MTX	Возр.	э/л еженедельно; № 4	Возр.	э/л еженедельно; № 4
Отсроченная интенсификация	Реиндукция			
6-меркаптопурин				
L-аспарагиназа	25 000 ЕД	в/в № 1; 19	25 000 ЕД	в/в № 2; 22, 25
Доксорубин	30 мг	в/в № 2; 18, 19	30 мг	в/в № 4; 21, 22, 24, 25
Дексаметазон	6 мг	РО ежедневно; 18	10 мг	РО ежедневно; 21, 24
Винкристин	1,5 мг	в/в № 2; 18, 19	1,5 мг	в/в № 4; 21, 22, 24, 25

Здесь и в табл. 4 и 5: РО – прием препарата через рот (per os), в/в – внутривенное введение препарата, э/л – эндолумбальное введение препарата.

ческое, иммунологическое, цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследования моноклеаров костного мозга.

В ходе иммунофенотипирования устанавливали линейную 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 (В-I ОЛЛ), либо по TdT, CD10, CD19 и HLA-DR (В-II ОЛЛ), либо по TdT, CD10, CD19, HLA-DR и цитоплазматическому IgM (В-III ОЛЛ). Т-клеточный ОЛЛ диагностировался, если регистрировалось более 20% бластных клеток, положительных по TdT, CD2, цитоплазматическому CD3 (CyCD3) и/или CD7.

Транслокации t (9; 22) или филадельфийскую хромосому (Ph-хромосому) и t (4; 11) выявляли при цитогенетическом исследовании, а после внедрения в 1995 г. молекулярно-генетического исследования – посредством обоих методов. Транслокацию t (12; 21) выявляли при помощи молекулярно-генетического исследования.

Поражение ЦНС диагностировали на основании исследования ликвора до начала специфического лечения 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.

Костно-мозговая ремиссия считалась достигнутой при наличии в костно-мозговом пунктате <5% бластных клеток, при полиморфной цитологической картине костного мозга, нормальном анализе крови и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкемии.

Ранняя смерть 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 костно-мозговой ремиссии.

Рефрактерными к терапии считались пациенты, не достигшие ремиссии на 56-й день (после 2 блоков интенсивной химиотерапии для высокого риска); пациенты, не достигшие ремиссии по окончании этапа индукции (28-й день), относились к категории позднего ответа на инициальную терапию.

Изолированный костно-мозговой рецидив регистрировался в случае появления 20% бластов и более 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 диа-

Таблица 4

Индукция и интенсивная фаза химиотерапии протокола COALL-C-Петербург-92

Препараты	Группа низкого риска		Группа высокого риска	
	Доза/м ²	Путь; неделя	Доза/м ²	Путь; неделя
Индукция				
Преднизолон			60 мг	РО ежедневно; (1)
Дексаметазон	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
Даунорубин	36 мг	в/в еженедельно № 4; 1–4	36 мг	в/в еженедельно № 4; 1–4
Ранняя интенсификация	Консолидация			
6-меркаптопурин	100 мг	РО ежедневно; 5, 7, 12	100 мг	РО ежедневно; 7, 9, 11
HD MTX	1000 мг	в/в за 24 ч № 3; 5, 7, 12	1000 мг	в/в за 24 ч № 4; 5, 7, 9, 11
L-аспарагиназа	25 000 ЕД	в/в № 3; 5, 9, 12	25 000 ЕД	в/в № 4; 5, 7, 13, 16
Цитарабин	300 мг	в/в № 1; 7	300 мг	в/в № 2; 9, 11
VM-26	165 мг	в/в № 1; 7	165 мг	в/в № 2; 9, 11
Циклофосфамид			900 мг	в/в № 2; 5, 7
HD Ara-C	8000 мг	в/в № 1; 9	8000 мг	в/в № 2; 13, 16
Пресимптоматическая терапия ЦНС				
6-меркаптопурин	50 мг	РО ежедневно; 14–17	50 мг	РО ежедневно; 19–22
MTX	Возр.	э/л еженедельно; № 4	Возр.	э/л еженедельно; № 4
Отсроченная интенсификация	Реиндукция			
6-меркаптопурин	100 мг	РО ежедневно; 20	100 мг	РО ежедневно; 28, 30
L-аспарагиназа	25 000 ЕД	в/в № 1; 19	25 000 ЕД	в/в № 2; 24, 27
Доксорубин	30 мг	в/в № 2; 18, 19	30 мг	в/в № 4; 23, 24, 26, 27
Дексаметазон	10 мг	РО ежедневно; 18	10 мг	РО ежедневно; 23, 26
Винкристин	1,5 мг	в/в № 2; 18, 19	1,5 мг	в/в № 4; 23, 24, 26, 27
Цитарабин	90 мг	в/в 1 блок по 4 дня; 20	90 мг	в/в 2 блока по 4 дня; 28, 30
Циклофосфамид	900 мг	в/в № 1; 20	900 мг	в/в № 2; 28, 30

