

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Долгосрочные результаты лечения
детей и подростков с лимфомой
Ходжкина и лимфобластными
лимфомами**

**Коррекция гемостаза при лечении
острого лимфобластного лейкоза
у детей**

**Лечение пожилых больных
с множественной миеломой**

**Время достижения молекулярной
ремиссии как фактор прогноза
у детей первого года жизни
с острым лимфобластным лейкозом**

2

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ONCOHEMATOLOGY

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

проф., д.м.н. Е.В. Самочатова
Заместители главного редактора
д.м.н. В.В. Птушкин,
проф., д.м.н. Б.В. Афанасьев
Ответственный секретарь
к.м.н. Ю.В. Румянцева

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

проф., д.м.н. О.В. Алейникова (Минск)
проф., д.м.н. А.К. Голенков (Москва)
проф., д.м.н. А.И. Карачунский (Москва)
д.м.н. Е.Н. Паровичникова (Москва)
проф., д.м.н. Ю.А. Криволапов (С.-Петербург)
доц., д.м.н. М.Л. Минков (Австрия)
д.м.н. Н.В. Мякова (Москва)
к.м.н. Е.А. Никитин (Москва)
проф., д.м.н. О.А. Рукавицын (Москва)
д.м.н. С.А. Румянцев (Москва)
д.м.н. Г.И. Сидорович (Москва)
к.м.н. Л.Г. Фечина (Екатеринбург)
д.м.н. А.Л. Усс (Минск)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

проф., д.м.н. Е.А. Лукина (Москва)
чл.-корр. РАМН И.В. Поддубная (Москва)
чл.-корр. РАМН А.Г. Румянцев (Москва)
к.м.н. В.А. Россиев (Самара)
проф., д.м.н. А.Г. Талалаев (Москва)

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. Ye.V. Samochatova
Deputy Editor
D. Sci. V.V. Ptushkin,
Prof. B.V. Afanasyev
Executive Secretary
PhD Yu.V. Rumyantseva

EDITORIAL BOARD

Prof. O.V. Aleynikova (Minsk)
Prof. A.K. Golenkov (Moscow)
Prof. A.I. Karachunskiy (Moscow)
D. Sci. Ye.N. Parovichnikova (Moscow)
Prof. Yu.A. Krivolapov (St.-Petersburg)
D. Sci. M.L. Minkov (Austria)
D. Sci. N.V. Myakova (Moscow)
PhD Ye.A. Nikitin (Moscow)
Prof. O.A. Rukavitsin (Moscow)
D. Sci. S.A. Rumyantsev (Moscow)
D. Sci. G.I. Sidorovich (Moscow)
PhD L.G. Fechina (Yekaterinburg)
D. Sci. A.L. Uss (Minsk)

EDITORIAL COUNCIL

D. Sci. Ye.A. Lukina (Moscow)
Prof. I.V. Poddubnaya (Moscow)
Prof. A.G. Rumyantsev (Moscow)
PhD V.A. Rossiyeв (Samara)
Prof. A.G. Talalayev (Moscow)

О с н о в а н в 2 0 0 5 г.

Адрес редакции:
Москва, Каширское шоссе, д. 24,
стр.15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
www.abvgrp.ru
e-mail: abv@abvpress.ru

Заведующая редакцией Т.В. Клюковкина
Корректор А.Ф. Матвейчук
Дизайн и верстка Е.В. Степанова
Служба подписки и распространения
Н.А. Гаркавцева, +7 (499) 929-96-19,
baza@abvpress.ru

Служба рекламы
В.А. Клюковкин, +7 (499) 929-96-19,
gm@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-36928 от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной перепечатке
материалов ссылка на журнал
«Онкогематология» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN 1818-8346
Онкогематология. 2010. №2. 1—64
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2010

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42167

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»

Тираж 1500 экз.



2010

ГЕМОБЛАСТОЗЫ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

*Р.И. Феоктистов, Ю.В. Румянцева, Ю.Г. Абугова, Ю.Ю. Дьяконова, О.В. Макарова,
Н.В. Мякова, Е.В. Самочатова*

Результаты лечения детей и подростков с лимфомой Ходжкина: данные моноцентрового исследования	6
--	----------

*С.С. Куликова, С.В. Семочкин, Д.В. Литвинов, Е.В. Инюшкина, Н.В. Мякова, К.Л. Кондратчик,
Л.В. Байдун, Д.М. Коновалов, Д.А. Перегудов, Л.Н. Шелихова, Е.В. Самочатова*

Долгосрочные результаты VBM-ориентированной стратегии лечения детей и подростков с лимфобластными лимфомами	13
--	-----------

И.И. Круглова, О.А. Малихова, З.А. Суанова, Б.К. Поддубный, И.В. Поддубная

Комплексное эндоскопическое исследование в дифференциальной диагностике макроскопических форм лимфом и рака желудка	20
--	-----------

*Э.Г. Бойченко, Ю.В. Румянцева, Н.И. Пономарева, М.С. Лившиц, И.А. Гарбузова, М.Б. Белогурова,
Л.И. Шац, Д.В. Литвинов, С.Н. Лагойко, К.Л. Кондратчик, Н.Р. Тюкалова, А.И. Карачунский*

Сравнительный анализ результатов химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB-2002 и COALL-St.Petersburg-92	25
--	-----------

А.С. Рощик, О.И. Колесникова, А.В. Федоров, Н.И. Волоскова

Коррекция гемостаза у детей с острым лимфобластным лейкозом	36
--	-----------

*С.С. Бессмельцев, Л.В. Стельмашенко, Н.В. Степанова, К.М. Абдулкадыров, Г.Н. Салогуб,
Е.Р. Мачюлайтене, Е.В. Карягина*

Бортезомиб (веклейд) и мелфалан с преднизолоном в лечении множественной миеломы у пожилых больных	40
--	-----------

БИОЛОГИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

*Г.А. Цаур, Т.В. Наседкина, А.М. Попов, О.В. Каленник, А.Г. Солодовников, Т.О. Ригер, Ю.А. Яковлева,
А.С. Иванова, А.Е. Друй, О.М. Плеханова, Е.В. Шориков, Л.И. Савельев, Л.Г. Фечина*

Время достижения молекулярной ремиссии как фактор прогноза у детей первого года жизни с острым лимфобластным лейкозом	46
--	-----------

ИДЕМИОЛОГИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

*Д.Ю. Качанов, Н.В. Крючко, Р.Т. Абдуллаев, Е.В. Инюшкина, Т.В. Шаманская,
К.В. Добренков, Р.Ф. Савкова, С.Р. Варфоломеева*

Медико-частотные характеристики злокачественных новообразований у детей первого года жизни в Московской области (популяционное исследование)	55
---	-----------

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ И ЧИТАТЕЛЕЙ	63
---	-----------

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: DIAGNOSIS, TREATMENT, SUPPORTIVE CARE

*R.I. Feoktistov, J.V. Rumyantseva, Yu.G. Abugova, Yu.Yu. Dyakonova, O.V. Makarova,
N.V. Myakova, E.V. Samochatova*

Treatment results of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: data of a monocenter study	6
--	----------

*S.S. Kulikova, S.V. Semochkin, D.V. Litvinov, E.V. Inuschkina, N.V. Myakova, K.L. Kondratchik,
L.V. Baidun, D.M. Kononov, D.A. Peregudov, L.N. Schelichova, E.V. Samochatova*

Long-term results of Berlin-Frankfurt-Muenster based therapy for childhood and adolescents' lymphoblastic lymphoma	13
---	-----------

I.I. Kruglova, O.A. Malichova, Z.A. Suanova, B.K. Poddubniy, I.V. Poddubnaja

Complex endoscopic examination in differential diagnosis of various macroscopical forms of lymphomas and cancer of stomach	20
---	-----------

*E.G. Boychenko, J.V. Rumyantseva, N.I. Ponomareva, M.S. Livschiz, I.A. Garbusova, M.B. Belogurova,
L.I. Schaz, D.V. Litvinov, S.N. Lagoiko, K.L. Kondratchik, N.R. Tukulova, A.I. Karachunsky*

Comparative analysis of therapy results in children with acute lymphoblastic leukemia receiving ALL-MB-2002 and COALL-St.Petersburg-92 protocols	25
---	-----------

A.S. Roshik, O.I. Kolesnikova, A.V. Fedorov, N.I. Voloskova

Hemostasis defects correction in children with acute lymphoblastic leukemia	36
--	-----------

*S.S. Bessmeltsev, L.V. Stelmashenko, N.V. Stepanova, K.M. Abdulkadyrov, G.N. Salogub,
E.R. Machulaitene, E.V. Kariagina*

Bortezomib (velcade) plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma	40
---	-----------

BIOLOGY OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

*G.A. Tsauro, T.V. Nasedkina, A.M. Popov, O.V. Kalennik, A.G. Solodovnikov, T.O. Riger, Yu.A. Yakovleva,
A.S. Ivanova, A.E. Druy, O.M. Plekhanova, E.V. Shorikov, L.I. Saveliev, L.G. Fechina*

Prediction of outcome in infants acute lymphoblastic leukemia by time to achievement of molecular remission	46
--	-----------

EPIDEMIOLOGY OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

*D.Yu. Kachanov, N.V. Kruchko, R.T. Abdullaev, E.V. Inushkina, T.V. Shamanskaya,
K.V. Dobrenkov, R.F. Savkova, S.R. Varfolomeeva*

Cancer epidemiology in infants in Moscow region (population-based study)	55
---	-----------

INFORMATION FOR THE AUTHORS AND READERS	63
--	-----------

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА: ДАННЫЕ МОНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Р.И. Феоктистов^{1,2}, Ю.В. Румянцева², Ю.Г. Абугова¹,
Ю.Ю. Дьяконова¹, О.В. Макарова^{1,2}, Н.В. Мякова^{1,2}, Е.В. Самочатова^{1,2}

¹Российская детская клиническая больница, Москва;

²ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России, Москва

Контакты: Роман Игоревич Феоктистов feoktistov-r@yandex.ru

Представлены результаты лечения детей и подростков с лимфомой Ходжкина (ЛХ), проходивших лечение в отделении онкогематологии Российской детской клинической больницы (г. Москва) по модифицированному протоколу DAL-HD-90. В исследование включено 47 пациентов с ЛХ. Ремиссия достигнута у 45 (95,74%) пациентов. При медиане наблюдения 57,6 мес 6-летняя общая, бессобытийная и безрецидивная выживаемость составила 95±3, 91±4 и 95±3% соответственно. Возраст начала терапии 14 лет и старше и 2-й подтип склеронодулярного варианта ЛХ явились прогностически неблагоприятными факторами.

Ключевые слова: дети, подростки, лимфома Ходжкина, комбинированная терапия

Treatment results of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: data of a monocenter study

R.I. Feoktistov^{1,2}, J.V. Rummyantseva², Yu.G. Abugova¹, Yu.Yu. Dyakonova¹,
O.V. Makarova^{1,2}, N.V. Myakova^{1,2}, E.V. Samochatova^{1,2}

¹Russian Children Clinical Hospital, Moscow;

²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Treatment results of children and adolescents with Hodgkin's lymphoma (HL) treated at the Russian Children Clinical Hospital (Moscow) was described. 47 children and adolescents with HL were treated by modified DAL-HD-90 protocol. 45 (95.74%) patients achieved remission. With a median follow-up time of 57.6 month 6-years overall, event-free and relapse-free survival were 95±3, 91±4 and 95±3%, respectively. The age 14 years and older and the 2 type nodular sclerosis of Hodgkin's lymphoma were the poor prognostic factors.

Key words: children, adolescents, Hodgkin's lymphoma, combined modality treatment

Лимфома Ходжкина (ЛХ) в настоящее время — одна из самых высококурабельных злокачественных опухолей.

На смену проводимому в XIX в. хирургическому удалению пораженных лимфатических узлов (ЛУ) при ЛХ была предложена радикальная лучевая терапия на увеличенные ЛУ и сопредельные лимфатические коллекторы.

Применение лучевой терапии у больных ЛХ началось с работы R. Gilbert в 1925 г. [1, 2]. В 1950 г. В. Петерс опубликовала результаты лечения пациентов с I стадией ЛХ с использованием радикальной лучевой терапии: 5- и 10-летняя выживаемость составили 88 и 79% соответственно, однако эффективность такой терапии при распространенных стадиях заболевания оставалась низкой [3]. Революция в лучевой терапии опухолей связана с внедрением в клиническую практику новых терапевтических установок (линейных ускорителей), что позволило разработать методики облучения глубоко расположенных областей и уменьшить лучевую нагрузку на здоровые ткани. Первым применил эти установки при лечении

ЛХ Н.С. Карпан, который внедрил в практику методику крупнопольного облучения и изготовление индивидуальных сфокусированных защитных блоков, им также была определена оптимальная суммарная очаговая доза (СОД) лучевой терапии 40–44 Гр [4]. В дальнейшем лучевая терапия стала использоваться в комбинации с химиотерапией, что позволило значительно уменьшить поля облучения (от расширенного поля облучения (extended field) до пораженного лимфомой поля (involved field)) и его дозу [1].

Перелом в лечении ЛХ произошел в 60–70-е годы прошлого столетия после создания 4-компонентных схем химиотерапии [5]. Использование схемы МОРР (мустарген, винкристин, прокарбазин и преднизолон) у пациентов с распространенными стадиями ЛХ, по данным V. De Vita и соавт., позволило достичь полных ремиссий (ПР) у 81% пациентов [6]. Схема МОРР получила широкое распространение, однако этот режим за счет включения мустаргена обладал высокой гонадотоксичностью и приводил к частому развитию вторичных опухолей. В связи с этим в более современных протоколах мустарген был заменен на циклофос-

фамид [7]. Создание новых противоопухолевых препаратов позволило группе исследователей из Милана разработать новую схему лечения ЛХ — АВВД (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) [2], которая была признана приоритетной для больных с локализованными стадиями заболевания [8].

Предложенная в середине 1970-х годов L. Prosnitz и соавт. концепция комбинированной химиолучевой терапии способствовала повышению эффективности лечения, а также уменьшению числа осложнений, вызванных лучевой терапией [9].

Дальнейший прогресс в терапии ЛХ связан с созданием программ, основанных на принципе разделения пациентов на прогностические группы в зависимости от факторов риска: стадии заболевания, наличия симптомов биологической активности, количества пораженных лимфоидных регионов, наличия экстранодальных очагов поражения, большой опухолевой массы [1, 2, 10]. Применение схемы ВЕАСОРР (блеомицин, этопозид, адриамицин, циклофосфан, винкристин, прокарбазин, преднизолон), разработанной немецкой группой по изучению ЛХ (GHSG), позволяет добиться излечения большинства больных с распространенными стадиями заболевания [1, 2, 5].

Внедрение в практику многокомпонентных схем химиотерапии значительно улучшило результаты лечения ЛХ, но при длительном наблюдении за излеченными пациентами выявлялись тяжелые отдаленные последствия терапии: фиброзные изменения в легких, антрациклиновая кардиомиопатия, снижение фертильности и развитие вторичных опухолей. Появилась необходимость уменьшения поздних осложнений терапии без потери ее эффективности. Особенно остро этот вопрос стоял в отношении лечения детей и подростков.

В данной области общепризнаны достижения группы немецких детских онкогематологов (DAL-GPOH). Современные протоколы лечения детей и подростков с ЛХ, созданные этой группой, являются результатом длительной работы и проведения ряда последовательных исследований, направленных на выявление оптимального по соотношению эффективность/токсичность лечения.

В первом исследовании DAL-HD-78 предусматривалось разделение больных лишь на 2 терапевтические группы с использованием очень интенсивной по современным понятиям лучевой терапии. Пациентам с локализованными стадиями ЛХ (IA/IIA) проводили 2 цикла ОРРА (винкристин, прокарбазин, преднизолон, адриамицин), пациентам с распространенными стадиями — 2 цикла ОРРА с последующей консолидацией 4–6 циклами СОРР (циклофосфан, винкристин, прокарбазин, преднизолон). Доза лучевой терапии составляла 36–40 Гр для пораженных областей и 36–40 или 18–20 Гр для прилегающих областей [11]. Результаты этого исследования показали необходимость выделения дополнительной группы (промежуточного прогноза),

требующей менее интенсивного лечения, а также снижения дозы лучевой терапии.

В исследовании DAL-HD-82 все пациенты в соответствии со стадией заболевания подразделялись уже на 3 терапевтические группы (ТГ-1, ТГ-2, ТГ-3). Лучевой терапии подвергались только пораженные области, а доза облучения была уменьшена до 35, 30 и 25 Гр соответственно терапевтическим группам. Доза лучевой терапии дополнительно увеличивалась на 5–10 Гр лишь в случае неполного ответа на терапию. Также в этом исследовании были ограничены показания для диагностической спленэктомии, ранее считавшейся рутинной процедурой. Несмотря на то что по сравнению с предыдущим протоколом объем проводимого лечения для большинства пациентов был уменьшен, 13-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 97, 92, и 85% в ТГ-1, ТГ-2 и ТГ-3 соответственно [11].

В программе DAL-HD-85 впервые была принята попытка элиминировать прокарбазин, вызывавший развитие азооспермии (цикл ОРА вместо ОРРА), или заменить его метотрексатом (СОМР вместо СОРР), однако высокая частота рецидивов, особенно в группах среднего и высокого риска, привела к прекращению этой программы. В следующем исследовании DAL-HD-87 прокарбазин вновь стал использоваться в циклах ОРРА для ТГ-3 и СОРР для ТГ-2 и ТГ-3. Пациенты ТГ-1 и ТГ-2 продолжали получать цикл ОРА без прокарбазина. Доза лучевой терапии уменьшена до 30, 25 и 20 Гр соответственно терапевтическим группам. Однако БСВ в ТГ-2 в программе DAL-HD-87 оказалась хуже, чем в DAL-HD-82.

Эти данные были учтены в протоколе DAL-HD-90. В первых индукционных циклах всем девочкам проводили ОРРА, мальчики получали ОЕРА (винкристин, этопозид, преднизолон, адриамицин), в котором прокарбазин был не просто изъят, как в предыдущем протоколе (цикл ОРА), а заменен на этопозид. Кроме того, в DAL-HD-90 ограничили показания для стадирующей лапаротомии, полностью отказались от проведения спленэктомии [12, 13], а доза лучевой терапии была снижена до 25 и 20 Гр соответственно группам риска. Применение такого лечения позволило добиться не худшей, чем при использовании более интенсивных протоколов, выживаемости и при этом снизить частоту поздних осложнений. При лечении по протоколу DAL-HD-90 5-летняя БСВ составила 91%, общая выживаемость (ОВ) — 98%. Замена прокарбазина на этопозид в индукционных циклах значительно снизила частоту нарушения фертильности у мальчиков в ТГ-1, хотя у половины лиц мужского пола в ТГ-2 и ТГ-3 определялось повышенное содержание фолликулостимулирующего гормона [14].

В этом же исследовании показано, что гистологический вариант ЛХ нодулярный склероз 2-го типа

и наличие В-симптомов служат значимыми неблагоприятными факторами [13, 14].

Большое внимание также уделялось риску развития вторичных опухолей. В исследованиях DAL-HD-78 — DAL-HD-87 риск развития вторичных гемобластозов через 15 лет составил около 1% [12]. Важным фактором риска развития вторичных опухолей является лучевая терапия. Поэтому в исследовании GPOH-HD-95 доза лучевой терапии была дополнительно уменьшена до 20 Гр во всех терапевтических группах. Лучевая терапия не проводилась пациентам, у которых была достигнута ПР.

В настоящее время ожидаются результаты нового протокола немецкой группы — DAL-GPOH-2002, в котором прокарбазин как основная причина развития тестикулярной дисфункции заменен на дакарбазин. Дакарбазин как и прокарбазин, представляет собой алкилирующий агент, ингибирует синтез ДНК и РНК, однако обладает меньшей гонадотоксичностью. Препарат широко используется в лечении ЛХ. Протокол предусматривает проведение 2 индукционных циклов ОЕРА (интенсифицированных 5-м введением этопозида в дозе 125 мг/м²) для мальчиков и девочек. Пациентам ТГ-2 и ТГ-3 дополнительно проводится 2 и 4 цикла COPDAC (циклофосфан, винкристин, дакарбазин, преднизолон) соответственно.

Программная терапия на основе протокола DAL-HD-90 используется в РДКБ с 1991 г. В модифицированном протоколе (DAL-HD-90M) для больных всех терапевтических групп суммарная доза облучения, проводившегося на аппарате с изотопным источником γ -излучения Со-60, была увеличена на 5 Гр по сравнению с оригинальным протоколом, для мальчиков ТГ-3 в первых 2 циклах терапии этопозид заменен на прокарбазин. Результаты лечения детей, получивших терапию в 1991—1999 гг., показали высокую эффективность модифицированного протокола DAL-HD-90M: 5-летняя БСВ составила 84%, ОВ — 92% [15].

За последние десятилетия в детской онкологии значительно усовершенствованы диагностические и терапевтические методы. Имеющийся арсенал антибактериальных и противогрибковых средств позволяет в большинстве случаев контролировать течение инфекционных осложнений, возникающих в процессе терапии. В связи с этим мы посчитали интересным провести анализ результатов терапии детей и подростков с ЛХ на современном этапе. Исследование проводилось на базе отделения онкогематологии РДКБ.

Материалы и методы

За период с 01.2002 по 06.2007 г. в отделении онкогематологии РДКБ диагноз ЛХ был поставлен 47 пациентам. Среди детей с ЛХ было 26 мальчиков и 21 девочка (соотношение 1,2:1) в возрасте 3,4—17 лет (медиана 13,6 года). Медиана наблюдения за больными составила 4,8 года (1,9—7,7 года).

Перед началом лечения, в процессе лечения и при дальнейшем наблюдении всем пациентам проводились стандартные клинические, лабораторные, инструментальные исследования.

Для инициального стадирования выполняли ультразвуковое исследование периферических ЛУ, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, трепанобиопсию костного мозга из 1 или 2 точек (за исключением пациентов со стадиями I и II А). При сложностях определения первичных зон поражения, например у пациентов с предшествующей терапией глюкокортикоидами, использовали позитронно-эмиссионную томографию.

Диагноз ЛХ устанавливали на основании гистологического исследования биопсийного материала. Гистологические варианты ЛХ распределились следующим образом: смешанно-клеточный — 24 (51,1%) пациента, нодулярный склероз — 19 (40,4%) пациентов, не установлен гистологический вариант ЛХ вследствие выраженных некробиотических изменений клеточных элементов микроокружения у 4 (8,5%) больных. Гистологическое определение подтипов склеронодулярного варианта ЛХ проводилось не во всех случаях.

В зависимости от наличия признаков биологической активности (лихорадка выше 38°C, не связанная с наличием инфекции, ночной обильный пот, потеря массы тела более чем на 10% в течение предшествующих 6 мес) пациенты распределились следующим образом: отсутствие симптомов активности (А) — у 6 (12,8%), наличие хотя бы одного из симптомов активности (В) — у 41 (87,2%) больного.

Инициальное стадирование проводилось в соответствии с Международной клинической классификацией (Ann-Arbor). У большинства пациентов диагностированы продвинутые стадии заболевания: II — 8 (17%), III — 20 (42,6%), IV — 19 (40,4%) больных.

Распределение на терапевтические группы осуществлялось в зависимости от диагностированной стадии: ТГ-2 — 9 (19,1%), ТГ-3 — 38 (80,9%) пациентов. Химиотерапия проводилась по модифицированному протоколу DAL-HD-90m (рис. 1). Как и в оригинальном протоколе, мальчикам проводили 2 индукционных цикла ОЕРА, девочкам — ОРРА, с последующей консолидацией циклами COPP (табл. 1).

Однако 5 из 9 пациентов ТГ-2 с наличием остаточной опухоли после химиотерапии и предшествующей верификации диагноза терапией глюкокортикоидами дополнительно проведено 2 цикла химиотерапии (т. е. эти пациенты получали лечение, предусмотренное для ТГ-3).

Лучевая терапия проводилась на аппарате с Со-60 в отделении детской лучевой терапии Российского научного центра рентгенорадиологии. Для больных всех терапевтических групп суммарная доза облучения была увеличена на 5 Гр по сравнению с оригинальным

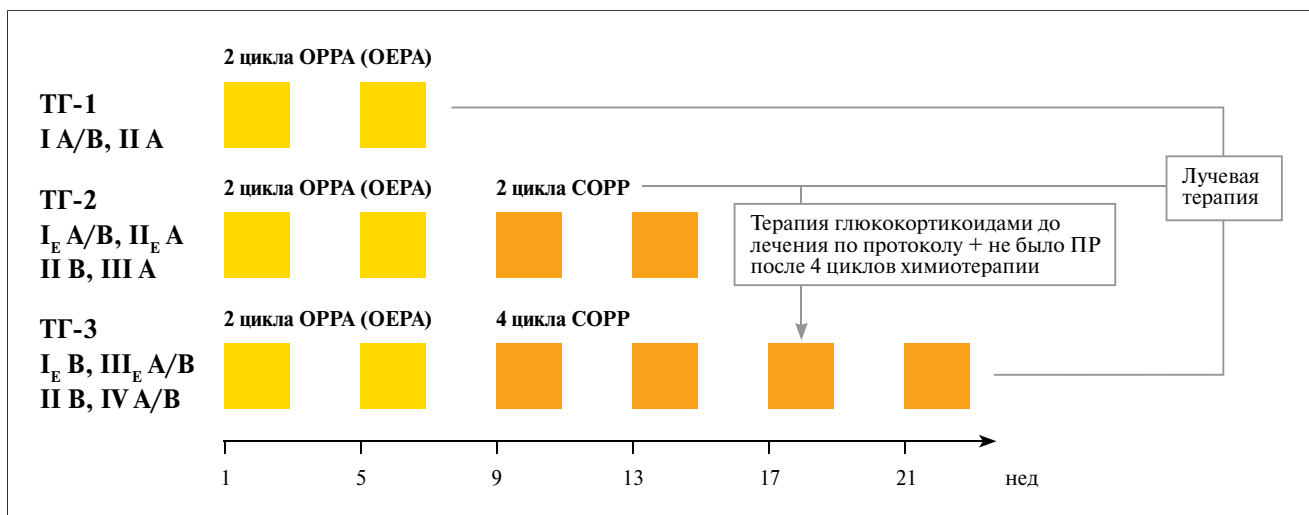


Рис. 1. Дизайн модифицированного протокола DAL-HD-90t

протоколом. На зоны с неполной регрессией опухоли после проведенной химиотерапии проводилась лучевая терапия в дозе 30–35 Гр. Родители 4 пациентов от проведения лучевой терапии отказались. По оконча-

нии предусмотренной протоколом терапии пациенты оставались под динамическим наблюдением.

Определения и статистический анализ

Регистрация ПР проводилась при полном исчезновении всех клинических, лабораторных и радиологических признаков ЛХ к моменту окончания запланированной программы лечения. Неподтвержденная ПР констатировалась при отсутствии клинических симптомов ЛХ и сокращении инициальной массы опухоли > 75%. Парциальная ремиссия регистрировалась при отсутствии клинических симптомов заболевания и регрессии опухоли на 50–75%. При достижении ремиссии дальнейшая терапия проводилась лишь при появлении признаков рецидива заболевания.

Как первично-рефрактерные расценивались больные, достигшие менее значимого уменьшения очагов к моменту окончания терапии, и пациенты, у которых отмечалось увеличение размеров ранее существовавших опухолевых очагов или появление новых в процессе лечения. При выявлении первичной рефрактерности больной переводился на другой вид терапии.

Под рецидивом в исследовании понималось прогрессирование заболевания (увеличение остаточной опухоли и/или появление новых очагов) после ранее достигнутой ремиссии.

Выживаемость рассчитывалась от момента начала терапии по протоколу до неблагоприятного события или даты последнего наблюдения за больным (если неблагоприятное событие на этот момент не произошло). Неблагоприятным событием для ОВ считалась смерть от любой причины, для безрецидивной выживаемости (БРВ) — рецидив или смерть от любой причины (в анализ БРВ включались только больные, достигшие ремиссии), для БСВ — прогрессирование в процессе лечения, первичная резистентность, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, рецидив, смерть от любой причины и появление второй опухоли.

Таблица 1. Схема циклов химиотерапии

Цикл	Препарат	Дозировка	Дни приема
ОЕРА	Преднизолон	60 мг/м ² /сут р.о. на 3 приема	1–15-й
	Винкристин	1,5 мг/м ² (макс. 2 мг) в/в струйно	1, 8, 15-й
	Адриамицин	40 мг/м ² 1–6 ч инфузией	1-й, 15-й
	Этопозид	125 мг/м ² 1–2 ч инфузией	3–6-й
ОРРА	Преднизолон	60 мг/м ² /сут р.о. на 3 приема	1–15-й
	Винкристин	1,5 мг/м ² (макс. 2 мг) в/в струйно	1, 8, 15-й
	Адриамицин	40 мг/м ² 1–6 ч инфузией	1-й, 15-й
	Прокарбазин	100 мг/м ² р.о. в 2–3 приема	1–15-й
СОРР	Преднизолон	40 мг/м ² /сут р.о. на 3 приема	1–15-й
	Винкристин	1,5 мг/м ² (макс. 2 мг) в/в струйно	1-й, 8-й
	Циклофосфан	500 мг/м ² 1–6 ч инфузией	1-й, 8-й
	Прокарбазин	100 мг/м ² р.о. в 2–3 приема	1–15-й

Примечание. р.о. — перорально; в/в — внутривенно.

В случае если к моменту анализа пациент, у которого на момент последнего наблюдения не произошло неблагоприятного события, был недоступен контакту в течение года и более, то он считался потерянным из-под наблюдения (lost to follow up — LFU). Такие больные при анализе выживаемости считались цензурируемыми (остающимися под наблюдением без отрицательного события) на дату последнего наблюдения.

Анализ выживаемости производился с использованием метода Каплана–Майера. Для сравнения показателей использовался Log-rank-тест. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ результатов проводился с использованием программы для статистической обработки данных Statistica for Windows V.6.0.

Результаты исследования и обсуждение

Из 47 пролеченных пациентов ремиссия была достигнута у 45 (95,74%): ПР у 37 и неподтвержденная ПР у 8 человек.

У 1 пациента на фоне программной терапии отмечалось увеличение размеров опухоли и появление новых очагов поражения; после проведения противорецидивных блоков химиотерапии не удалось достичь ремиссии, на пораженные области была проведена лучевая терапия, однако отмечалось дальнейшее прогрессирование заболевания, вследствие которого больной умер. В 1 случае после 4 циклов химиотерапии наблюдалось увеличение размеров опухоли. Ребенку проведены 4 блока противорецидивной химиотерапии и лучевая терапия. При обследовании выявляется ПЭТ-отрицательная остаточная опухоль. У 1 пациента из ТГ-2 проведено лечение, предусмотренное для ТГ-3; через 3,5 мес от окончания терапии был диагностирован ранний рецидив. После высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных клеток предшественников гемопоэза была достигнута 2-я ремиссия, но в связи с гипофункцией трансплантата была проведена аллогенная гаплоидентичная трансплантация, от осложнений которой наступила смерть пациента. У 1 больного диагностирован поздний рецидив (через 1,5 года от окончания химиолучевой терапии). После проведения противорецидивной терапии достигнута ремиссия. Случаев возникновения вторичных опухолей не было (табл. 2).

При медиане наблюдения 4,8 года 6-летняя ОВ составила $95 \pm 3\%$, БРВ — $95 \pm 3\%$, БСВ — $91 \pm 4\%$ (рис. 2). Полученные данные сопоставимы с результатами, опубликованными немецкой кооперативной группой (табл. 4).

У пациентов ТГ-3 ОВ (без учета пациентов ТГ-2, получивших терапию по программе, предусмотренной для ТГ-3) составила $97 \pm 3\%$, БСВ — $92 \pm 4\%$, БРВ — $97 \pm 3\%$.

Мы оценили влияние ряда факторов (пол, возраст начала терапии, гистологический вариант ЛХ,

Таблица 2. Результаты лечения пациентов по протоколу DAL-HD-90т

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
Всего пациентов	47	100
Рефрактерность	2	4,26
Достигли ремиссии	45	95,74
Рецидивы:	2	4,26
ранний	1	2,13
поздний	1	2,13
Вторичная опухоль	0	0
Смерть в ремиссии	0	0
Выбыли из-под наблюдения	2	4,26
Находятся в первой ремиссии	41	87,23

стадия, длительность перерывов в проведении терапии) на результаты лечения. Ни один из анализируемых факторов на ОВ и БРВ статистически значимо не влиял, однако было выявлено статистически значимое влияние гистологического подтипа опухоли и возраста пациентов на БСВ.

В группе больных со смешанно-клеточным вариантом ЛХ БСВ составила 100%, в группе со склеронодулярным вариантом ЛХ — 84% ($p=0,0468$) (рис. 3). Следует отметить, что из 4 пациентов, у которых зарегистрированы отрицательные события (рецидив, рефрактерность) у 3 верифицирован 2-й тип склеронодулярного варианта ЛХ, у 1 пациента определить гистологический вариант ЛХ не удалось.

У больных в возрасте < 14 лет БСВ составила 100%, в возрасте ≥ 14 лет — 80% ($p=0,0175$) (рис. 4).

Данные о влиянии отдельных анализируемых признаков на различные виды выживаемости представлены в табл. 3.

У 9 пациентов (19,1% всей группы) вследствие развития инфекционных осложнений и выраженной гематологической токсичности химиотерапии перерывы между циклами превысили на 5–21 день (в среднем 12,2 дня), допустимые протоколом. У 3 больных было отложено проведение 2 циклов химиотерапии, у 6 — одного. Перерывы между индукционными циклами ОЕРА были в 1 случае, между ОЕРА и СОРР — в 2 случаях, между СОРР (4-й цикл) и СОРР (5-й) — в 5 случаях и между СОРР (5-й) и СОРР (6-й) — в 4 случаях. Данных о влиянии длительности перерывов между циклами терапии на результаты лечения получено не было, так как все эти пациенты в настоящее время находятся в стадии ремиссии.

Заключение

Сравнительный анализ групп пациентов и результатов лечения детей и подростков с ЛХ по протоколу DAL-HD-90 представлен в табл. 4.

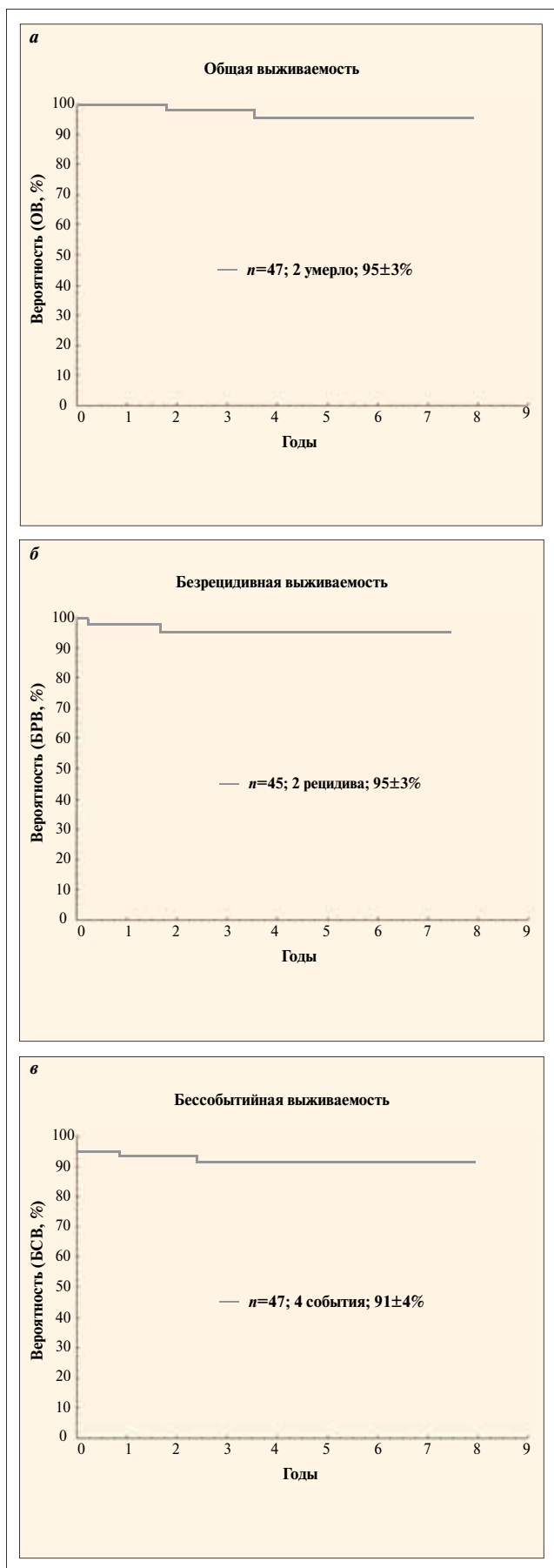


Рис. 2. Выживаемость пациентов: а — ОВ, б — БРВ, в — БСВ

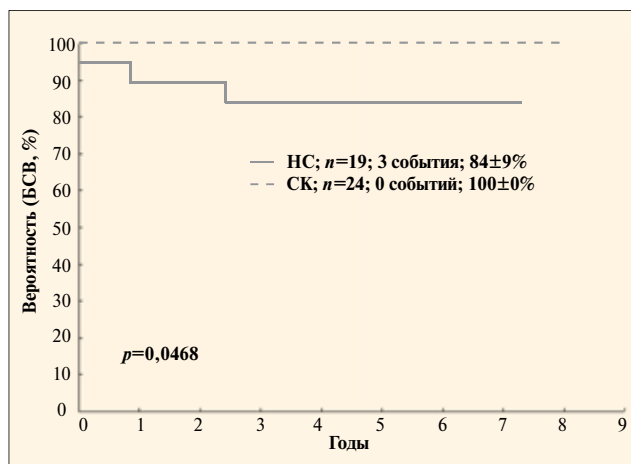


Рис. 3. БСВ пациентов в зависимости от гистологического варианта; НС — нодулярный склероз, СК — смешанно-клеточный