Таблица 5

Профилактика нейтролейкемии в зависимости от протокола

Протоколы	РЕСО-92		COALL-C-Петербург-92	
Интраклеточная терапия				
Этап лечения	N	Режим введения	N	Режим введения
Индукция	1	День 1, MTX	1	День 1, MTX
Интенсивная фаза	9	MTX, недели: Низкий риск: 5, 7, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 20 Высокий риск: 5, 7, 9, 17, 18, 19, 20, 21, 24	11	MTX, недели: Низкий риск: 5, 7, 9, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22 Высокий риск: 5, 7, 9, 11, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 28
Поддерживающая терапия	0		6	По 2 MTX э/л через 3, 6, 9 мес от начала ПХТ
Всего	10		18	
Краниальное облучение				
	18 Гр (41% больных)		12 Гр (25% больных)	

Таблица 6

Поддерживающая терапия в протоколах РЕСО-92 и COALL-C-Петербург-92

Препараты	РЕСО-92	COALL-C-Петербург-92
	Доза/м ² (путь введения, кратность)	
6-меркаптопурин	60 мг (РО, ежедневно)	
Метотрексат	25 мг (РО, еженедельно)	

Таблица 7

Исходная характеристика пациентов

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

гностировался при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкемии и отсутствии лейкемической инфильтрации (<5% лимфобластов) в костном мозге. Рецидив ЦНС был диагностирован в случае, по крайней мере, 5 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 потерянным для наблюдения при отсутствии информации о нем более года.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 6.0. Анализ выживаемости проведен с помощью кривых Каплана–Майера. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический Log-rank критерий. При сравнении групп пациентов по катего-

риальным признакам использовали критерий χ^2 и точное вычисление значимости различий долей по методу углового преобразования Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

За период с 1.01.1993 по 1.01.2007 в оба отделения поступили 474 первичных больных ОЛЛ. На основании проведенного анализа соответствия критериям включения в исследование были включены 438 первичных пациентов с ОЛЛ.

Инициальные клинические характеристики пациентов детально представлены в табл. 7. Достоверных различий по возрасту, инициальному лейкоцитозу, гепатомегалии и исходному вовлечению ЦНС на момент постановки диагноза между больными, получившими терапию по протоколам РЕСО и СОАЛЛ, обнаружено не было. Выявлены достоверные различия в отношении преобладания

Таблица 8

Результаты лечения по протоколам PECO-92 и COALL-С-Петербург-92

Результаты	PECO-92 (n=214)	COALL-92 (n=224)	p	
	абс. (%)	абс. (%)		
Смерть в индукции	7 (3,3)	3 (1,3)	0,160	
Поздний ответ	11 (5,1)	2 (0,9)	0,005	
Костно-мозговая ремиссия	207 (96,7)	221 (98,7)	0,160	
Смерть в ремиссии	9 (4,2)	13 (5,8)	0,450	
Рецидивы	всего	68 (31,8)	44 (19,6)	0,003
	КМ	43 (20,1)	27 (12,1)	0,022
	ЦНС	6 (2,8)	3 (1,3)	0,270
	яички	4 (1,9)	2 (0,9)	0,360
	другие	2 (0,9)	1 (0,4)	0,520
	КМ и ЦНС	2 (0,9)	6 (2,7)	0,150
	КМ и яички	10 (4,7)	3 (1,3)	0,030
	КМ и другие	1 (0,5)	2 (0,9)	0,620
Вторичная опухоль	0	1 (0,4)	0,190	
Полная ремиссия	121 (56,5)	157 (70,1)	0,004	
Потеряны для наблюдения	9 (4,2)	9 (4,0)	0,930	
10-летняя pEFS	60%	70%	0,029	
10-летняя pOS	70%	78%	0,056	

КМ – костный мозг, pEFS – вероятность бессобытийной выживаемости, pOS – вероятность общей выживаемости.