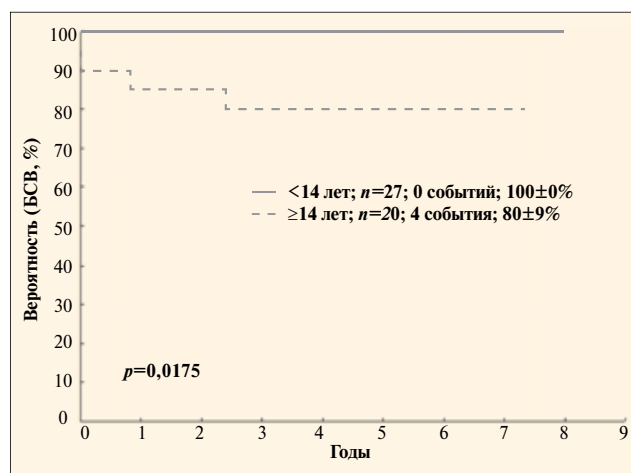


Рис. 4. БСВ пациентов в зависимости от возраста начала терапии

Таблица 3. Выживаемость пациентов в зависимости от пола и стадии заболевания

Признак	Число больных	6-летняя выживаемость, %		
		ОВ	БСВ	БРВ
Пол:				
мальчики	26	96 ± 4	88 ± 7	95 ± 4
девочки	21	94 ± 6	95 ± 5	95 ± 5
<i>p</i>		0,9025	0,3914	0,9474
Стадия:				
II	8	83 ± 2	88 ± 1	88 ± 1
III	20	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0
IV	19	94 ± 5	84 ± 9	94 ± 6
<i>p</i>		0,5277	0,8102	0,5687
Симптомы биологической активности:				
A	6	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0
B	41	94 ± 4	90 ± 5	95 ± 4
<i>p</i>		0,5366	0,4204	0,5612

Таблица 4. Характеристика пациентов и результаты их лечения по протоколу DAL-HD-90

Показатель	DAL-HD-90 (немецко-австрийская группа)	DAL-HD-90 M (1991–1999)	DAL-HD-90 m (2002–2007)
Число пациентов	578	99	47
Средний возраст, лет	13	7,4	13,6
Симптомы, %:			
А	66,6	20,2	12,8
В	32	79,8	87,2
Гистологический вариант, %			
нодулярный склероз	65	22,2	40,4
смешанно-клеточный	24,2	70,7	51,1
лимфоидное преобладание	9,8	1	0
лимфоидное истощение	0,5	6	0
не уточнен	0,2	—	8,5
Стадия, %:			
I	16,2	2	0
II	50,5	45,5	17
III	18,7	40,4	42,6
IV	14,5	12,1	40,4
Группы риска, %:			
ТГ-1	47,5	13,1	0
ТГ-2	21,4	39	19,1
ТГ-3	31	47	80,9
ОВ	98 (5-летняя)	92 (5-летняя)	95 (6-летняя)
БСВ	91 (5-летняя)	84 (5-летняя)	91 (6-летняя)
Частота возникновения рецидива, %	6,4	7,4	4,26
Частота возникновения вторичных опухолей, %	0,5	1,05	0
Смертность на этапе терапии, %	2,2	3,1	0

Обращает на себя внимание значительное преобладание в нашем исследовании пациентов со стадиями III и IV, имеющих признаки биологической активности опухоли. При этом общие результаты лечения (выживаемость всей группы пациентов) сопоставимы с результатами, полученными в оригинальном исследовании. Возможно, это связано с совершенствованием диагностических методов при инициальном стадировании, приведшему к перераспределению больных между терапевтическими группами. К сожалению, малое число наблюдений не позволяет нам выявить влияние (или отсутствие такового) внесенных в оригинальный протокол изменений. Применение программной терапии ЛХ является высокоэффективным и позволяет добиться хороших результатов при переносимой токсичности. По нашим данным, при использовании модифицированного протокола DAL-HD-90m ОВ пациентов составляет 95%. Летальных исходов от инфекционных осложнений, возникших на фоне проведения терапии, не зарегистрировано.

Несмотря на хорошие результаты терапии, в 6–7% случаев отмечается развитие рецидива и/или рефрактерное течение заболевания. В работе показано, что возраст начала терапии ≥ 14 лет, а также вариант ЛХ с нодулярным склерозом 2-го типа служат неблагоприятными прогностическими факторами. Возможно, этой группе пациентов инициально требуется проведение более интенсивной химиотерапии. В то же время мы не получили данных о том, что пол, наличие В-симптомов, а также длительность перерывов в терапии (в среднем > 12 дней сверх допустимых протоколом) оказывают существенное влияние на результаты лечения.

Вероятно, в дальнейшем для определения оптимальной терапевтической тактики потребуются поиск новых прогностических факторов, которыми могут стать молекулярно-биологические особенности опухоли.

Л и т е р а т у р а

- Hoppe R.T., Mauch P.T., Armitage J.O. et al. Hodgkin Lymphoma. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia, 2007.
- Демина Е.А. Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней. Клиникогематол 2008;1(2):114–8.
- Peters M.V. A study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. Am J Roengenol 1950;63:299–311.
- Самочатова Е.В., Владимирская Е.Б., Жесткова Н.М. и др. Болезнь Ходжкина у детей. М.: Алтус, 1997.
- Даценко П.В., Панышин Г.А., Сотников В.М. и др. Новые программы комбинированного лечения лимфомы Ходжкина. Онкогематология 2007;4:27–35.
- De Vita V.T., Serpick A.A. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Proc Am Assoc Cancer Res 1967;8:13.
- Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. Гематология/онкология детского возраста. М.: Медпрактика-М, 2004.
- Mauch P.V., Armitage J.O., Diehl V. et al. Hodgkin's disease. Philadelphia, 1999.
- Prosnitz L.R., Farber L.R., Fisher J.J. et al. Long term remissions with combined modality therapy for advanced Hodgkin's disease. Cancer 1976; 37:2826–33.
- Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Elsevier academic press 2005.
- Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian Study-Group since 1978. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. Ann Oncol 1996;4:67–72.
- Schellong G. Treatment of children and adolescents with Hodgkin's disease: the experience of the German-Austrian Paediatric Study Group. Baillieres Clin Haematol 1996;9(3):619–34.
- Dorffel W., Luders H., Ruhl U. et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD-95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. Klin Padiatr 2003;215(3):139–45.
- Schellong G., Potter R., Bramswig J. et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. JCO 1999;17(12):3736–44.
- Токалова Н.Р. Программная терапия болезни Ходжкина у детей в условиях специализированного амбулаторного отделения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВФМ-ОРИЕНТИРОВАННОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛИМФОМАМИ

С.С. Куликова¹, С.В. Семочкин¹, Д.В. Литвинов^{1,2}, Е.В. Инюшкина^{1,3},
Н.В. Мякова^{1,2}, К.Л. Кондратчик^{1,4}, Л.В. Байдун², Д.М. Коновалов^{1,4},
Д.А. Перегудов^{1,3}, Л.Н. Шелихова^{1,2}, Е.В. Самочатова¹

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России, Москва; ²Российская детская клиническая больница, Москва; ³Московский областной онкологический диспансер, Балашиха; ⁴Морозовская детская городская клиническая больница №1, Москва

Контакты: Станислава Станиславовна Куликова adolescent.hematology@gmail.com

Лимфобластные лимфомы (ЛБЛ) составляют до 25–30% всех случаев неходжкинских лимфом (НХЛ) в педиатрии. Цель работы заключалась в исследовании эффективности лечения детей и подростков с ЛБЛ по протоколам NHL-BFM-90 и NHL-BFM-95 в условиях Московского региона. В анализ включено 58 (40 мужчин, 18 женщин) первичных пациентов с Т- и В-ЛБЛ в возрасте от 1,5 до 21,6 года (медиана 11,0 года), пролеченных по указанным протоколам в период с 05.1991 г. по 08.2008 г. Большинство пациентов — 52 (90%) — получили лечение, подобное терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) по протоколу NHL-BFM-90 или NHL-BFM-95 для не В-НХЛ, а часть — 6 (10%) — «блоковую» терапию по NHL-BFM-90 для В-НХЛ. Частота полных ремиссий составила 94 и 83% соответственно. Пятилетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила $0,80 \pm 0,06$ (медиана наблюдения 4,1 года) и $0,67 \pm 0,19$ (5,1 года) соответственно ($p > 0,05$). Общая выживаемость — $0,85 \pm 0,05$ и $0,80 \pm 0,06$ соответственно ($p > 0,05$). В случае Т-ЛБЛ фактором неблагоприятного прогноза было отсутствие поражения средостения: 5-летняя БСВ — $0,56 \pm 0,17$ против $0,90 \pm 0,05$ ($p = 0,036$). Таким образом, протоколы NHL-BFM-90 и NHL-BFM-95 для не В-НХЛ являются высокоэффективным методом лечения детей и подростков с ЛБЛ, а полученные нами долгосрочные результаты сопоставимы с международными данными.

Ключевые слова: лимфобластные лимфомы, дети, подростки, терапия, протоколы NHL-BFM-90 и NHL-BFM-95

Long-term results of Berlin-Frankfurt-Muenster based therapy for childhood and adolescents' lymphoblastic lymphoma

S.S. Kulikova¹, S.V. Semochkin¹, D.V. Litvinov^{1,2}, E.V. Inuschkina^{1,3}, N.V. Myakova^{1,2}, K.L. Kondratchik^{1,4},
L.V. Baidun², D.M. Kononov^{1,4}, D.A. Peregudov^{1,3}, L.N. Schelichova^{1,2}, E.V. Samochatova¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow; ²Russian Children Clinical Hospital, Moscow;
³Moscow Regional Oncological Hospital, Balashiha; ⁴Morozov Children Clinical Hospital №1, Moscow

Lymphoblastic lymphoma (LBL) is one of predominant childhood non-Hodgkin's lymphoma (NHL) subtypes and consists 25–30%. The study purpose was to investigate outcomes in children and adolescents with LBL treated with protocol NHL-BFM-90 and 95 in the Moscow region. 58 primary patients ($m=40$, $f=18$) with T- and B-LBL were enrolled from 05.1991 to 08.2008 (aged 1.5–21.6 years; median 11.0 years). Fifty-two (90%) patients were treated with ALL-like therapy protocol NHL-BFM-90 or 95 for non-B-NHL and 6 (10%) — NHL-BFM-90 for B-NHL. The complete response (CR) rate was 94 and 83%, respectively. 5-years event-free survival (5y-EFS) was 0.80 ± 0.06 (median of observation 4.1 years) and 0.67 ± 0.19 (5.1 years), respectively ($p > 0.05$). 5-years overall survival (5y-OS) was 0.85 ± 0.05 and 0.80 ± 0.06 respectively ($p > 0.05$). The situation without mediastinal involvement was a factor unfavorable prognosis for T-LBL: 5y-EFS — 0.56 ± 0.17 vs. 0.90 ± 0.05 ($p = 0.036$). Thus the NHL-BFM-90 and 95 for non-B-NHL protocols are effective therapeutic regimes for pediatric LBL and obtained long-term results are comparable with international data.

Key words: lymphoblastic lymphoma, children, adolescents, therapy, NHL-BFM-90 and 95 protocols

Лимфобластные лимфомы (ЛБЛ) — это лимфоидные опухоли из клеток-предшественников, характеризующиеся высокой степенью злокачественности и рядом уникальных цитологических, гистологических и клинических признаков. Заболевание относительно редко встречается у взрослых (около 3–5%), однако у детей и подростков оно наблюдается чаще (до 25–30% всех случаев неходжкинских лимфом — НХЛ) [1, 2]. Доминирующим вариантом (до 90% случаев)

является Т-линейная ЛБЛ — опухоль, тесно связанная с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Т-ЛБЛ обычно возникают у подростков и молодых взрослых (медиана возраста около 20 лет) преимущественно мужского пола (до 75%), а В-ЛБЛ обычно имеют место в детском и пожилом возрасте [2–4].

В настоящее время как В-, так и Т-клеточные ЛБЛ, как правило, лечат с помощью интенсивных длительных режимов, аналогичных таковым при ОЛЛ.

Эталоном успешного лечения ЛБЛ стали результаты, опубликованные в 2000 г. группой BFM [4]. Пятилетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) в данном исследовании оказалась максимально высокой и составила 90% для больных с Т-ЛБЛ. К сожалению, воспроизвести столь прекрасные результаты в последующих исследованиях оказалось непростой задачей [5, 6]. Протокол NHL-BFM-90 с отдельными модификациями является основным методом лечения ЛБЛ в большинстве педиатрических клиник России. Вместе с тем долгосрочные результаты подобной практики не анализировались. Кроме того, все международные исследования по ЛБЛ выполнены с включением ограниченного числа пациентов, поэтому все еще недостаточно данных по факторам прогноза при этой патологии.

Цель работы заключалась в исследовании эффективности лечения детей и подростков с ЛБЛ по протоколам NHL-BFM-90 и NHL-BFM-95 в условиях Московского региона и проведении анализа прогностической значимости отдельных биологических и клинических признаков.

Материалы и методы

Ретроспективно оценены данные 58 (40 мужчин, 18 женщин) первичных пациентов с Т- и В-клеточными ЛБЛ в возрасте от 1,5 до 21,6 года (медиана 11 лет). Включены все пациенты, получавшие терапию в рамках модифицированных протоколов NHL-BFM-90 и NHL-BFM-95 в период с мая 1991 г. по август 2008 г. в одном из 4 центров: Российской детской клинической больнице — 37 (64%), Московском областном онкологическом диспансере — 16 (28%), ГКБ им. С.П. Боткина — 3 (5%) и Морозовской детской городской клинической больнице №1 — 2 (3%) пациента. Включение больных в протокол NHL-BFM-90 в отделении на базе ГКБ им. С.П. Боткина было закрыто в апреле 2003 г., а все последующие пациенты лечились по протоколам Москва–Берлин для ОЛЛ [7]. Анализ

выполнен по состоянию на 01.09.2009 г. Прослежены пациенты с длительностью наблюдения не менее 12 мес от момента включения в исследование (медиана 4,5 года).

Диагноз устанавливали на основании морфологического исследования биоптатов лимфатических узлов (ЛУ) и/или костного мозга. Иммунологическое исследование опухолевых клеток было выполнено в 52 (90%) случаях. При поражении костного мозга в качестве критерия ЛБЛ рассматривалось наличие бластных клеток в костном мозге < 20%, а при инфильтрации ≥ 20% случаи соответственно относили к ОЛЛ [8].

Инициальное стадирование и оценку ответа на терапию проводили на основании физикального осмотра, результатов общего анализа крови, миелограммы, биохимического анализа крови, включая определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), исследования спинномозговой жидкости, рентгенографии органов грудной клетки и костей, ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических ЛУ, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии, радионуклидного обследования костей скелета. В работе использована система клинического стадирования по St. Jude [9].

Большинство пациентов получили ОЛЛ-подобную терапию по протоколу NHL-BFM-90 для не В-НХЛ — 42 (73%) или NHL-BFM-95 для не В-НХЛ — 10 (17%). Часть пациентов по решению врачей были пролечены «блоковой» терапией по протоколу NHL-BFM-90 для В-НХЛ — 6 (10%). Дизайн протокола NHL-BFM-90 для не В-НХЛ представлен на рис. 1. Пациентам с I–II стадиями (группа стандартного риска) осуществляли индукцию, лечение по протоколу М и поддерживающую терапию; с III–IV стадиями (группа промежуточного риска) — индукцию, лечение по протоколу М, реиндукцию, краниальное облучение и поддерживающую терапию. Профилактическое краниальное об-

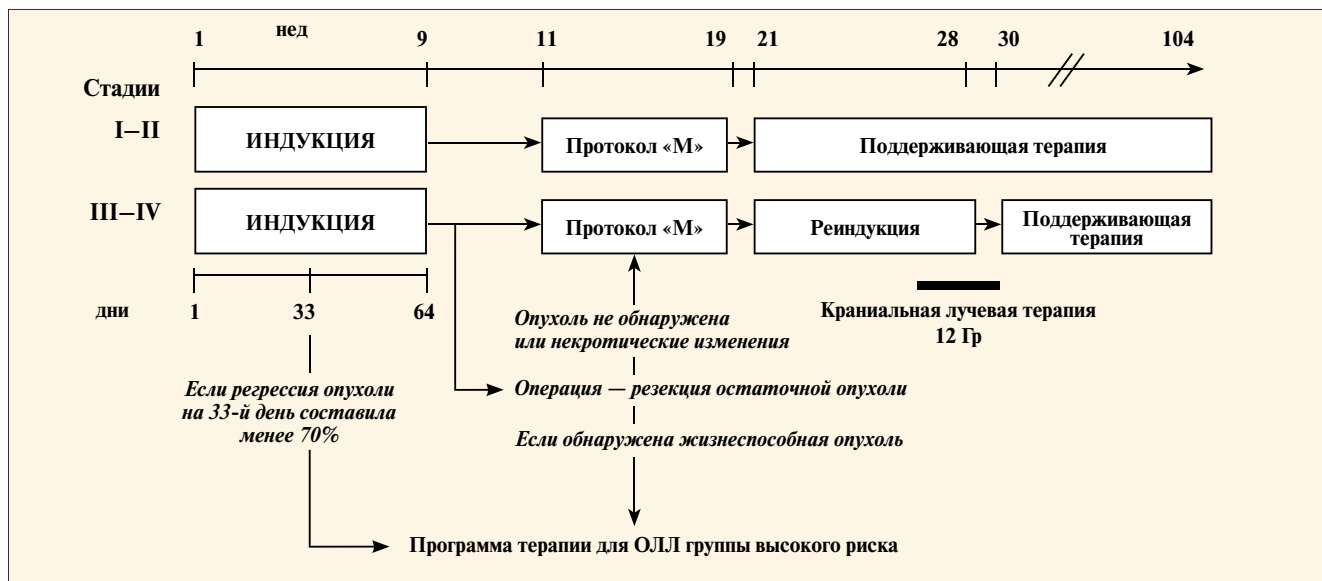


Рис. 1. Дизайн протокола NHL-BFM-90 для не В-НХЛ

лучение проводилось в суммарной очаговой дозе (СОД) 12 Гр. В случае нейтролейкемии СОД увеличивали до 24 Гр и проводили 2 дополнительных интратекальных введения на 8-й и 22-й дни индукции. В случае медленного ответа (редукция опухоли < 70% на 33-й день лечения) пациенты переводились на терапию для группы высокого риска ($n=9$). Лечение больных в целом соответствовало оригинальным протоколам, за исключением модификации дозового режима введения метотрексата (1 г/м² за 36 ч вместо рекомендованных 5 г/м² за 24 ч) у части пациентов. Отличие протокола NHL-BFM-95 для не В-НХЛ заключалось в отказе от профилактического краниального облучения и редукции дозы L-аспарагиназы с 10 000 до 5000 МЕ/м² [5]. Подробное описание терапевтических протоколов имеется в открытой литературе [3, 4, 10].

Эффективность терапии оценивали в соответствии с критериями и формулировками, определенными протоколами. Не ответившими на терапию по протоколам NHL-BFM-90 и NHL-BFM-95 для не В-НХЛ считали пациентов, у которых не была достигнута полная ремиссия (ПР) после 3-го блока (HR-3) терапии для группы высокого риска, по протоколу NHL-BFM-90 для В-НХЛ — после 3-го блока терапии (СС, ССз). Для оценки рецидивов по времени возникновения использовали следующую классификацию: ранние — развившиеся через 3 мес, но не позднее 12 мес после окончания терапии, и поздние — диагностированные через 12 мес и более после окончания терапии [3, 4].

Расчет показателей общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости проводили по методу Каплана—Майера [11]. Статистические различия между показателями выживаемости определяли с помощью непараметрического критерия Log-rank. Сравнительный анализ признаков между группами пациентов проводили с помощью непараметрического критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Инициальные характеристики больных (табл. 1)

Среди популяции преобладали пациенты мужского пола — 40 (69%). Т-линейный вариант составил большинство случаев — 45 (90%). Медиана возраста на момент возникновения заболевания была статистически значимо выше в группе Т-ЛБЛ по сравнению с В-ЛБЛ: 11,0 года против 5,4 года ($p < 0,05$).