в группе PECO пациентов мужского пола ($p=0,032$), с инициальным вовлечением средостения ($p=0,005$) и спленомегалией более 4 см ($p=0,002$).

Иммунофенотипирование мононуклеаров 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 67% детей в группе PECO и 84% в группе COALL имели V-линейный иммунофенотип ($p<0,001$). Количество пациентов с T-клеточным иммунофенотипом в обеих группах достоверно не отличалось и составило 20 и 13% соответственно ($p=0,089$).

Распределение больных по цитогенетическим признакам оценить корректно не представлялось возможным, поскольку на раннем этапе внедрения в клиническую практику программной терапии ОЛЛ отсутствовала возможность проведения полноценного цитогенетического анализа бластного клона. У 68% (146) пациентов группы PECO цитогенетическое исследование не было проведено, или оказалось не информативным. В группе обследованных больных PECO обращает внимание высокий процент пациентов с филадельфийской хромосомой (8,8%). На более позднем этапе цитогенетические и молекулярно-генетические методы стали частью рутинного обследования детей на момент установления диагноза. В группе COALL обследование выполнено у 97% (217) пациентов. Хромосомные aberrации, имеющие прогностическое значение, распределились в группе COALL следующим образом: t (9; 22) была выявлена у 2 (0,9%), t (4; 11) – у 4 (1,8%); t (12; 21) – у 38 (17,5%) пациентов.

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

Результаты лечения больных ОЛЛ оценивали по уровню достижения полной ремиссии, количеству летальных исходов до и после достижения полной ремиссии, уровню рецидивов и числу детей, находящихся в полной продолжительной ремиссии, а также по кривым бессобытийной выживаемости (EFS), построенными по методу Каплана–Майера. Результаты лечения представлены в табл. 8.

Летальность на этапе индукционной терапии составила 3,3% на протоколе PECO и 1,3% на протоколе COALL ($p=0,160$). Среди причин «ранней летальности» были геморрагические (один больной на протоколе PECO и два пациента на протоколе COALL) и инфекционные осложнения (3 больных на протоколе PECO), энцефалопатия вследствие лейкостаза при гиперлейкоцитозе (один пациент на протоколе COALL), прогрессирование основного заболевания (нарастание бластного лейкоцитоза), несмотря на проводимую химиотерапию (3 больных на протоколе PECO). Обращает внимание высокий процент пациентов с первичной рефрактерностью к проводимой химиотерапии в группе PECO (поздний ответ или отсутствие костно-мозговой ремиссии по завершении терапии индукции). И несмотря на то, что в последующем, после проведения двух блоков высокоинтенсивной

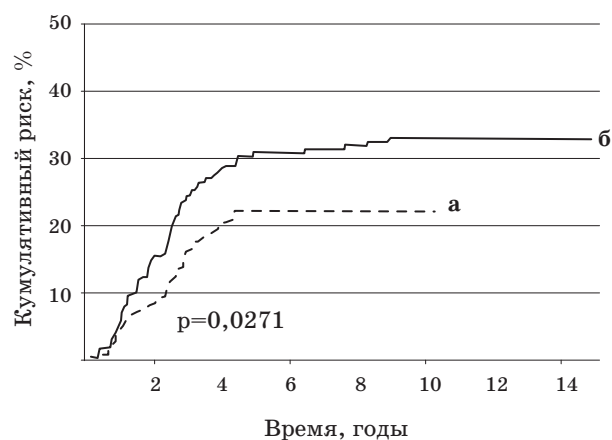


Рис. 1. Кумулятивный риск рецидива.
а – COALL cum. inc. 10 у (21,99±0,20%); б – PECO cum. inc. 10 у (32,56±0,22%).

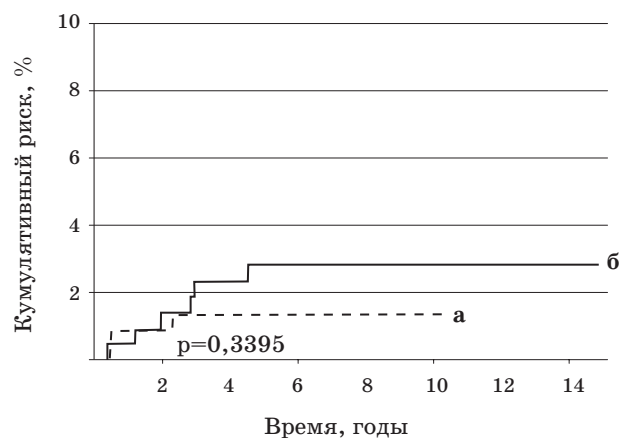


Рис. 2. Кумулятивный риск рецидива ЦНС.
а – COALL cum. inc. 10 у (1,35±0,02%); б – PECO cum. inc. 10 у (2,87±0,03%).

химиотерапии, у них удалось достичь нормализации костно-мозгового кроветворения, на более поздних этапах наблюдения у всех пациентов этой группы развились рецидивы заболевания, что, безусловно, отразилось на конечных результатах лечения. В группе COALL к категории позднего ответа на инициальную терапию было отнесено только 2 пациента ($p=0,005$).

Костно-мозговая ремиссия после этапа инициальной терапии достигнута у 96,7% пациентов группы PECO и 98,7% пациентов группы COALL ($p=0,160$).

Часть пациентов погибли после достижения ремиссии на разных этапах протокольной терапии. Летальность в ремиссии на протоколах PECO и COALL достоверно не различалась и составила соответственно 4,2 и 5,8% ($p=0,450$). Основной причиной смерти в полной ремиссии являлись тяжелые инфекционные осложнения (5/5 на протоколе PECO и 5/7 на протоколе COALL).

Уровень рецидивов значительно различался на протоколах PECO и COALL (31,8 против 19,6%, $p=0,003$). Кумулятивный риск развития рецидива (рис. 1) составил в группе PECO 32,6%, в группе COALL – 21,9% ($p=0,0271$). Увеличение 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, $p=0,008$), в группе высокого риска – в 1,5 раза, сократившись с 38,2% на протоколе PECO до 25,4% на протоколе COALL ($p=0,050$).

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

На момент проведения анализа вероятность EFS (pEFS) составила 60% на протоколе PECO-92 и 70% на протоколе COALL ($P_{\log\text{-rank}}=0,0477$). Достоверно значимыми оказались различия между протоколами PECO и COALL в отношении RFS (pRFS 65% против 74%, $P_{\log\text{-rank}}=0,0019$). Показатель общей выживаемости (OS) также был выше в группе COALL (pOS 78% против 70%, $P_{\log\text{-rank}}=0,0791$). Кривые выживаемости представлены на рис. 3 и 4.

Обсуждение

В начале 90-х годов XX века в С-Петербурге с целью улучшения результатов лечения ОЛЛ у детей в клиническую практику был внедрен адаптированный немецкий протокол COALL-92.

Главной целью исследований, проводимых кооперативной исследовательской 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» путей их введения с целью минимизации кардиотоксического эффекта) и постепенное сокращение количества детей, получивших краниальное облучение [2–4]. Основная терапевтическая концепция протокола COALL предполагала проведение короткой, но жесткой фазы интенсивной химиотерапии в течение 5,5–8 мес с последующим переходом на поддерживающую терапию до исполнения 2 лет от начала лечения. На протяжении фазы интенсивной химиотерапии

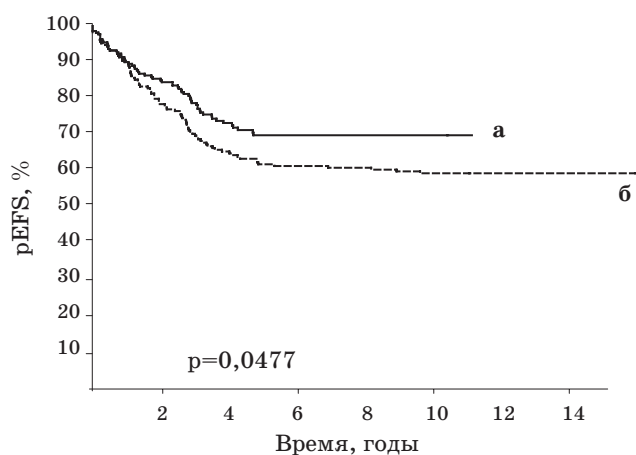


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость: PECO по сравнению с COALL в общей группе.