Наиболее общими проявлениями Т-ЛБЛ были вовлечение средостения — 35 (78%) и костного мозга — 13 (29%) случаев. Для В-ЛБЛ характерными являлись экстремедуллярные поражения кожи, костей скелета, мягких тканей, яичек и ткани легких: 5 (71%) против 6 (13%) при Т-ЛБЛ ($p < 0,05$). Вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) чаще диагностировали при Т-ЛБЛ, чем при В-ЛБЛ: 4 (10%) из 42 против 0 (0%) из 7 случаев ($p < 0,05$). Повышение активности ЛДГ > 1 нормы зарегистрировано у 30 (75%) из 40 пациентов, по которым имеются соответствующие данные. Большинство пациентов с обоими иммуно-

Таблица 1. Инициальные характеристики больных

Параметр	Иммунологический вариант				Всего ($n = 58^*$)	
	Т ($n = 45$)		В ($n = 7$)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Медиана возраста (разброс), лет	11,0 (1,5–21,6)		5,4 (3,8–11,4)		11,0 (1,5–21,6)	
Мужской пол	31	69	4	57	40	69
ЛДГ (>1 нормы)	26/32	79	2/4	50	30/40	75
Медиастинальные массы	35	78	0	0**	37	64
Поражение ЦНС	4/42	10	0	0**	5/54	9
Поражение костного мозга	13	29	4	57	17/57	29
Печень ≥ 4 см	3	7	1	14	4	7
Селезенка ≥ 4 см	1	2	0	0	1	2
Экстремедуллярные и нелимфоидные поражения***	6	13	5	71**	13	22
Стадия:						
I–II	4	9	1	14	5	9
III–IV	41	91	6	86	53	91
Протокол BFM:						
для не В-НХЛ	43	96	5	71	52	90
для В-НХЛ	2	4	2	29	6	10

*Включая пациентов с неоцененным иммунофенотипом; ** $p < 0,05$; ***поражение костей, мягких тканей, кожи, яичек и ткани легких.

Таблица 2. Результаты терапии

Параметр	Протокол				Всего (n = 58)	
	для не В-НХЛ (n = 52)		для В-НХЛ (n = 6)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Смерть в период индукции	1	1,9	1	16,7	2	3,4
Рефрактерность к терапии	2	3,8	0	0	2	3,4
Полная ремиссия	49	94,3	5	83,3	54	93,1
Рецидивы:						
ранние	2	3,8	1	16,7	3	5,2
поздние	2	3,8	0	0	2	3,4
Смерть в период ремиссии	2	3,8	0	0	2	3,4
Потеряны из-под наблюдения	3	5,8	0	0	3	5,2
5-летняя БСВ	0,80±0,06		0,67±0,19		0,79±0,06	
5-летняя ОВ	0,85±0,05		0,83±0,15		0,85±0,05	
Медиана наблюдения (разброс), лет	4,1 (1,2–11,2)		5,1 (3,4–10,7)		4,5 (1,2–11,2)	

логическими вариантами заболевания — 53 (91%) — на момент диагностики имели развернутые (III–IV) клинические стадии.

Эффективность терапии (табл. 2). На фоне применения протоколов NHL-BFM-90 и NHL-BFM-95 для не В-НХЛ частота ПР составила 94%. Значительная редукция опухолевой массы ($\geq 70\%$) к 33-му дню терапии с последующим достижением ПР имела место в 42 (81%) из 52 случаев. На протяжении индукции умер 1 пациент. В постремиссионном периоде 2 пациента умерли от токсических осложнений лечения, у 4 — возникли рецидивы (у 1 — I стадия; у 2 — III и у 1 — IV стадия). Из 4 пациентов с рецидивами 2 (50%) живы, во 2-й ПР, 2 (50%) умерли. Нет сведений более 12 мес по 3 пациентам, находившимся в ПР во время последнего визита. Девяти (17%) пациентам с медленным ответом на 33-й день (редукция опухоли $< 70\%$) проводилась интенсивная терапия в соответствии с протоколом для высокого риска: 7 (78%) достигли ПР, 2 (22%) умерли вследствие рефрактерности забо-

левания. При медиане наблюдения 4,1 года 5-летняя БСВ составила $0,80\pm 0,06$; ОВ — $0,85\pm 0,05$ (рис. 2, 3).

«Блоковую» терапию для В-НХЛ получили по 2 (33%) пациента с Т-, В- и неуточненным вариантом ЛБЛ. Один пациент (I стадия) получил 2 блока терапии для группы риска R1; 2 (III стадия) — 4 блока для группы риска R2 и 3 (IV стадия) — 6 блоков для группы риска. Частота ПР составила 83%. Один пациент умер в индукции ремиссии и у 1 развился рецидив заболевания. При медиане наблюдения 5,1 года документирована 5-летняя БСВ — $0,67\pm 0,19$; ОВ — $0,83\pm 0,15$ (см. рис. 2, 3). Анализ терапевтических неудач представлен в табл. 3. В исследовании зарегистрировано 2 (3,4%) случая рефрактерности к терапии и 5 (8,6%) рецидивов. По времени возникновения 3 (60%) рецидива были ранними, 2 (40%) — поздними. Курабельными оказались оба случая поздних рецидивов и 1 ранний: длительность наблюдения за больными в период 2-й ПР составила 3,6 (ALL-REZ-BFM-2002), 5,1 (ALL-REZ-BFM-2002 плюс аутологичная трансплантация

Таблица 3. Анализ терапевтических неудач

№	Возраст, лет	Вариант ЛБЛ	Стадия	Протокол	Событие	Локализация поражения	Исход
1	12	Т	IV	Не В-НХЛ	Рефрактерность	Немедиастинальные ЛУ	Умер
2	14	Т	III	Не В-НХЛ	Рефрактерность	Средостение	Умер
3	7	В	IV	В-НХЛ	Рецидив (поздний)	Костный мозг, кости	Жив, 2-я ПР, 5,1 года
4	11	Т	III	Не В-НХЛ	Рецидив (ранний)	Немедиастинальные ЛУ	Умер
5	11	Т	III	Не В-НХЛ	Рецидив (поздний)	Кожа, мягкие ткани, ЛУ	Жив, 2-я ПР, 3,6 года
6	11	Т	III	Не В-НХЛ	Рецидив (ранний)	Костный мозг, мягкие ткани	Умер
7	12	Т	III	Не В-НХЛ	Рецидив (ранний)	Почка	Жив, 2-я ПР, 7,2 года

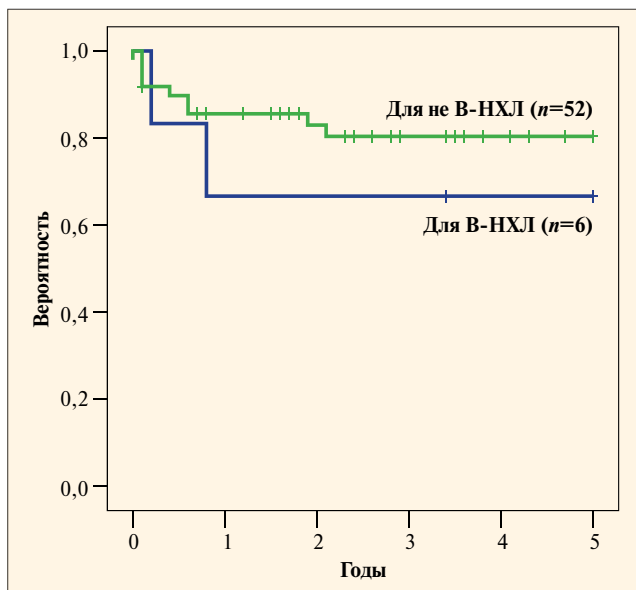


Рис. 2. БСВ в зависимости от протокола лечения. Протоколы для не В-НХЛ, $n=52$, событий 9, БСВ $0,80 \pm 0,06$; протокол для В-НХЛ, $n=6$, событий 2, БСВ $0,67 \pm 0,19$

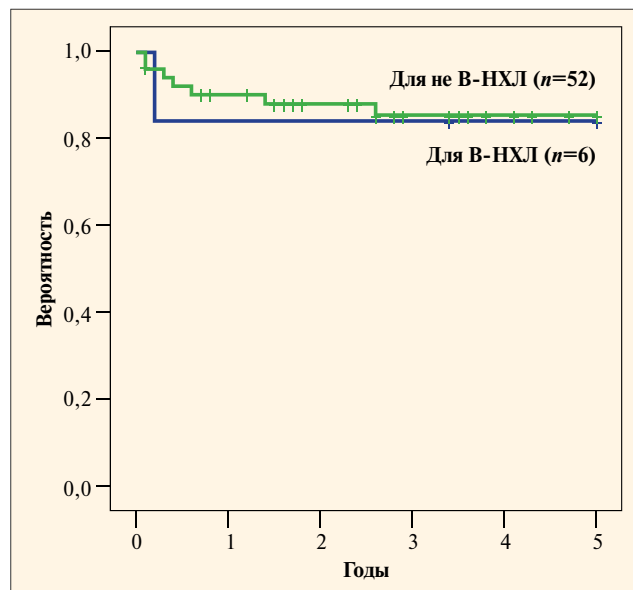


Рис. 3. ОВ в зависимости от протокола лечения. Протоколы для не В-НХЛ, $n=52$, живы 42, ОВ $0,85 \pm 0,05$; протокол для В-НХЛ, $n=6$, живы 5, ОВ $0,83 \pm 0,15$

стволовых гемопоэтических клеток) и 7,2 года (ALL-MB-91) соответственно. Умерли 2 пациента, получавшие противорецидивную терапию по протоколу ALL-REZ-BFM-90.

Факторы прогноза. Оценка прогностической значимости отдельных клинических и биологических факторов выполнена по пациентам, получавшим терапию по протоколам для не В-НХЛ. Результаты лечения не различались в зависимости от Т- или В-иммунологического варианта заболевания: 5-летняя БСВ $0,82 \pm 0,06$ против $0,75 \pm 0,22$ соответственно ($p > 0,05$). Для Т-ЛБЛ единственным выявленным неблагоприятным прогностическим фактором оказалось отсутствие поражения средостения: 5-летняя БСВ $0,56 \pm 0,17$ против $0,90 \pm 0,05$ для случаев с медиастинальными массами ($p = 0,036$). Пол, возраст старше или моложе 10 лет, повышение активности ЛДГ, вовлечение ЦНС или костного мозга, поражение отдельных нелимфоидных органов (кожа, кости, мягкие ткани, яички или ткань легких) не влияли на прогноз ($p > 0,05$). Конечная эффективность терапии пациентов с медленным ответом на 33-й день индукции (редукция опухолевой массы $< 70\%$) оказалась сопоставимой с таковой больных с быстрым ($\geq 70\%$) ответом: 5-летняя БСВ $0,75 \pm 0,15$ против $0,84 \pm 0,07$ соответственно ($p > 0,05$). Кроме того, не сказались на показателях выживаемости вынужденная у части пациентов модификация режима введения метотрексата: 5-летняя БСВ $0,89 \pm 0,07$ для режима 1 г/м^2 за 36 ч ($n=20$) против $1,0 \pm 0,0$ для 5 г/м^2 за 24 ч ($n=8$) ($p > 0,05$).

Анализ инициальных характеристик пациентов с Т-ЛБЛ, разделенных в зависимости от факта наличия или отсутствия поражения средостения, представлен в табл. 4. Между подгруппами не было статистически значимых различий по медиане возраста больных (13,5 года против 10,5 года; $p > 0,05$), полу (мужчины — 70%

против 70%; $p > 0,05$), частоте поражения ЦНС (10% против 10%; $p > 0,05$) и костного мозга (40% против 24%; $p > 0,05$). Между тем случаи без поражения средостения были в основном представлены ранними (про-Т/пре-Т) иммунологическими вариантами Т-ЛБЛ (100% против 36%, $p = 0,041$), а с медиастинальными массами соответственно — поздними (кортикальный и медуллярный Т-ЛБЛ).

Обсуждение

Оптимальная терапия для ЛБЛ до конца не определена. Опубликованные данные получены на ограниченном количестве пациентов и не всегда воспроизводимы. Доказано, что для лечения ЛБЛ неприемлемы программы, обычно используемые для В-клеточных НХЛ. Результаты терапии по СНОР-подобным программам абсолютно неудовлетворительны: ПР возможна лишь у 53% больных, а 5-летняя ОВ не превышает 20% [12]. Существенно улучшает ситуацию введение в алгоритм лечения профилактики нейрорлейкемии и поддерживающей терапии. В протоколе LSA_2L_2 группы MSKCC режим СНОР был интенсифицирован за счет интратекальной профилактики нейрорлейкемии, локальной лучевой терапии, направленной на большие исходные опухолевые массы, и длительной поддерживающей терапии с помощью 6-меркаптопурина и метотрексата. Частота ПР достигла 80%, 10-летняя БСВ — 75%, а ОВ — 79% [13]. Приоритет ОЛЛ-подобной терапии для лечения ЛБЛ был доказан в исследовании NHL-BFM-90 на популяции из 105 пациентов, в котором 5-летняя БСВ для больных с Т-ЛБЛ составила 90% [4]. Результаты лечения Т-ЛБЛ в нашей работе оказались сопоставимыми с этими данными — 5-летняя БСВ $0,82 \pm 0,06$.

Согласно данным литературы, в оригинальные протоколы NHL-BFM-86 и NHL-BFM-90 было вклю-

Таблица 4. Анализ случаев Т-ЛБЛ с медиастинальными массами и без них

Параметр	Медиастинальные массы				p
	нет (n = 10)		есть (n = 33)		
	абс.	%	абс.	%	
Медиана возраста (разброс), лет	13,5 (1,5–16,8)		10,5 (2,0–21,6)		0,41
Мужской пол	7	70	23	70	0,65
Имунофенотип:					
про-Т	2	50	1	7	0,041
пре-Т	2	50	4	29	
кортикальный-Т	0	0	5	35	
медуллярный-Т	0	0	4	29	
неоцененный-Т*	6	–	9	–	
Вовлечение ЦНС	1	10	3	10	0,70
Поражение костного мозга	4	40	8	24	0,27
Ограниченная (I/II) клиническая стадия	4	40	0	0	0,002

*Случаи Т-ЛБЛ с ограниченным набором исследованных маркеров, не позволяющим установить стадию дифференцировки.

чено 27 детей с В-ЛБЛ: 21 пациент получил лечение по протоколу для ОЛЛ и 6 — для В-НХЛ. Частота ПР составила 100%, 10-летняя БСВ — 73%. Лишь у 2 из 21 пациента на фоне терапии по протоколу для ОЛЛ возникли рецидивы, тогда как по протоколу для В-НХЛ у половины больных — 3 из 6 [3]. В нашем исследовании было 7 пациентов с В-ЛБЛ, из них 5 получили терапию для ОЛЛ (2 — III стадия и 3 — IV стадия) и 2 — «блоковую» для В-НХЛ (1 — I стадия и 1 — IV стадия). После терапии для ОЛЛ 4 пациента с В-ЛБЛ находятся в периоде первой продолжительной ремиссии, а 5-летняя БСВ составила $0,75 \pm 0,22$, что не отличается от данных группы ВФМ.

Итоговые результаты нашего исследования по модифицированным протоколам NHL-BFM-90 и NHL-BFM-95 для не В-НХЛ не отличаются от конечных данных оригинального исследования NHL-BFM-95 [5]: 5-летняя БСВ — 80 и 82%; ОВ — 85 и 85% соответственно. Несмотря на ограниченные возможности нашего исследования, важным для определения оптимальной терапии ЛБЛ представляется отсутствие ухудшения показателей выживаемости, которые могли произойти вследствие отказа от использования высокодозного метотрексата: 5-летняя БСВ $0,89 \pm 0,07$ против $1,0 \pm 0,0$ ($p > 0,05$). Наши данные в известной степени согласуются с результатами недавно опубликованного американского исследования COG A5971, в котором для терапии без использования промежуточных или высоких доз метотрексата в сравнении с применением высокодозного метотрексата (5 г/м^2 за 24 ч) было рандомизировано 257 пациентов (медиана возраста 10,3 года) с распространенными стадиями ЛБЛ без вовлечения ЦНС [14]. Авторы убедительно продемонстрировали, что этот «классический» элемент терапии все-таки не улучшает ее конечных результатов: 3-летняя БСВ $0,83 \pm 0,04$ без высокодозного

метотрексата против $0,85 \pm 0,04$ в случае его применения ($p > 0,05$).

Согласно данным литературы, медиастинальные рецидивы остаются наиболее частой причиной неудач лечения Т-ЛБЛ [15]. В связи с этим важно отметить, что, несмотря на отсутствие в протоколе ВФМ такой опции, как локальная лучевая терапия даже на остаточные опухоли в области средостения, в нашем исследовании не было зарегистрировано ни одного случая рецидива с медиастинальной локализацией. Это особенно интересно в свете противоречивых данных ряда публикаций, касающихся взрослых пациентов. В исследованиях GMALL 04/89 и 05/93 большинство (47%) рецидивов возникло в средостении, даже несмотря на проведение локальной лучевой терапии с облучением этой области и применение высокодозного метотрексата [2]. Объяснением подобных различий представляется в указанных исследованиях GMALL отказ от проведения длительной поддерживающей терапии, возможно критически важной для предупреждения медиастинальных рецидивов. В нашем исследовании в противоположность вышеописанной работе, наоборот, отсутствие вовлечения средостения по данным КТ оказалось фактором неблагоприятного прогноза для Т-ЛБЛ: 5-летняя БСВ $0,56 \pm 0,17$ против $0,90 \pm 0,05$ ($p = 0,036$).

Исходя из особенностей нормального Т-лимфопоэза можно предположить наличие существенных биологических различий между вариантами Т-ЛБЛ с медиастинальным поражением и без него. Известно, что первоначально лимфоидные Т-клетки-предшественники мигрируют из костного мозга через кровотоки в тимус. Развитие Т-клеток происходит в тимусе, являющемся первичным лимфоидным органом. Тимоциты, таким образом, представляют собой незрелые внутритимические Т-клетки-предшественники. Постепенно они мигрируют из коркового слоя ти-

муса в мозговой, контактируя с тимическими эпителиальными клетками, макрофагами и дендритными клетками. После завершения этого этапа уже зрелые Т-клетки мигрируют через кровь во вторичные лимфоидные органы — ЛУ, селезенку и мукозоассоциированные лимфоидные ткани [16]. С учетом наличия разных уровней дифференцировки Т-клеток, из которых потенциально возможно возникновение Т-ЛБЛ, становится объяснимым существование различающихся по клиническим и биологическим признакам вариантов заболевания, одни из которых характеризуются агрессивным, а другие — более индолентным течением [17].

В нашем исследовании в случаях без вовлечения средостения был несколько старше возраст больных (медиана 13,5 года против 10,5 года), отмечались более высокая частота поражения костного мозга (40% против 24%) и ранний (про-Т/пре-Т) иммунофенотип опухолевых Т-лимфоцитов (100% против 36%; $p=0,041$).

Полученные нами данные коррелируют с недавно предложенной молекулярной классификацией Т-ЛБЛ [18]. Авторы выделили 3 варианта заболевания с характерными генетическими признаками и клиническим течением: 1) ранний (незрелый) с неполной реаранжировкой Т-клеточных рецепторов (ТКР)D DJ или без таковой, с неясной линией иммунологической дифференцировки и экспрессией лишь цитоплазматического CD3; 2) промежуточный с полной реаранжировкой

генов *TKPD VDJ* и *TKPG VJ* и экспрессией транскриптов *HOXA/TLX1* или *HOXA9*; 3) поздний (зрелый) с гомозиготной делецией *TKPD*, с перестройками генов *TKP* как *G*, так и *B*, и последовательной рестрикцией *TKPαβ*. Ранний вариант был типичен для взрослых больных (медиана 24 года) и характеризовался экстралимфатическим типом поражения. К сожалению, ретроспективно в нашем исследовании уже невозможно дифференцировать ситуации с истинным поражением тимуса и увеличением внутригрудных ЛУ, поэтому сравнение не является полностью тождественным, но, по всей видимости, в группу без поражения средостения в основном попадают именно пациенты с первым вариантом Т-ЛБЛ.

Таким образом, использование протоколов NHL-BFM-90 и NHL-BFM-95 для не В-НХЛ является высокоэффективным методом лечения детей и подростков с ЛБЛ, обеспечивающим частоту ПР на уровне 93%, показатели 5-летней БСВ и ОВ $0,79\pm 0,06$ и $0,85\pm 0,05$ соответственно. Долгосрочные результаты сопоставимы с международными данными. Дальнейшие исследования, включая накопление данных по молекулярной биологии этого заболевания, необходимы для определения оптимальной тактики лечения больных с разными вариантами Т-ЛБЛ. Возможно, протоколы без применения метотрексата в высоких дозах, в частности Москва—Берлин для ОЛЛ, могут быть менее токсичной альтернативой протоколам BFM.

Л и т е р а т у р а

- Izarzugaza M.I., Steliarova-Foucher E., Martos M.C., Zivkovic S. Non-Hodgkin's lymphoma incidence and survival in European children and adolescents (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2050–63.
- Hoelzer D., Gokbuget N., Digel W. et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99(12):4379–85.
- Neth O., Seidemann K., Jansen P. et al. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence: clinical features, treatment, and results in trials NHL-BFM-86 and 90. *Med Pediatr Oncol* 2000;35(1):20–7.
- Reiter A., Schrappe M., Ludwig W.D. et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000; 95(2):416–21.
- Burkhardt B., Woessmann W., Zimmermann M. et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24(3):491–9.
- Millot F., Cuciuc S., Philippe N. et al. Value of high-dose cytarabine during interval therapy of a BFM-based protocol in increased-risk children with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: results of the EORTC 58881 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2001;19(7):1935–42.
- Semochkin S.V., Kulikova S.S., Bobkova M.M. et al. Results of ALL-MB 91/2002 protocol in Adolescents and Young Adults with Lymphoblastic Lymphoma: Single Institution Experience in Russia. *Hematology Meeting Reports* 2009;3(5):39.
- Borowitz M.J., Chan J.K.C. Precursor Lymphoid Neoplasms [book auth.]. Campo E., Harris N.L. et al. (eds.) Swerdlow S.H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008; p.167–78.
- Murphy S.B. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980;7(3):332–9.
- Reiter A., Schrappe M., Tiemann M. et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM-90. *Blood* 1999;94(10):3294–306.
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958;53:457–81.
- Voakes J.B., Jones S.E., McKelvey E.M. The chemotherapy of lymphoblastic lymphoma. *Blood* 1981;57:186–8.
- Mora J., Filippa D.A., Qin J., Wollner N. Lymphoblastic lymphoma of childhood and the LSA2-L2 protocol: the 30-year experience at Memorial-Sloan-Kettering Cancer Center. *Cancer* 2003;98(6):1283–91.
- Abromowitch M., Termuhlen A., Lynch J. et al. High-dose methotrexate and early intensification of therapy do not improve 3 years EFS in children and adolescents with disseminated lymphoblastic lymphoma. Results of the randomized arms of COG A5971. *Hematology Meeting Reports* 2009;3(5):33–4.
- Cox J.D., Ha C.S., Lee H.K. et al. Uncertainties in contemporary treatment of aggressive lymphomas. *Rays* 2003;28(3):289–92.
- Petrie H.T. Cell migration and the control of post-natal T-cell lymphopoiesis in the thymus. *Nat Rev Immunol* 2003;3(11):859–66.
- Macintyre E. Biology of T-cell lymphoblastic lymphoma. *Hematology Meeting Reports* 2009;3(5):32.
- Baleyrier F., Decouvelaere A.V., Bergeron J. et al. T-cell receptor genotyping and HOXA/TLX1 expression define three T-lymphoblastic lymphoma subsets which might affect clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2008;14(3):692–700.

КОМПЛЕКСНОЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МАКРОСКОПИЧЕСКИХ ФОРМ ЛИМФОМ И РАКА ЖЕЛУДКА

И.И. Круглова¹, О.А. Малихова², З.А. Суанова³, Б.К. Поддубный³, И.В. Поддубная³

¹Самарский областной клинический онкологический диспансер; ²РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва;

³кафедра онкологии РМАПО, Москва

Контакты: Ольга Александровна Малихова malikhova@inbox.ru

В настоящее время остается проблемой своевременная диагностика злокачественных лимфом вследствие выраженного полиморфизма визуальной картины, зачастую принимаемой за рак и другие заболевания желудка.

Цель исследования — повышение эффективности диагностики лимфом и рака желудка эндосонографическим методом.

Материалы и методы. Работа базировалась на данных обследования и лечения 29 больных с различными макроскопическими типами лимфом и рака желудка. Всем пациентам после видеогастроскопии было проведено внутрископическое сканирование, а также биопсия опухоли.

Результаты. После визуального осмотра в 8 (27,6%) наблюдениях мы не могли с полной уверенностью поставить диагноз лимфомы желудка (ЛЖ). Проведение эндосонографии в 3 (10,3%) случаях позволило выявить признаки ЛЖ с характерным утолщением подслизистого слоя. У 3 (10,3%) пациентов определялись ультразвуковые характеристики инфильтративного рака, визуализировалось гипоехогенное однородное образование, исходящее из слизистой оболочки, так инфильтрирующее подслизистый и мышечный слой, что дифференцировка этих слоев была полностью нарушена. Только в 2 (6,9%) случаях мы не смогли с полной уверенностью детализировать диагноз. Таким образом, с помощью эндосонографического осмотра визуальный диагноз был подтвержден у 21 (72,4%) и уточнен у 6 (20,7%) пациентов. Различия полученных результатов были статистически достоверными ($p < 0,05$). Анализ диагностической ценности визуального и эндосонографического методов в выявлении лимфомы показал значительное превосходство эндоскопического ультразвукового исследования. Его чувствительность выше, чем у визуального эндоскопического метода, на 12%, диагностическая точность — на 6,8%.

Ключевые слова: лимфомы желудка, эндосонография, эндоскопия

Complex endoscopic examination in differential diagnosis of various macroscopical forms of lymphomas and cancer of stomach

I.I. Kruglova¹, O.A. Malichova², Z.A. Suanova³, B.K. Poddubniy³, I.V. Poddubnaja³

¹Samara Regional Clinical Oncologic Dispanser;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

³Russian Academy for Postgraduate Medical Education, Moscow

Now there is a problem of timely diagnostics of malignant lymphomas as a result of expressed polymorphism of the visual picture frequently accepted for a cancer and other stomach diseases.

Study objective. Increase of diagnostic efficacy of lymphomas and carcinoma of stomach using endosonographic method.

Methods. The work was based on examination and treatment data of 29 patients with various macroscopical types of lymphoma and carcinoma of the stomach. To all patients intracavitary scanning and tumor biopsy was carried out after a video gastroscopy.

Results. After visual examination in 8 (27.6%) observations we could not diagnose with full reliance a stomach lymphoma. Endosonography in 3 (10.3%) cases signs of stomach lymphoma with typical thickening of submucosal layer was revealed.

At 3 (10.3%) patients were detected ultrasonic characteristics of infiltrative cancer, were visualised the hypoechogenic homogeneous mass which is starting with a mucosa, infiltrate submucosal and muscular layers that the differentiation of these layers has been completely disturbed. Only in 2 (6.9%) cases among all patients we could not detail the diagnosis.

Thus, endosonographic examination in 6 (20.7%) patients of this group has specified the visual diagnosis, and in 21 (72.4%) patient — has confirmed. Results was statistically significant ($p < 0.05$). Diagnostic value analysis of visual and endosonographic method in lymphoma revealing has shown significant superiority of the last. Its sensitivity 12% over than visual endoscopic method, diagnostic accuracy — on 6.8% above.

Key words: stomach lymphomas, endosonography, endoscopy

До сегодняшнего дня остается проблемой своевременная диагностика злокачественных лимфом вследствие выраженного полиморфизма визуальной картины, зачастую принимаемой за рак и другие заболевания желудка. Таким образом, оптимизация дифференциальной диагностики различных форм рака и лимфом желудка (ЛЖ) продолжает оставаться одной из важных задач онкологии [1]. Традиционные методы диагностики злокачественных новообразований желудка, такие как рентгенологическое исследование с двойным контрастированием бариевой взвесью и гастроскопия, имеют определенные ограничения. Ими невозможно установить слой, из которого исходит опухоль, выявить ее структуру и внутристеночное распространение, а также провести дифференциальную диагностику при разных гистологических типах [2]. Прогресс в идентификации типов и уточняющей диагностике рака и ЛЖ связан с внедрением в практику таких перспективных методик, как видеогастроскопия с витальной окраской слизистой оболочки, увеличительная и узкоспектральная эндоскопия, а также эндосонография [1, 3]. Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) эффективно при определении глубины инвазии опухоли стенки желудка, распространенности опухолевого процесса по органу; оно также позволяет выявить увеличение лимфатических узлов и по определенным критериям с высокой долей вероятности сделать предположение о характере процесса.

Цель исследования — повышение эффективности диагностики лимфом и рака желудка эндосонографическим методом.

Материалы и методы исследования

Работа базировалась на данных обследования и лечения 29 больных с различными макроскопическими типами лимфом и рака желудка (РЖ). Всем пациентам после видеогастроскопии было проведено внутрисполостное сканирование, а затем биопсия опухоли различными способами. Эндоскопические исследования проводились при помощи видеоэлектронных систем EVIS EXERA II CV-180 и EUS EXERA EU-M60 фирмы «Olympus». Визуальный осмотр выполнялся видеогастроскопом GIF-XTQ160. Для эндосонографического обследования был использован видеоэхоэндоскоп GF-UM 160 с радиальным датчиком и изменяющейся частотой сканирования от 5 до 20 МГц, а также ультразвуковые зонды UM-2R-3 и UM-3R-3 с частотой сканирования 12,5 и 20 МГц.

Результаты и обсуждение

В зависимости от визуального сходства макроскопической картины нами отмечено, что инфильтративные формы рака следует дифференцировать с инфильтративными вариантами ЛЖ, экзофитные формы лимфомы — с различными типами раннего и экзофитными формами распространенного РЖ. Язвенная форма лимфомы представляет большие трудности в дифференциальной визуальной диагно-

стике с блюдцеобразной формой РЖ. Кроме этого, как показывает наш опыт, результат первичного забора материала методом щипцовой биопсии из-за преимущественного подслизистого распространения опухоли зачастую остается неудовлетворительным.

Улучшить результаты дифференциальной диагностики этих злокачественных новообразований желудка и выбрать адекватный метод забора ткани уже на этапе первичного осмотра помогает сочетанное эндоскопическое исследование желудка с использованием эндосонографии.

При всестороннем изучении пациентов с ЛЖ в первую очередь необходимо остановиться на описании макроскопической и эндосонографической семиотики различных ее форм.

На основании многолетнего опыта в отделении эндоскопии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН разработана эндоскопическая классификация, систематизирующая все многообразие визуальных макроскопических проявлений ЛЖ.

Эндоскопическая классификация ЛЖ

1. Экзофитная:
 - бляшковидная,
 - полиповидная,
 - узловая.
2. Инфильтративная:
 - плоскоинфильтративная,
 - бугристо-инфильтративная,
 - гигантоскладочная,
 - инфильтративно-язвенная.
3. Гастритоподобная.
4. Язвенная.
5. Смешанная.

Данная классификация, будучи не бесспорной, вполне оправдывает себя на практике, хотя может показаться излишне детализированной. Такая детализация объяснима естественным стремлением отразить все многообразие макроскопических вариантов, на знании которых и базируется дифференциальная диагностика этой патологии.

Визуальная картина экзофитных форм

При *полиповидной форме* роста лимфомы выявленные полиповидные образования имели вид сферической, конусообразной или округлой формы с широким основанием. В части случаев прорастания слизистой оболочки определялись ее локальная гиперемия, шероховатость. Также на вершине опухоли иногда визуализировались эрозии или неглубокие язвы.

Бляшковидная форма характеризовалась наличием в просвете желудка одного или нескольких утолщенных опухолевых образований с широким основанием, размером от 12 до 30 мм в диаметре, эластичной или мягкоэластичной консистенции.

Узловая форма роста проявлялась наличием массивных бугристых экзофитных образований больших размеров, неправильной формы, иногда лишенных покрывающей слизистой оболочки (рис. 1а).

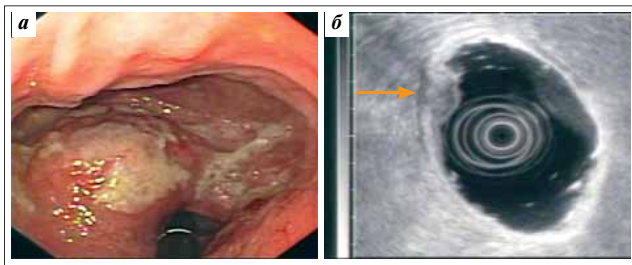


Рис. 1. Пациент Д., 55 лет. Узловая форма лимфомы. ИГХ-анализ — диффузная В-крупноклеточная лимфома: а — визуальная картина; б — эндосонограмма. Выбухающее гипоэхогенное образование с утолщенным гиперэхогенным подслизистым слоем

Эндосонографическая картина экзофитных форм

При сканировании в области опухоли определялось образование различных размеров, выступающее в просвет желудка за счет утолщенного подслизистого слоя повышенной плотности (рис. 1б). Слизистая оболочка в этих случаях оттеснена, иногда истонченная. В ходе наблюдений при стандартной гастроскопии, кроме изолированных одиночных опухолевых узлов, изменений слизистой оболочки в других отделах желудка визуально определено не было. При тщательном же сканировании стенок желудка выявлялись небольшие локальные участки утолщения подслизистого слоя до 2–3 мм. Эти участки подвергались множественной ступенчатой биопсии для подтверждения лимфопролиферативного процесса.

Визуальная картина инфильтративных форм

При *бугристо-инфильтративной* форме лимфомы у 4 (13,8%) пациентов чаще встречались одиночные или множественные опухолевые массивные узлы, расположенные в подслизистом слое, с нечеткими размытыми границами. Слизистая оболочка над образованием, как правило, растянута, истончена, со судистый рисунок усилен.

При *плоскоинфильтративной* или *инфильтративно-язвенной* форме лимфомы у 3 (10,3%) больных мы обнаружили локальное или диффузное утолщение и расширение складок слизистой оболочки, что создавало впечатление прерывистости и нарушения привычного рисунка, поверхность складок была покрыта стекловидной слизью.

Гигантоскладочная форма лимфомы в 3 (10,3%) наблюдениях характеризовалась наличием высоких складок, местами с расширениями в виде толстых грубых валиков. На вершине складок визуализировались множественные поверхностные эрозии.

Эндосонографическая картина инфильтративных форм

При лимфоме желудка его стенка имеет неодинаковую толщину за счет характерных мультицентрических очагов поражения. При сканировании в области визуально измененной слизистой оболочки стенка желудка утолщена за счет гиперэхогенного неоднородного подслизистого слоя и глубоких слоев слизистой оболочки. Между патологическими зонами могут визуализироваться участки нормальной 5-слойной стенки желудка (рис. 2а, б). В 30% наблюдений на фоне расширенного гиперэхогенного слоя мы определяли утолщение и гипоехогенную инфильтрацию мышечного и слизистого слоев, куда на более поздних стадиях лимфопролиферативного процесса распространялась инфильтрация.

На клиническом примере пациента Л., 60 лет, можно продемонстрировать значение эндосонографии в дифференциации инфильтративных поражений желудка. Макроскопическая картина патологии желудка у этого больного была характерна как для инфильтративно-язвенного рака, так и для аналогичной формы лимфомы. При сканировании мы выявили утолщение подслизистого слоя на фоне участков с сохраненной дифференцировкой слоев стенки желудка.

Найденные эхографические признаки, говорящие в пользу ЛЖ, явились показанием к выполнению на первичном этапе петлевой биопсии (рис. 2в) и направлению биоптатов, кроме морфологического, на иммуногистохимическое (ИГХ-) исследование. ИГХ-анализ: диффузная В-крупноклеточная ЛЖ.

В отличие от лимфомы, как было описано выше, при инфильтративном РЖ гипоехогенное образование с неровными нечеткими контурами исходит из слизистой оболочки и сразу нарушает дифференцировку более глубоких слоев.

Язвенная форма лимфомы, встречающаяся наиболее часто (34,5%), имела своеобразную картину



Рис. 2. Пациент Л., 60 лет. Инфильтративно-язвенная форма лимфомы. ИГХ-анализ — диффузная В-крупноклеточная лимфома желудка: а — визуальная картина, требующая дифференциальной диагностики между язвенно-инфильтративным раком и язвенно-инфильтративной лимфомой тела желудка; б — эндосонограмма. Очаговое утолщение подслизистого слоя, который достигает 2,9 мм. Дифференцировка слоев стенки желудка сохранена; в — состояние после петлевой биопсии опухоли желудка

и представляла большие трудности в визуальной диагностике при дифференциации с блюдцеобразной формой РЖ.

Визуальная картина язвенной формы

Характеризовалась наличием одиночных или множественных язвенных дефектов весьма значительных размеров, неправильной формы (рис. 3). Лимфоидные язвы отличаются от раковых отсутствием уплотнения и ригидности краев дефекта при инструментальной пальпации.

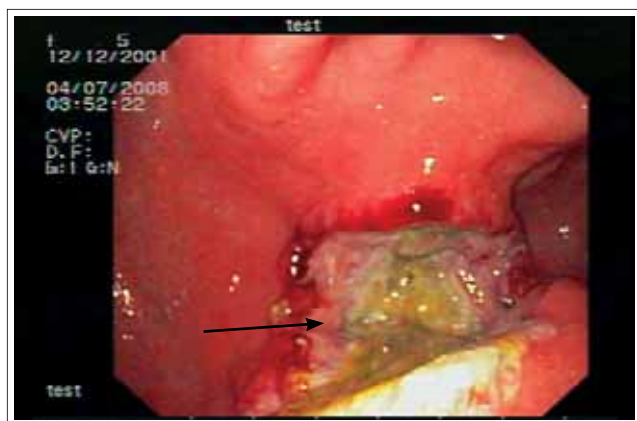


Рис. 3. Пациент М., 53 года. Визуальная картина язвенной формы лимфомы

Эндосонографическая картина язвенной формы

При сканировании датчик или эхоэндоскоп подвигался параллельно краю дефекта или окружающей слизистой в зоне 15 мм от границы язвы. При лимфоме рядом с участком западения стенки желудка различной глубины определялся четкий гиперэхогенный утолщенный (1,5–2,5 мм) подслизистый слой (рис. 4).