а – COALL $n=224$, 154 in CCR ($70\pm 3\%$); б – PECO $n=214$, 121 in CCR ($60\pm 3\%$).

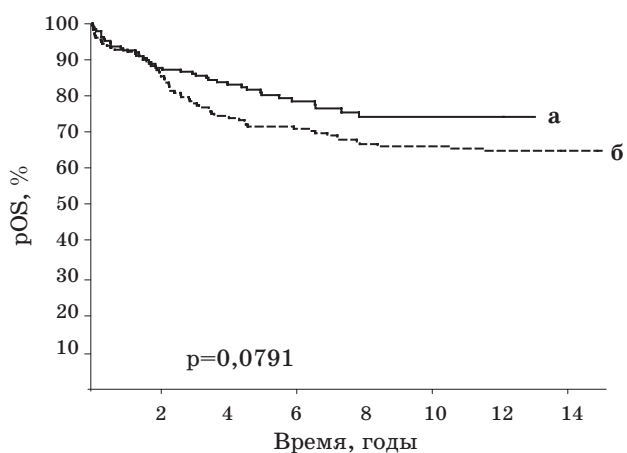


Рис. 4. Общая выживаемость: PECO по сравнению с COALL в общей группе.

а – COALL $n=224$, alive 170 ($78\pm 3\%$); б – PECO $n=214$, alive 135 ($70\pm 3\%$).

проводилась многократная ротация определенных комбинаций цитостатиков. С целью повышения системного антилейкемического эффекта, а также достижения ЦНС-направленного действия были использованы высокие (для цитарабина, 6-МП, L-аспарагиназы) и промежуточно-высокие (для МТХ) дозы цитостатиков в виде коротких прерывистых курсов.

В 1992 г., основываясь на результатах ранее проведенных группой COALL кооперативных исследований (COALL-82, COALL-85, COALL-89), был разработан специальный протокол для Санкт-Петербурга PECO-92. Основная задача нового протокола состояла в том, чтобы при сохранении терапевтической эффективности протокола COALL-92 свести к минимуму уровень токсических и инфекционных осложнений. Для этого в оригинальный протокол COALL-92 были внесены модификации,

которые в первую очередь касались тех элементов химиотерапии, эффективность которых не была доказана в рандомизированных исследованиях (уменьшение разовых доз L-аспарагиназы с 45 000 до 25 000 ЕД/м² и цитарабина с 3 до 2 г/м²).

Анализ результатов лечения по протоколу PECO-92 [5] продемонстрировал достоверное улучшение показателей выживаемости по сравнению с историческим контролем. Однако наряду с этим была зарегистрирована высокая по сравнению с публикуемыми данными (в том числе, и с данными немецкой группы COALL) токсичность проводимой терапии. Основные причины ранней и ремиссионной летальности были связаны с реализацией токсичности высокодозной химиотерапии [6], а также недостаточным опытом проведения интенсивной химиотерапии и сопроводительного лечения.

Второй проблемой, оказавшей существенное влияние на результаты лечения по протоколу PECO, явился чрезвычайно высокий уровень рецидивов в обеих группах риска. В ранее опубликованном анализе начального этапа внедрения ПХТ в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга было проведено сравнение результатов терапии по протоколам ALL BFM 90m, Москва–Берлин 91 и PECO-92 [7]. Этот анализ показал, что если между протоколами ALL BFM 90m и ALL MB 91 никаких различий в результатах лечения ОЛЛ у детей обнаружено не было, то результаты лечения по протоколу PECO-92 оказались более низкими вследствие большего количества рецидивов. Выявленные различия в характеристиках проанализированных 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 выживаемости у больных, получавших терапию по протоколу PECO-92, были зарегистрированы и в подгруппах, различий по которым между пациентами, лечившимися в Москве и Санкт-Петербурге, зарегистрировано не было. Наиболее вероятными причинами, оказавшими негативное воздействие на результаты лечения, оказались модификации постиндукционной терапии в протоколе PECO по сравнению с оригинальным протоколом COALL-92: исключение 4-го введения HD МТХ и приема 6-МП на этапе консолидации у пациентов группы HR, укорочение реиндукции в обеих группах риска и исключение интратекальной терапии на этапе поддерживающего лечения у необлученных больных. Возможное влияние могло быть оказано длительными паузами между введениями L-аспарагиназы и непродолжительной экспозицией 6-МП в постиндукционной терапии.