Рис. 4. Пациент П., 44 года. Язвенная форма лимфомы. ИГХ-анализ — диффузная В-крупноклеточная лимфома. Очаговое утолщение подслизистого слоя до 3,3 мм на фоне сохранения дифференцировки слоев

Смешанная форма роста сочетала в себе визуальные и эндосонографические проявления, описанные при инфильтративных, экзофитных и язвенных формах лимфомы.

Согласно данным, полученным при описании эхоэмиотики РЖ, выявлено, что его единственным эндосонографическим признаком служит гипоехогенное образование, исходящее из слизистой оболочки с различной глубиной инвазии. Различные типы раннего и формы распространенного РЖ имеют не только общие, но и индивидуальные эхографические признаки.

При раннем раке опухоль локализуется в слизистом слое или прорастает в подслизистый слой (рис. 5а, б).

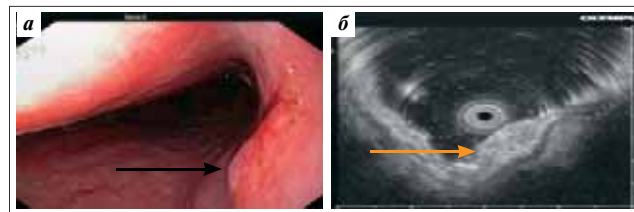


Рис. 5. Пациентка Г., 62 года. Ранний рак верхней трети тела желудка. Гистология — высокодифференцированная аденокарцинома: а — визуальная картина раннего РЖ, подтип Па; б — эндосонограмма раннего РЖ, подтип Па, гипоехогенное образование с признаками инвазии опухоли в подслизистый слой

При распространенном раке характерна инвазия в мышечный и серозный слой или за пределы стенки желудка (рис. 6а, б).

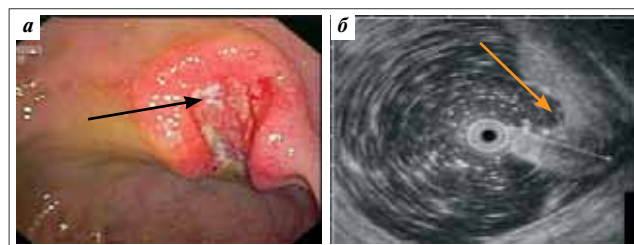


Рис. 6. Пациент С., 71 год. Блюдцеобразный рак нижней трети тела желудка. Гистология — умеренно-дифференцированная аденокарцинома: а — визуальная картина блюдцеобразного рака; б — эндосонограмма блюдцеобразного рака, гипоехогенное образование с инвазией в серозную оболочку

Анализ результатов эндосонографического обследования пациентов представлен в табл. 1.

В 8 (27,6%) наблюдениях при первичном осмотре мы не могли с полной уверенностью поставить диагноз ЛЖ. У 7 пациентов макроскопическая картина могла соответствовать инфильтративной и у 1 — блюдцеобразной форме рака. После проведения уточняющего обследования в 3 (10,3%) случаях были обнаружены признаки ЛЖ с характерным утолщением подслизистого гиперэхогенного слоя. У 2 пациентов из исследованной группы была бугристо-инфильтративная форма лимфомы и у 1 — язвенная. У 3 (10,3%) пациентов определялись ультразвуковые признаки инфильтративной формы рака: гипоехогенное однородное образование, исходящее из слизистой оболочки, инфильтрирующее

Таблица 1. Результаты эндосонографической диагностики

Эндоскопический диагноз	При визуальном осмотре, число больных (n=29)		После эндосонографии, число больных (n=29)	
	абс.	%	абс.	%
ЛЖ	21 (ИПЗ*)	72,4	24 (ИПЗ)	82,8
Дифференциальный диагноз между ЛЖ и РЖ	8	27,6	2	6,9
РЖ	—	—	3	10,3

*ИПЗ — истинно положительное значение

подслизистый и мышечный слой так, что дифференцировка этих слоев была полностью нарушена. В 2 (6,9%) случаях при визуальной картине тотальной инфильтративной крупнобугристой опухоли с несколькими участками глубокого изъязвления при сканировании проявилась гипоехогенная неоднородная инфильтрация, прорастающая во все слои стенки желудка, с западением слизистой оболочки. Такая картина может быть как при неклассифицируемом раке, так и при смешанной форме лимфомы.

После морфологической верификации диагноза 29 пациентам этой группы был поставлен окончательный диагноз (табл. 2). Из 2 пациентов, диагноз которых после ЭУЗИ был спорным, у 1 оказалась смешанная форма диффузной В-крупноклеточной лимфомы, у другого — неклассифицируемый тип низкодифференцированной аденокарциномы. Таким образом, с помощью эндосонографического осмотра визуальный диагноз был подтвержден у 21 (72,4%) и уточнен у 6 (20,7%) пациентов. Различия полученных результатов были статистически достоверными ($p < 0,05$).

В целом при эндосонографии и визуальной эндоскопии истинно положительные значения были соответственно 24 и 21, ложноотрицательные значения — 1 и 4, истинно отрицательные значения — 3 и 4, ложноположительное значение (ЛПЗ) — 1. Из-за отсутствия ЛПЗ при гастроскопии специфичность последней не учитывалась.

Сравнительный анализ ценности визуального и эндосонографического методов в диагностике ЛЖ

Таблица 2. Морфологическая характеристика опухоли у пациентов с подозрением на ЛЖ

Морфологическая верификация диагноза	Число больных (n=29)	
	абс.	%
ЛЖ	25	86,2
Низкодифференцированная аденокарцинома	4	13,8

представлен в табл. 3. Ее данные демонстрируют более высокую диагностическую ценность эндосонографического исследования патологии желудка, подозрительной в отношении лимфомы, что диктует необходимость его широкого применения при дифференциально-диагностических затруднениях. Чувствительность ЭУЗИ выше, чем у визуального эндоскопического метода, на 12%, диагностическая точность — на 6,8%. При подозрении на лимфому целенаправленно избирали петлевой или ступенчатый метод забора морфологического материала с его одномоментным направлением, помимо гистологического, на ИГХ- и иммуноцитохимическое исследование.

Таблица 3. Диагностическая значимость визуального осмотра и эхоэндоскопии при ЛЖ

Диагностический критерий	Визуальная эндоскопия, %	Эндосонография, %
Чувствительность	84	96
Специфичность	—	75
Диагностическая точность	86,2	93

Подводя итог проведенного исследования, считаем, что всем пациентам, имеющим визуальную картину, подозрительную в отношении ЛЖ или затруднительную в дифференциально-диагностическом плане между раком и лимфомой, уже на этапе поликлинического обследования необходимо проводить комплексное эндоскопическое исследование с применением эндосонографии.

Л и т е р а т у р а

1. Давыдов М.И., Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Франк Г.А. Онкология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Лыткин М.В., Лыткина С.И. Лучевая диагно-

стика опухолей желудка. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. с. 7–17.
3. Чернеховская Н.Е. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки. В кн.: Н.Е. Чернеховская,

В.Г. Андреев, Д.П. Черепянцев, А.В. Поляев. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 200 с.
4. Van Dam J., Sivak M.V. eds. Gastrointestinal Endosonography. Philadelphia: SAUNDERS, 1999. 296 p.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИМИОТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ ПО ПРОГРАММАМ ALL-MB-2002 И COALL-ST.PETERSBURG-92

Э.Г. Бойченко¹, Ю.В. Румянцева², Н.И. Пономарева^{2,3}, М.С. Лившиц¹, И.А. Гарбузова¹, М.Б. Белогурова⁴,
Л.И. Шац⁴, Д.В. Литвинов^{2,3}, С.Н. Лагойко², К.Л. Кондраччик⁵, Н.Р. Тюкалова³, А.И. Карачунский²

¹Детская городская больница №1, Санкт-Петербург;

²ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздрава России, Москва; ³Российская детская клиническая больница, Москва;

⁴Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург;

⁵Морозовская детская городская клиническая больница №1, Москва

Контакты: Эльмира Госмановна Бойченко boychenko_elmira@dgk.spb.ru

Представлен сравнительный анализ эффективности двух концептуально различных программ химиотерапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) за период с 18.04.2002 по 01.01.2007 г. с целью определения оптимальной стратегии химиотерапии ОЛЛ у детей. Для максимально корректного анализа были объединены базы данных пациентов с первичным ОЛЛ отделений детской онкогематологии Москвы и Санкт-Петербурга с последующим проведением метаанализа. В исследование включено 292 первичных пациента из группы ALL MB-2002 и 126 пациентов из группы COALL-St.Petersburg-92 в возрасте от 4 мес до 18 лет. Также показан анализ динамики результатов лечения больных с ОЛЛ по протоколу COALL-St.Petersburg-92 за 2 периода: с 01.01.1999 по 18.04.2002 г. и с 18.04.2002 по 01.01.2007 г. Детальное сравнение эффективности 2 программ химиотерапии не обнаружило каких-либо статистически значимых различий в отношении таких показателей, как уровень достижения полной ремиссии, ранних смертей и общего количества рецидивов, а также числа детей, находящихся в полной продолжительной ремиссии. Бессобытийная выживаемость в обеих группах составила 78 ± 3 и $78\pm 4\%$ соответственно ($p=0,85$). Общая выживаемость достигла $80\pm 5\%$ для больных, лечившихся по протоколу ALL-MB-2002, и $83\pm 4\%$ для пациентов, включенных в основное исследование COALL-St.Petersburg-92 ($p=0,65$). Хотя сравнение протоколов ALL-MB-2002 и COALL-92 и показало, что эффективность обоих режимов химиотерапии в условиях, существующих в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга, одинакова, однако такие преимущества протокола ALL-MB-2002, как большая простота проведения и более низкая гематологическая токсичность, могут быть решающим фактором при выборе оптимального варианта лечения ОЛЛ у детей в России.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, программная химиотерапия

Comparative analysis of therapy results in children with acute lymphoblastic leukemia receiving ALL-MB-2002 and COALL-St.Petersburg-92 protocols

E.G. Boychenko¹, J.V. Rumyantseva², N.I. Ponomareva^{2,3}, M.S. Livschiz¹, I.A. Garbusova¹, M.B. Belogurova⁴,
L.I. Schaz⁴, D.V. Litvinov^{2,3}, S.N. Lagoiko², K.L. Kondratchik⁵, N.R. Tukalova³, A.I. Karachunsky²

¹Municipal Children Hospital №1, St.-Petersburg; ²Federal Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Moscow; ³Russian Children Clinical Hospital, Moscow;

⁴Municipal Clinical Hospital №31, St.-Petersburg; ⁵Morozov Children Clinical Hospital №1, Moscow

In present article comparative efficacy analysis of two conceptually various acute lymphoblastic leukemia (ALL) chemotherapy programs from 18.04.2002 till 01.01.2007 aimed at definition of optimum ALL chemotherapy strategy in children is presented.

To obtain an ultimate correct analysis patients data bases from Moscow and St.-Petersburg oncohematology departments have been united to the subsequent carrying out of meta-analysis. 292 primary patients are included in this analysis from ALL-MB-2002 group and 126 patients from COALL-St.Petersburg-92 group aged from 4 months to 18 years. Analysis of treatment results dynamics in ALL patients received COALL-St.Petersburg-92 protocol for 2 periods: from 01.01.1999 till 18.04.2002 and from 18.04.2002 till 01.01.2007 is also presented.

Detailed comparison of two chemotherapy programs efficacy has not found any statistically significant differences concerning such factors, as complete remission rate, early death rate and relapse rate, and as number of children who are in continuous complete remission.

Event-free survival (EFS) in both groups was 78 ± 3 and $78\pm 4\%$, respectively ($p=0.85$). The overall survival (OS) was $80\pm 5\%$ for patients treated according to ALL-MB-2002 protocol, and $83\pm 4\%$ for patients receiving COALL-St.Petersburg-92 protocol ($p=0.65$).

Though comparison of ALL-MB-2002 and COALL-St.Petersburg-92 protocols has shown, that efficacy of both chemotherapy regimens is identical, however such advantages of ALL-MB-2002 protocol as reduced toxicity and greater simplicity in implementation could be crucial for the choice of optimal chemotherapy strategy for childhood ALL in Russia.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, program chemotherapy

Введение

Прогресс в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей связан с оптимизацией химиотерапии путем разделения больных на группы риска и разработкой дифференцированных программ терапии для каждой из них в рамках мультицентровых исследований и кооперативных групп. Различные режимы химиотерапии, разработанные в 80–90-е годы прошлого века в ведущих западных клиниках, различаются между собой введением дополнительных препаратов в индукции ремиссии, дизайном и степенью интенсификации терапии в фазе консолидации, способами профилактики нейтролейкемии, введением дополнительных терапевтических элементов высокодозной химиотерапии для определенных подгрупп пациентов, а также вариантами стратификации на группы риска [1–13].

Для улучшения результатов лечения ОЛЛ у детей в России многие отечественные центры и отделения детской гематологии/онкологии пошли по пути внедрения проверенных на Западе интенсивных программ химиотерапии с хорошо известными конечными результатами, например протоколов по лечению лейкозов у детей немецко-австрийской группы BFM, которые стали в нашей стране стандартом *de facto* в лечении ОЛЛ у детей [1–3].

Опыт работы с модифицированным немецким протоколом ALL-BFM-90m показал, что эта программа, несмотря на существенное уменьшение количества рецидивов, часто сопровождается тяжелыми побочными явлениями, требующими высококачественной и дорогостоящей сопроводительной терапии. Токсические осложнения в ряде случаев приводили к смерти, а у многих больных — к длительным перерывам в программной химиотерапии. Это существенно снижало ее противолейкемическую эффективность. Поэтому в 1990 г. в отделении онкогематологии Российской детской клинической больницы (РДКБ) и расположенном на ее базе НИИ детской гематологии, онкологии и иммунологии в сотрудничестве с клиникой Свободного университета Западного Берлина (Университетская клиника Шарите) было решено пойти по другому пути, а именно создать такую же эффективную, но менее агрессивную и менее дорогостоящую программу лечения, получившую название «Москва—Берлин». Данный протокол был создан в результате критического анализа эффективности отдельных терапевтических элементов, используемых описанными выше исследовательскими группами, и предполагал отказ от применения элементов высокодозной химиотерапии [3, 9–13].

В Санкт-Петербурге благодаря сотрудничеству с Университетской клиникой г. Гамбурга в клиническую практику был внедрен протокол немецкой исследовательской группы COALL [4–6]. В его оригинальную версию были внесены изменения в виде

уменьшения разовых доз L-аспарагиназы (L-asp) и цитозара. Модифицированный протокол проводился с января 1993 по декабрь 1998 г. под названием PECO, а с января 1999 г. в качестве новой модифицированной версии немецкого протокола он стал называться COALL-St.Petersburg-92.

Таким образом, с 1991 г. в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга были использованы 3 режима химиотерапии ОЛЛ у детей, а именно: модифицированный немецкий протокол ALL-BFM-90, версии протокола Москва—Берлин (ALL-MB-91 и ALL-MB-2002), а также модифицированные версии немецкой программы химиотерапии COALL. Для выбора оптимального варианта лечения детей с ОЛЛ в России необходимо прямое сравнение эффективности этих протоколов и их отдельных терапевтических элементов при использовании единой базы данных. В 1992–2002 гг. такой сравнительный анализ протоколов ALL-BFM-90 и ALL-MB-91 был проведен в рамках рандомизированного проспективного исследования [14–17].

С целью определения оптимальной стратегии химиотерапии ОЛЛ были объединены базы данных пациентов с первичным ОЛЛ отделений детской онкогематологии Москвы и Санкт-Петербурга за период с 1993 по 2007 гг. с последующим проведением метаанализа. Сравнительный анализ 3 различных режимов химиотерапии ALL-BFM-90, ALL-MB-91 (Москва) и одной из версий COALL (PECO-Санкт-Петербург) в период с января 1993 по январь 1999 г. опубликован ранее [18].

В настоящей статье представлен сравнительный анализ эффективности 2 концептуально различных программ химиотерапии ОЛЛ у детей, а именно ALL-MB-2002 и модифицированной версии COALL-St.Petersburg-92 в период с апреля 2002 по январь 2007 г. Также приведен анализ динамики результатов лечения больных с ОЛЛ по протоколу COALL в этот период по сравнению с таковыми среди больных, получавших лечение по данному протоколу за более ранний период времени между 01.01.1999 и 18.04.2002 г.

Материалы и методы

Пациенты. В настоящей работе проанализированы результаты лечения первичных больных с ОЛЛ, поступивших в клиники Москвы и Санкт-Петербурга, а именно: в отделение онкогематологии и гематологическое амбулаторное отделение РДКБ, отделение детской гематологии МДГКБ г. Москвы, отделение химиотерапии лейкозов ДГБ №1 г. Санкт-Петербурга и отделение детской онкологии и гематологии ГБ №31 г. Санкт-Петербурга за период с 18.04.2002 по 01.01.2007 г., а также больных, поступивших в вышеперечисленные медучебные учреждения г. Санкт-Петербурга в период с 01.01.1999 по 18.04.2002 г. в качестве исторического контроля.

Критерии включения. Пациенты включались в анализ, если они соответствовали следующим критериям:

- возраст менее 18 лет на момент постановки диагноза;
- регистрация в перечисленных выше клиниках Москвы в период с 18.04.2002 по 01.01.2007 г., а в клиниках Санкт-Петербурга — с 01.01.1999 по 01.01.2007 г.;
- диагноз ОЛЛ, подтвержденный с помощью морфологического и цитохимического исследований и иммунофенотипирования клеток костного мозга;
- наличие информированного согласия родителей (опекунов) пациента на лечение.

Клинические группы, проанализированные в данной работе:

- в анализ сравнения результатов лечения ОЛЛ по протоколу ALL-MB-2002 с таковыми по протоколу COALL-St.Petersburg-92 включены все первичные больные, отвечающие указанным критериям, получавшие лечение в соответствии с данным протоколом на базе отделений РДКБ и МДГКБ и зарегистрированные в вышеуказанных клиниках за период с 18.04.2002 по 01.01.2007 г. Всего таких больных было 292;
- в анализ сравнения результатов лечения ОЛЛ по протоколу COALL-St.Petersburg-92 с таковыми по протоколу ALL-MB-2002 включены все первичные больные, получавшие лечение в соответствии с данным протоколом в ДГБ №1 и ГБ №31 г. Санкт-Петербурга и зарегистрированные за период с 18.04.2002 по 01.01.2007 г. Всего таких больных было 126. Лечение по протоколу COALL-St.Petersburg-92 в этот промежуток времени мы определили как основную фазу исследования;
- в группу исторического контроля для сравнительного анализа динамики эффективности терапии по протоколу COALL-St.Petersburg-92 были включены все первичные больные, получавшие лечение

в соответствии с данным протоколом на базе тех же отделений ДГБ №1 и ГБ №31 г. Санкт-Петербурга за период с 01.01.1999 по 18.04.2002 г. Всего таких больных было 98.

Режимы химиотерапии ОЛЛ у детей. Для стратификации на группы риска использовались комбинации различных факторов риска. Иммунофенотип, инициальное поражение центральной нервной системы (ЦНС), наличие ремиссии на 28/36-е сутки терапии и наличие цитогенетической аномалии в виде транслокации t(9;22) во всех протоколах были общими критериями, по другим критериям стратификация отличалась. В протоколе COALL-St.Petersburg-92 стратификация производилась на 2 группы — стандартного и высокого риска, а в протоколе ALL-MB-2002 на 3 группы — стандартного, промежуточного и высокого риска (табл. 1).