Результаты анализа протокола PECO, а также улучшение качества ранней диагностики осложнений и совершенствование сопроводительной

терапии позволили в январе 1999 г. осуществить переход на протокол COALL-C-Петербург-92, более приближенный к оригинальной версии.

В результате внедрения протокола COALL-C-Петербург-92 удалось сократить уровень рецидивов в группе низкого риска в 2 раза, а в группе высокого риска – в 1,5 раза. Достигнуто существенное снижение уровня рецидивов у мальчиков, уменьшение рецидивов с изолированными вовлечением ЦНС, а также изолированных и комбинированных тестикулярных рецидивов. Тем не менее значимой проблемой протокола COALL-C-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 HD MTX, что приводило к нарушению целостности биологических барьеров и реализации системной инфекции на фоне агранулоцитоза.

При сопоставлении результатов терапии на протоколах PECO-COALL можно отметить следующие особенности:

1) усиление реиндукции и ЦНС-направленной терапии на протоколе COALL-C-Петербург-92 в группе низкого риска, с одной стороны, способствовало снижению количества рецидивов, однако не привело к достоверному улучшению результатов терапии ни в отношении EFS, ни в отношении OS. При этом пациенты группы низкого риска на обоих протоколах начинали терапию 6-МП сразу же по окончании индукции ремиссии;

2) в группе высокого риска повышение интенсивности терапии консолидации–реиндукции достоверно улучшило показатели OS и EFS.

Изменения постиндукционной терапии для пациентов группы высокого риска на протоколе COALL по сравнению с протоколом PECO, помимо общих с пациентами группы низкого риска (усиление реиндукции и ЦНС-направленной терапии на этапе поддерживающего лечения), характеризовались ранним началом 6-МП и одним дополнительным введением HD MTX.

В 2010 г. нами проведен анализ результатов лечения по протоколам COALL-Санкт-Петербург-92 и ОЛЛ-Москва–Берлин 2002 (ALL-MB 2002) [8], важной особенностью которого являлась монотонная продолжительная постиндукционная терапия 6-МП в комбинации с L-аспарагиназой. Показатели EFS и OS на обоих протоколах оказались идентичными. Основываясь на проведенном сравнении результатов лечения по этим протоколам, концептуально отличавшимся в отношении подходов к терапии ОЛЛ, одним из наиболее значимых факторов, способствовавших улучшению результатов лечения по протоколу COALL-C-Петербург-92, представляется назначение 6-МП в раннем постиндукционном периоде. Подтверждением этому служит персональное сообщение проф. Гюнтера Хенце о влиянии раннего назначения 6-МП на отдаленные результаты лечения по протоколу ALL-BFM 83 и данные группы BFM [9].

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 ПХТ, могут быть очень важными при лечении ОЛЛ у детей в условиях России.

Заключение

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-C-Петербург-92 для того, чтобы иметь возможность сравнить эффективность лечения для больных различных групп риска на разных протоколах, а также отслеживать отдаленные эффекты проведенной ПХТ.

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; 14 (12): 2234–2239.

3. Jurgens H, Janka G, Ibrahim M, et al. Prognostic significance of exposure to intermediate-dose methotrexate in children with standard risk ALL: the COALL 82/85 experience. *Haematology and Blood Transfusion*. 1995; 34: 151–154.

4. Janka-Schaub GE, Harms D, Goebel U, et al. 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 PECO-92): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2003.

6. Лившиц М.С. Влияние постцитостатических лейконей-

тропий и обусловленных ими инфекционных осложнений на результаты лечения детского острого лимфобластного лейкоза (протокол PECO-92): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2005.

7. Бойченко Э.Г., Петрова Э.М., Ивановская М.Б. и др. Сравнительный анализ трех различных режимов химиотерапии острого лимфобластного лейкоза BFM 90M, MB 91 и PECO-92 в Москве и Санкт-Петербурге. *Онкогематология*. 2009; 4: 12–21.

8. Бойченко Э.Г., Белогурова М.Б., Румянцева Ю.В. и др. Сравнительный анализ результатов химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB-2002 и COALL-St.Petersburg-92. *Онкогематология*. 2010; 2: 25–35.

9. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia*. 2000; 14: 2205–2222.