Все протоколы химиотерапии состояли из индукции ремиссии, интенсивной фазы лечения или так называемой консолидации ремиссии, поддерживающей терапии и локальной профилактики нейрорлейкемии. Детали индукции ремиссии и интенсивной фазы терапии, включавшей в себя одну или несколько консолидаций и/или реиндукций, представлены в табл. 2, в табл. 3 — описание поддерживающей терапии, а в табл. 4 — режимы профилактики нейрорлейкемии в зависимости от программы химиотерапии.

Исследование ALL-MB-2002 началось в апреле 2002 г. В нем по сравнению с ранней версией протокола ALL-MB-91, помимо изменения стратификации и определения группы высокого риска во время индукции, было решено протестировать эффективность и токсичность различных режимов стероидной терапии. Кроме того, в данном исследовании у части больных стандартной группы риска в фазе консолидации редуцированная разовая доза

Таблица 1. Стратификация на группы риска в зависимости от протокола

Параметр	Риск				
	стандартный/низкий		промежуточный	высокий	
	MB-2002	COALL	MB-2002	MB-2002	COALL
Инициальный лейкоцитоз	<50 000	<25 000	≥50 000	—	≥25 000
Иммунофенотип ОЛЛ	Не-Т-клеточный	Не-Т-клеточный	Т-клеточный	—	Т-клеточный и pre-pre-B
Возраст, годы	>1	< 10	< 1	—	≥ 10
Поражение ЦНС	Нет	Нет	Да	—	Да
Вовлечение средостения	Нет	Нет	Да	—	Да
t(4;11)	Нет	Нет	Нет	Да	Да
t(9;22)	Нет	Нет	Нет	Да	Да
Ремиссия на 28/36-й день	Да	Да	Да	Нет	Нет

Примечание. Для стратификации в группу стандартного риска должны соблюдаться все критерии, а для стратификации в группы промежуточного и высокого риска — хотя бы один. Знак прочерка (—) означает, что данный фактор не используется в протоколе как критерий для стратификации в данную группу риска.

Таблица 2. Индукция и интенсивная фаза химиотерапии в зависимости от протокола

Препарат	ALL-MB-2002				COALL-St.Petersburg-92			
	стандартный риск		промежуточный риск		низкий риск		высокий риск	
	доза/м ²	способ применения, нед	доза/м ²	способ применения, нед	доза/м ²	способ применения, нед	доза/м ²	способ применения, нед
	Индукция				Индукция			
Преднизолон (метилпреднизолон)	60 мг	Перорально ежедневно; 1–4	60 мг	Перорально ежедневно; 1–4			60 мг	Перорально ежедневно; за 1 нед до начала терапии индукции
Дексаметазон	6 мг	Перорально ежедневно; 1–4	6 мг	Перорально ежедневно; 1–4	6 мг	Перорально ежедневно; 1–4	6 мг	Перорально ежедневно; 1–4
Винкристин	1,5 мг	В/в еженедельно №5; 1–5	1,5 мг	В/в еженедельно №5; 1–5	1,5 мг	В/в еженедельно №4; 1–4	1,5 мг	В/в еженедельно №4; 1–4
Даунорубин	45 мг	В/в на 8-й день №1	45 мг	В/в на 8-й и 22-й дни №2	36 мг	В/в еженедельно №4; 1–4	36 мг	В/в еженедельно №4; 1–4
	Консолидация I				Интенсификация			
	Консолидация				Консолидация			
Меркаптопурин	50 мг	Перорально ежедневно; 7–12	50 мг	Перорально ежедневно; 7–12	100 мг	Перорально ежедневно; 5, 7, 12	100 мг	Перорально ежедневно; 7, 9, 11
Метотрексат	30 мг	В/м еженедельно №6; 7–12	30 мг	В/м еженедельно №6; 7–12				
HDMTX			2000 мг	В/в в течение 24 ч №3; 7, 9, 11	1000 мг	В/в в течение 24 ч №3; 5, 7, 12	1000 мг	В/в в течение 24 ч №4; 5, 7, 9, 11
L-аспарагиназа	10 000 ЕД	В/м еженедельно №6; 7–12	10 000 ЕД	В/м еженедельно №6; 7–12	25 000 ЕД	В/в №3; 5, 9, 12	25 000 ЕД	В/в №4; 5, 7, 13, 16
L-аспарагиназа	5000 ЕД	В/м еженедельно №6; 7–12						
Даунорубин			30 мг	В/в №3; 7, 9, 11				
Дексаметазон	6 мг	Перорально ежедневно; 13–14	6 мг	Перорально ежедневно; 13–14				
Винкристин	1,5 мг	В/в 1 раз в неделю №2; 14 и 15	1,5 мг	В/в 1 раз в неделю №2; 14 и 15				
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
HDArg-C					8000 мг	В/в №1; 9	8000 мг	В/в №2; 13, 16
	Консолидация II				Пресимптоматическая терапия ЦНС			
Меркаптопурин	50 мг	Перорально ежедневно; 15–20	50 мг	Перорально ежедневно; 15–20	50 мг	Перорально ежедневно; 14–17	50 мг	Перорально ежедневно; 19–22
Метотрексат	30 мг	В/м еженедельно №6; 15–20	30 мг	В/м еженедельно №6; 15–20	Возр.	Э/л еженедельно; №4	Возр.	Э/л еженедельно; №4
L-аспарагиназа	10 000 ЕД	В/м еженедельно №6; 15–20	10 000 ЕД	В/м еженедельно №6; 15–20				
L-аспарагиназа	5000 ЕД	В/м еженедельно №6; 15–20						
Даунорубин			30 мг	В/в №2; 16 и 18				
Дексаметазон	6 мг	Перорально ежедневно; 21–22	6 мг	Перорально ежедневно; 21–22				
Винкристин	1,5 мг	В/в 1 раз в неделю №2; 21 и 22	1,5 мг	В/в 1 раз в неделю №2; 21 и 22				

Продолжение табл. 2

	Консолидация III				Реиндукция			
Меркаптопурин	50 мг	Перорально ежедневно; 23–28	50 мг	Перорально ежедневно; 23–28	100 мг	Перорально ежедневно; 20	100 мг	Перорально ежедневно; 28, 30
Метотрексат	30 мг	В/м еженедельно №6; 23–28	30 мг	В/м еженедельно №6; 23–28				
L-аспарагиназа	10 000 ЕД	В/м еженедельно; 23–28	10 000 ЕД	В/м еженедельно; 23–28	25 000 ЕД	В/в №1; 19	25 000 ЕД	В/в №2; 24, 27
L-аспарагиназа	5000 УД	В/м еженедельно №6; 23–28						
Доксорубин					30 мг	В/в №2; 18, 19	30 мг	В/в №4; 23, 24, 26, 27
Дексаметазон	6 мг	Перорально ежедневно; 29–30	6 мг	Перорально ежедневно; 29–30	10 мг	Перорально ежедневно; 18	10 мг	Перорально ежедневно; 23, 26
Винкристин	1,5 мг	В/в 1 раз в неделю №2; 29–30	1,5 мг	В/в 1 раз в неделю №2; 29–30	1,5 мг	В/в №2; 18, 19	1,5 мг	В/в №4; 23, 24, 26, 27
Цитарабин					90 мг	В/в 1 блок по 4 дня; 20	90 мг	В/в 2 блока по 4 дня; 28, 30
Циклофосфамид					900 мг	В/в №1; 20	900 мг	В/в №2; 28, 30

Примечание. В исследовании ALL-MB-2002 пациенты групп стандартного и промежуточного риска на этапе индукции были рандомизированы на лечившихся дексаметазоном и метилпреднизолоном; группы промежуточного риска в период консолидации I были рандомизированы на применение высоких и низких доз метотрексата; стандартной группы риска в период консолидации были рандомизированы на *E.coli* L-aspr в дозе 5000 или 10 000 ЕД/м².

Э/л — электрофорез лекарственный; здесь и в табл. 3: в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно.

Таблица 3. Поддерживающая терапия в зависимости от протокола

Препарат	ALL-MB-2002		COALL-St.Petersburg-92	
	доза/м ² , мг	способ применения, нед	доза/м ² , мг	способ применения, нед
Меркаптопурин	50	Перорально ежедневно	50	Перорально ежедневно
Метотрексат	30	В/м еженедельно	20	Перорально еженедельно
Дексаметазон	6	Перорально 14 дней каждые 6 нед		
Винкристин	1,5	В/в каждые 6 нед №2		

Таблица 4. Профилактика нейтролейкемии в зависимости от протокола

Этап лечения	ALL-MB-2002		COALL-St.Petersburg-92	
	n	режим введения	n	режим введения
Индукция	6	Еженедельно, trip. i.th.	1	День 1-й, mtx i.th.
Интенсивная фаза	3 (8)	1 раз в 6 нед, trip. i.th. + 3 пункции в 1 консолидации и 2 пункции на краниальном облучении у всех больных группы промежуточного риска	11	mtx i.th., недели Группа низкого риска: 5, 7, 9, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22 Группа высокого риска: 5, 7, 9, 11, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 28
Поддерживающая терапия	4	1 раз в 6 нед, trip. i.th.	6	По 2 i.th. введения mtx с промежутком 2 нед через 3, 6, 9 мес от начала ПТ
Всего	13 (18)		18	
Профилактическое краниальное облучение				
		18 Гр (25%*)	12 Гр (25%*)	

Примечание. i.th. — интратекально; trip i. th. — тройная интратекальная терапия (метотрексат, цитозар, преднизолон); mtx — метотрексат; ПТ — поддерживающая терапия; *процент больных.

L-asparaginase 5000 ЕД/м² сравнивалась со стандартной дозой 10 000 ЕД/м². С целью снижения частоты рецидивов с вовлечением ЦНС у части больных промежуточной группы риска во время I консолидации стандартное лечение низкими дозами метотрексата 30 мг/м², внутримышечно (в/м), еженедельно, сравнивалось с 3 введениями высоких доз метотрексата (2 г/м² за 24 ч).

Применение новой модифицированной версии протокола COALL под названием «COALL-St.Petersburg-92» началось с 01.01.1999 г. Его принципиальным изменением по сравнению с оригинальным протоколом стало уменьшение дозы L-asparaginase с 45 000 до 25 000 ЕД/м² и разовой дозы цитозара с 3 до 2 г/м².

Диагностика и определение событий. Диагноз ОЛЛ устанавливали на основании международных критериев с оценкой клинических данных, анализов периферической крови, результатов исследования костного мозга при наличии $\geq 25\%$ лимфобластов. Для верификации варианта лейкемии использовали морфологическое, цитохимическое, иммунологическое, цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследование мононуклеаров костного мозга. В ходе иммунофенотипирования устанавливали линейную принадлежность лейкоэмических бластов и соответственно диагностировали ОЛЛ, возникающий из В-клеток-предшественников, или Т-клеточные варианты ОЛЛ. Острый недифференцированный лейкоз (ОНЛ) диагностировали, когда в лейкоэмических клетках отсутствовали все маркеры, характерные для pro-B, common, pre-B и Т-клеточных вариантов ОЛЛ, а также все миеломаркеры. Пациенты с ОНЛ и зрелой В-клеточной лейкемией в исследование не включались.

Поражение ЦНС диагностировали при цитозе > 10 ядросодержащих клеток в 1 мкл цереброспинальной жидкости и наличии при этом лейкоэмических бластных клеток либо при выявлении лейкоэмической инфильтрации головного мозга или поражения одной из пар черепно-мозговых нервов.

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

Ранняя смерть или смерть в индукции определялась как летальный исход в первые 60 дней индукционной терапии, до начала консолидации.

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

Рефрактерными к терапии считались пациенты, не достигшие ремиссии после 3 постиндукционных блоков интенсивной химиотерапии для высокого риска по программе ALL-MB-2002. В исследовании COALL-St.Petersburg-92 к этой категории относи-

ли пациентов, не достигших ремиссии на 56-й день постиндукционной терапии для группы высокого риска.

Изолированный костномозговой рецидив регистрировали в случае выявления $> 25\%$ бластных клеток в костном мозге после ранее достигнутой ремиссии без признаков экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрацией комбинированный костномозговой рецидив диагностировали при наличии $> 5\%$ лимфобластов в костном мозге. Изолированный экстрамедуллярный рецидив констатировали при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкемии и отсутствии лейкоэмической инфильтрации ($< 5\%$ лимфобластов) в костном мозге. Нейрорецидив регистрировали при содержании по крайней мере 5 лейкоцитов в 1 мкл ликвора и достоверном наличии лимфобластов. Тестикулярный рецидив устанавливали клинически и подтверждали биопсией пораженного и контралатерального яичка.

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

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

Статистический анализ. Результаты терапии ОЛЛ оценивались по уровню достижения полной ремиссии (ПР), количеству рецидивов, летальных исходов в ПР и числу детей, находящихся в полной продолжительной ремиссии (ППР), а также по кривым бессобытийной (БСВ) и общей выживаемости (ОВ), построенным по методу Каплана—Майера. Сравнительный анализ кривых выживаемости проводился с использованием непараметрического Log-rank-критерия. При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовался критерий Фишера или критерий χ^2 . Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Access, Paradox, GraphPad Prism 3.0, STATISTICA 6.0. Оценивался уровень достоверности p , различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

На основании принятых критериев стратификации в исследовании ALL-MB-2002 183 (63%) пациента были отнесены к группе стандартного риска, 94 (32%) больных — к группе промежуточного риска и 15 (5%) пациентов — к группе высокого риска (табл. 5). В исследовании COALL-St.Petersburg-92 57 (45%) пациентов были отнесены к группе низкого риска и 69 (55%) пациентов — к группе высокого риска. При этом в группе исторического контроля исследования COALL-St.Petersburg-92 за период с 01.01.1999 по 18.04.2002 г. было зарегистрировано 53 (54%) больных группы низкого риска и 45 (46%)

пациентов группы высокого риска. Однако эти различия в стратификации на группы риска внутри исследования COALL-St.Petersburg-92 между основным исследованием и группой исторического контроля оказались недостоверными ($p=0,23$).

Сравнительный анализ инициальных клинико-лабораторных характеристик больных в основном

исследовании COALL-St.Petersburg-92 и исследовании ALL-MB-2002 представлен в табл. 5. Достоверных различий по полу, инициальному лейкоцитозу, иммунофенотипу и инициальному поражению ЦНС обнаружено не было.

Однако при анализе по возрасту выявлено достоверное преобладание детей возрастной категории

Таблица 5. Инициальные характеристики пациентов и исходы терапии

Показатель	Число больных			БСВ, %			ОВ, %		
	MB-2002	COALL	$p_{\text{Финшер}}$	MB-2002	COALL	$p_{\text{Log-rank}}$	MB-2002	COALL	$p_{\text{Log-rank}}$
Всего ...	292	126		0,78±0,03	0,78±0,04	0,8476	0,80±0,05	0,83±0,04	0,6507
Группы риска:									
низкий	183	57	—	0,79±0,03	0,89±0,04	—	0,79±0,07	0,91±0,05	—
средний	94	—	—	0,77±0,05	—	—	0,85±0,04	—	—
высокий	15	69	—	0,67±0,12	0,68±0,06	—	0,73±0,11	0,77±0,06	—
Пол:									
мальчики	167	78		0,79±0,03	0,80±0,05	0,9812	0,89±0,03	0,83±0,06	0,4143
девочки	125	48	0,3883	0,76±0,04	0,76±0,07	0,7298	0,73±0,08	0,85±0,05	0,9248
Возраст, годы:									
< 1 года	12	3	0,5682	—	—	—	—	—	—
≥1 года и <10 лет	221	83	0,0424	0,82±0,03	0,85±0,04	0,4899	0,81±0,07	0,86±0,05	0,9613
≥ 10 лет	59	40	0,0124	0,65±0,07	0,63±0,08	0,5365	0,76±0,06	0,79±0,07	0,7558
Инициальный лейкоцитоз, тыс./мкл:									
< 10	130	50	0,3900	0,83±0,04	0,88±0,05	0,6147	0,80±0,10	0,94±0,03	0,4556
≥ 10 и < 50	93	53	0,0571	0,74±0,05	0,72±0,06	0,4202	0,78±0,05	0,72±0,08	0,3846
≥ 50 и < 100	36	16	1,0000	0,80±0,07	0,70±0,16	0,9178	0,94±0,04	0,80±0,13	0,3819
≥ 100	33	7	0,0718	0,68±0,09	0,64±0,21	0,9701	0,78±0,08	0,86±0,13	0,8832
Размер селезенки, см:									
< 4	190	97		0,83±0,03	0,78±0,04	0,2445	0,88±0,03	0,82±0,05	0,2326
≥ 4	102	29	0,0161	0,68±0,05	0,77±0,09	0,4311	0,66±0,13	0,86±0,07	0,6895
Иммунофенотип ОЛЛ:									
неизвестен	8	—	—	—	—	—	—	—	—
не-Т-клеточный	252	105		0,78±0,03	0,81±0,04	0,7006	0,84±0,03	0,86±0,04	0,6333
Т-клеточный	32	18	0,4109	0,81±0,07	0,63±0,13	0,1945	0,91±0,05	0,72±0,11	0,0680
Поражение ЦНС:									
нет	285	121		0,78±0,03	0,79±0,04	0,9209	0,81±0,05	0,84±0,04	0,8198
есть	7	5	0,3583	0,54±0,20	0,60±0,22	0,8124	0,71±0,17	0,60±0,22	0,4773
Ответ на 15-й день:									
неизвестен	4	1		—	—	—	—	—	—
<10% бластных клеток в костном мозге	237	112		0,81±0,03	0,80±0,04	0,8254	0,86±0,03	0,84±0,04	0,5982
≥10% бластных клеток в костном мозге	51	13	0,0750	0,67±0,07	0,68±0,13	0,7107	0,67±0,13	0,83±0,11	0,9237

от 1 до 10 лет в группе ALL-MB-2002 по сравнению с COALL-St.Petersburg-92 (76 и 66% соответственно; $p=0,04$) и преобладание детей возрастной категории старше 10 лет в группе COALL-St.Petersburg-92 (31,6 и 20% соответственно; $p=0,01$).

В группе ALL-MB-2002 достоверно чаще встречалась инициальная спленомегалия (> 4 см от края реберной дуги при пальпаторном исследовании) — у 35% пациентов группы по сравнению с 23% в группе больных из основного исследования Санкт-Петербурга ($p=0,02$). Кроме того, больных с поздним ответом на инициальную терапию оказалось существенно больше в группе ALL-MB-2002, чем таковых в основном исследовании COALL-St.Petersburg-92 ($\geq 10\%$ бластных клеток в костном мозге на 15-й день индукции ремиссии выявлено у 17,6% пациентов в группе ALL-MB-2002 и всего у 10,2% пациентов, получавших терапию по программе COALL-St.Petersburg-92; $p=0,075$).

В табл. 6 и на рис. 1 представлены результаты лечения, показатели БСВ и ОВ в основном исследовании COALL-St.Petersburg-92 в сравнении с исследованием ALL-MB-2002.

На момент проведения анализа в ППР находятся 222 (76%) пациента, получивших лечение по протоколу ALL-MB-2002, и 97 (77%) больных, лечившихся по программе COALL-St.Petersburg-92

($p=0,90$). Абсолютно идентичной в обеих группах оказалась БСВ — $78\pm 3\%$ и $78\pm 4\%$ соответственно ($p=0,85$) (рис. 1а). Между 2 группами не было обнаружено также никаких различий в ОВ, которая составила для больных, лечившихся по протоколу ALL-MB-2002, $80\pm 5\%$, а для пациентов из основного исследования COALL-St.Petersburg-92 — $83\pm 4\%$, $p=0,65$ (рис. 1б). Из табл. 6 видно, что летальность в индукции, рефрактерность к терапии, уровень достижения ремиссии и общий показатель рецидивов были абсолютно одинаковыми в обеих группах. В то же время в основном исследовании COALL-St.Petersburg-92 было зарегистрировано в 3 раза больше смертей в ремиссии по сравнению с таковыми в исследовании ALL-MB-2002 (6,3 и 2,1% соответственно; $p=0,036$), а в исследовании ALL-MB-2002 оказалось значительно больше изолированных ЦНС-рецидивов, чем среди больных из основной группы COALL-St.Petersburg-92 (4,8 и 0,8% соответственно; $p=0,046$).

Причинами летальных исходов на этапе индукции явились геморрагические осложнения, синдром лизиса опухоли, энцефалопатии вследствие лейкостаза при гиперлейкоцитозе, инфекционные осложнения. Основной причиной смерти в ПР в подавляющем большинстве стали тяжелые инфекционные осложнения.

Таблица 6. Результаты лечения пациентов на разных протоколах

Показатель	MB-2002		COALL		p
	абс.	%	абс.	%	
Всего пациентов ...	292	—	126	—	
Смерть в индукции	4	1,4	1	0,8	1,0000
Рефрактерны к терапии	1	0,3	0	0	1,0000
Полная ремиссия	287	98,3	125	99,2	0,6730
Смерть в ремиссии	6	2,1	8	6,3	0,0360
Рецидив:					
всего	47	16,1	15	11,9	0,2970
костный мозг	20	6,8	11	8,7	0,5430
ЦНС	14	4,8	1	0,8	0,0463
яички	1	0,3	0	0	1,0000
другие	1	0,3	0	0	1,0000
костный мозг и ЦНС	7	2,4	2	1,6	0,7297
костный мозг и яички	3	1,0	0	0	1,0000
костный мозг и др.	1	0,3	1	0,8	0,5125
Вторичная опухоль	0	0	1	0,8	0,3014
Потеряны из-под наблюдения (LFU)	12	4,1	4	3,2	0,7857
Полная продолжительная ремиссия	222	76,0	97	77,0	0,9005

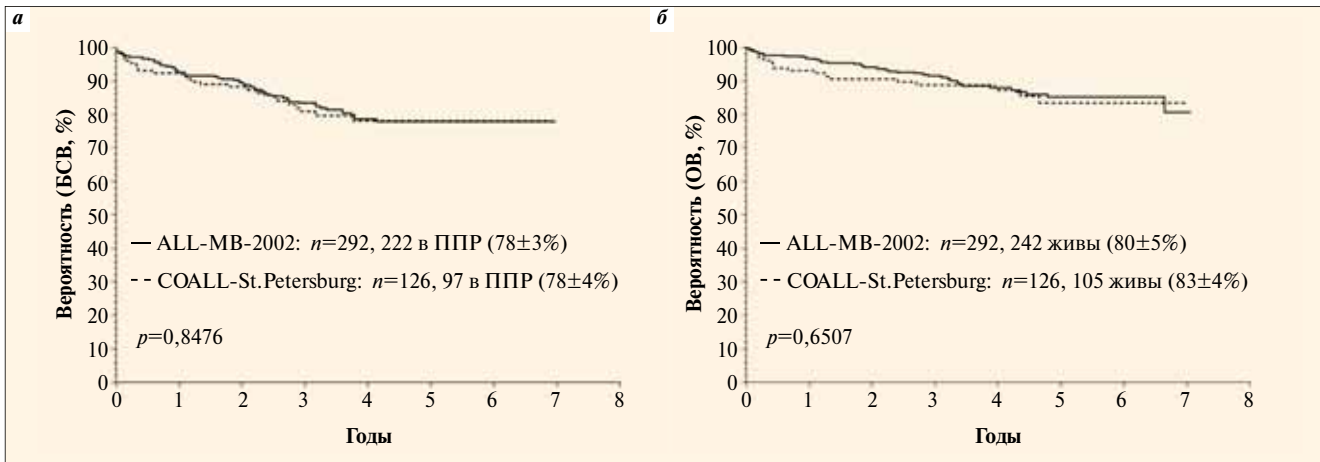


Рис. 1. Выживаемость больных в зависимости от протокола: а — БСВ; б — ОВ

Анализ структуры рецидивов в зависимости от группы риска и времени возникновения показал, что они развились у 14,8% пациентов группы стандартного риска (27/183), 19% пациентов группы промежуточного риска (18/94) и 13,3% (2/15) пациентов группы высокого риска, получивших лечение в соответствии с протоколом ALL-MB-2002. В основном исследовании COALL-St.Petersburg-92 рецидивы развились у 5,3% (3/57) пациентов группы низкого риска и у 17,4% (12/69) больных группы высокого риска. Из общего количества рецидивов их 3-я часть (5/15) в основном исследовании COALL-St.Petersburg-92 оказалась очень ранними, 26,7% (4/15) — ранними и 40,0% (6/15) — поздними. В исследовании ALL-MB-2002 доля очень ранних рецидивов от их общего количества составила 34,0% (16/47), ранних — 29,8% (14/47) и поздних — 36,2% (17/47). Распределение рецидивов в зависимости от времени возникновения в обеих группах оказалось абсолютно идентичным (p для всех пар значений=1,00).

Достоверных различий БСВ и ОВ между обеими группами в зависимости от различных клинических характеристик и ответа на лечение обнаружено не было. Лишь ОВ среди больных с Т-клеточными вариантами ОЛЛ в основном исследовании COALL-St.Petersburg-92 оказалась существенно ниже, чем таковая среди пациентов с Т-ОЛЛ, лечившихся по протоколу ALL-MB-2002, и составила соответственно $91\pm 5\%$ и $72\pm 11\%$ ($p=0,068$).

Динамика эффективности лечения по протоколу COALL-St.Petersburg-92 представлена на рис. 2. Видно, что лечение детей с ОЛЛ в Санкт-Петербурге в основном исследовании в период с 18.04.2002 по 01.01.2007 г. оказалось значительно эффективнее, чем химиотерапия по этому же протоколу в группе исторического контроля в период с 01.01.1999 по 18.04.2002 г. Никаких различий в уровне индукционной летальности, смертности в ремиссии обнаружено не было. Ни в основной группе, ни в груп-

пе исторического контроля не зарегистрированы случаи рефрактерности к индукционной терапии, и уровень достижения ремиссии оказался одинаковым. Однако в основном исследовании COALL-St.Petersburg-92 зарегистрировано почти в 3 раза меньше рецидивов, чем в группе исторического контроля (11,9 и 29,6% соответственно; $p=0,001$). Эти различия были связаны с существенно большим количеством изолированных костномозговых и комбинированных рецидивов. При этом по частоте изолированных нейрорецидивов достоверных различий между группами не обнаружено, и она составила 2% в группе исторического контроля и 0,8% в основном исследовании ($p=0,58$).

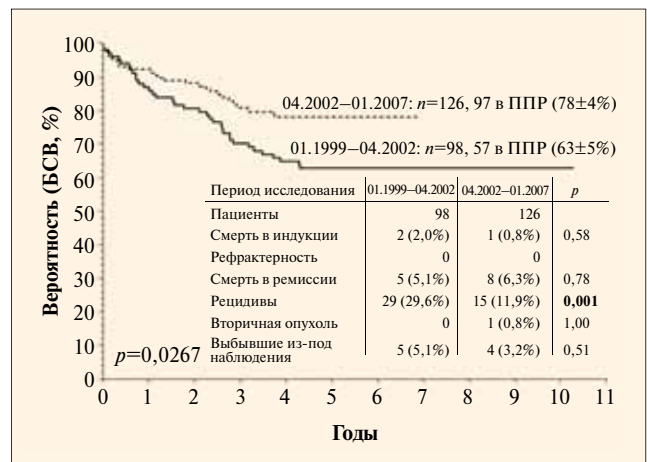


Рис. 2. Результаты лечения по протоколу COALL в г. Санкт-Петербурге в зависимости от периода исследования (события и БСВ)

Заключение

С целью выяснения вопроса об оптимальной стратегии химиотерапии ОЛЛ у детей в России были проанализированы результаты лечения по 2 различным режимам химиотерапии: ALL-MB-2002 и COALL-St.Petersburg-92.

Детальное сравнение эффективности этих программ химиотерапии не обнаружило каких-либо ста-

статистически значимых различий в отношении таких показателей, как уровень достижения ПР, ранних смертей и общего количества рецидивов, а также числа детей, находящихся в ППР. Проведенный анализ неполных наблюдений по Каплану—Майеру показал, что кривые БСВ и ОВ — полностью идентичны.

Стратификация на группы риска существенно различалась между обеими популяциями больных, поэтому прямое сравнение пациентов различных групп риска из Москвы и Санкт-Петербурга оказалось невозможным. Однако необходимо отметить, что распределение рецидивов между разными группами риска сильно различалось. Если для больных из Москвы, лечившихся по протоколу ALL-MB-2002, было характерным равномерное распределение рецидивов между группами риска и показатель составлял 15–19%, то в группе так называемого низкого риска у больных из Санкт-Петербурга он оказался значительно ниже — около 5%. По всей видимости, пороговые критерии, определяющие низкий риск в исследовании COALL-St.Petersburg-92, являются более точными, чем таковые в исследовании ALL-MB-2002. При этом объединение в одну и ту же группу высокого риска больных с критериями большой массы опухоли, менее благоприятными иммунологическими вариантами, с одной стороны, и с плохим ответом на терапию и молекулярными маркерами рефрактерности к терапии [t(9;22) и t(4;11)] — с другой, принятые в протоколах серии COALL, кажется нам нецелесообразным. Основной идеей определения высокого риска является не только выявление подгруппы пациентов, нуждающихся в более интенсивной высокодозной химиотерапии, но прежде всего наличие показаний для трансплантации костного мозга и, соответственно, проведение целого ряда организационных мероприятий уже с самого начала индукционной терапии.

Хотя многие клинические характеристики больных из Москвы и Санкт-Петербурга оказались сходными, были зарегистрированы и существенные различия в распределении пациентов по таким параметрам, как инициальный лейкоцитоз, инициальные размеры селезенки и ответ на терапию. Однако детальный анализ исходов лечения в зависимости от различных инициальных клинических параметров не обнаружил каких-либо различий между группами. Обращает на себя внимание более низкая выживаемость среди больных с Т-клеточными вариантами лейкемии, лечившихся по протоколу COALL-St.Petersburg-92, по сравнению с таковой у больных, получавших программу ALL-MB-2002. Это довольно неожиданный результат, поскольку как раз именно в режим химиотерапии, применявшийся в Санкт-Петербурге, включены такие элементы терапии, как высокие дозы цитозара и этопозид (наиболее активные в лечении Т-клеточных форм).

Несмотря на некоторые различия в индукционной терапии, уровни достижения ремиссии, индукционной летальности по обеим программам оказались одинаковыми. Низкий и идентичный уровень ранней смертности (1,4% для группы ALL-MB-2002 и 0,8% для группы COALL-St.Petersburg-92; $p=1,00$) скорее говорит о том, что в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга соблюдаются одинаковые и соответствующие международным требованиям стандарты сопроводительной терапии и ухода за больными, находящимися в состоянии аплазии.

Существенные различия в дизайне обоих режимов химиотерапии наблюдаются именно в фазе консолидации. Если в протоколах серии Москва—Берлин консолидация представляет собой монотонно длительную терапию L-asr в комбинации с реиндукционными пульсами винкристина и дексаметазона (усиливаемыми у больных промежуточной группы риска дополнительными введениями даунорубицина, а для части этих больных в рамках рандомизированного исследования и высокими дозами метотрексата), то консолидация в протоколах серии COALL представляет собой комбинацию очень мощных, но коротких элементов высокодозной химиотерапии. Анализ уровня рецидивов и кривых БСВ показывает, что, несмотря на такие различия в дизайне консолидирующего лечения, противоопухолевый эффект обоих режимов химиотерапии оказался примерно одинаковым, при этом уровень изолированных ЦНС-рецидивов у больных группы COALL-St.Petersburg-92 оказался значительно ниже, чем таковой среди пациентов группы ALL-MB-2002. В то же время летальность в ремиссии оказалась значительно ниже у больных из Москвы, чем таковая среди больных из Санкт-Петербурга. Как мы уже упоминали ранее, это невозможно объяснить различиями в сопроводительной терапии. Данный эффект говорит скорее о значительной токсичности консолидирующей фазы терапии по протоколу COALL-St.Petersburg-92. Это обстоятельство может крайне затруднить его использование в других российских клиниках, поскольку такая прерывистость фазы консолидации для сохранения высокого противолейкемического эффекта требует жесткого соблюдения режима лечения и, соответственно, предъявляет высокие требования к организации сопроводительной терапии и инфраструктуре лечебного процесса.

Для проверки этого положения мы решили сравнить эффективность основной фазы исследования COALL-St.Petersburg-92, проводимой в период с 18.04.2002 по 01.01.2007 г., с группой исторического контроля, в которую вошли больные, получавшие данную программу в период с 01.01.1999 по 18.04.2002 г. Никаких изменений в дизайне протокола сделано не было, однако результаты лечения в группе исторического контроля оказались значительно хуже, чем таковые в основном исследовании.

Показатели летальности в состоянии ремиссии между группами не различались, но количество рецидивов было значительно больше именно в этой группе, что, скорее всего, связано с отклонениями от временного режима проведения терапии (тайминга). М.С. Лившиц и соавт. [19–21] было показано, что индуцированные интенсивной химиотерапией периоды лейко-нейтропении вызывали удлинение промежутков между блоками интенсивной химиотерапии.

Хотя сравнение протоколов ALL-MB-2002 и COALL-St.Petersburg-92 показало, что эффективность обоих режимов химиотерапии в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга одинакова, такие преимущества протокола ALL-MB-2002, как большая простота выполнения и более низкая гематологическая токсичность, могут стать решающим фактором при выборе оптимального лечения ОЛЛ у детей в российских клиниках.

Л и т е р а т у р а

- Riehm H., Gadner H., Henze G. et al. Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies. *Hematol Blood Transfus* 1990;33:439–50.
- Schrapppe 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: 2205–22.
- Reiter A., Schrapppe M., Ludwig W. et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM-86. *Blood* 1994;84:3122–33.
- Janka-Schaub G.E., Winkler K., Gobel U. et al. Rapidly rotating combination chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: preliminary results of a randomized comparison with conventional treatment. *Leukemia* 1988;2:73–8.
- Harms D.O., Janka-Schaub G.E. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. *Leukemia* 2000;14(12):2234–9.
- Janka-Schaub G., 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;155:640–8.
- Rivera G., Raimondi S., Hancock M. et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *The Lancet* 1991;337(8733):61–6.
- Tubergen D.G., Gilchrist G.S., O'Brien R.T. et al. Improved outcome with delayed intensification in children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Children's Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol* 1993;11:527.
- Veerman A.J.P., Hahlen K., Kamps W.A. et al. Dutch Childhood Leukemia Study Group: Early Results of Study ALL VI (1984–1988). *Hematol Blood Transfus* 1990;33:473–7.
- Veerman A.J.P., Hahlen K., Kamps W.A. et al. High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of protocol ALL-VI from the Dutch Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 1996;14:911–8.
- Clavell L.A., Gelber R.D., Cohen H.J. et al. Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1986;315:657–63.
- Barr R.D., DeVeber L.L., Pai K.M., et al. Management of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia by the Dana-Farber Cancer Institute Protocols. *Am J Pediatr Hem Onc* 1992;14:136–9.
- Schorin M.A., Blattner S., Gelber R. et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01. *J Clin Oncol* 1994;12:740–7.
- Karachunskiy A., Herold R., Von Stackelberg A. et al. Results of the first randomized multicenter trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia* 2008;22(6):1144–53.
- Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., Мякова Н.В. и др. Результаты мульти-центрового исследования по лечению острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL MB-91/ALL BFM-90: анализ эффективности и токсичности. *Тер арх* 2007;79(7):19–26.
- Von Stackelberg A., Karatchunsky A., Miakova N. et al. Toxicity, supportive care and costs of two chemotherapy protocols for treatment of childhood ALL in Russia: BFM-90m and MB-91. *Eur J Cancer* 1999;35:1349–55.
- Карачунский А.И. Стратегия терапии острого лимфобластного лейкоза у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999.
- Бойченко Э.Г., Петрова Э.М., Ивановская М.Б. и др. Сравнительный анализ режимов химиотерапии острого лимфобластного лейкоза BFM-90, MB-91 и PECO-92 в Москве и Санкт-Петербурге. *Онкогематология* 2009;4:12–22.
- Лившиц М.С., Бойченко Э.Г. Осложненные нейтропении на этапе консолидации протокола терапии детского острого лимфобластного лейкоза PECO-92. *Вестн Рос воен-мед акад. наук.*, 1999. прил. 1(13):198–9.
- Лившиц М.С., Бойченко Э.Г. Влияние постцитостатической лейко-нейтропении на долговременные результаты лечения детского ОЛЛ (протокол PECO-92). Тезисы юбилейной конференции СПбГПМА. СПб., 2005;15–6.
- Лившиц М.С., Бойченко Э.Г. Влияние постцитостатических лейко-нейтропений и обусловленных ими инфекционных осложнений на результаты лечения детского острого лимфобластного лейкоза (протокол PECO-92). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005.

КОРРЕКЦИЯ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

А.С. Рошик¹, О.И. Колесникова¹, А.В. Федоров¹, Н.И. Волоскова²

¹Алтайский государственный медицинский университет; ²Алтайская краевая клиническая детская больница, Барнаул

Контакты: Анастасия Сергеевна Рошик roanse@bk.ru

В последние годы недостаточное внимание уделяется одному из частых и тяжелых синдромов, сопутствующих острому лимфобластному лейкозу (ОЛЛ) у детей — геморрагическому. Коррекция гемостаза при ОЛЛ в детском возрасте мало дифференцирована вследствие отсутствия своевременной диагностики патологии системы гемостаза. В наших исследованиях установлена гетерогенность нарушений в системе гемостаза у детей с ОЛЛ на фоне программной полихимиотерапии ALL-BFM-90, что позволяет корректировать эти нарушения с целью профилактики и лечения геморрагических и тромботических осложнений.

Ключевые слова: дети, гемостаз, острый лимфобластный лейкоз

Hemostasis defects correction in children with acute lymphoblastic leukemia

A.S. Roshik¹, O.I. Kolesnikova¹, A.V. Fedorov¹, N.I. Voloskova²

¹Altai State Medical University; ²Altai Regional Clinical Children's Hospital, Barnaul

Last years an insufficient attention is given to one of the frequent and serious syndromes accompanying children acute lymphoblastic leukemia (ALL) — hemorrhagic syndrome. Hemostasis correction in children with ALL is poorly differentiated owing to absence of timely hemostasis defects diagnostics. In our study heterogeneity of hemostasis defects in children with ALL received polychemotherapy according to ALL-BFM-90 protocol has been established which allows pathogenetic correction of these defects for the prophylactics and treatment of hemorrhagic and thrombotic complications.

Key words: children, hemostasis, acute lymphoblastic leukemia

Введение

Патогенез геморрагического синдрома (ГС) при гемобластозах у детей сложен, поскольку обусловлен основным опухолевым процессом, влиянием полихимиотерапии (ПХТ) и осложнениями [1, 2]. Этот синдром нередко препятствует проведению ПХТ в полном объеме и негативно влияет на результаты лечения больных. Профилактика и лечение ГС при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей предполагает дифференцированную коррекцию нарушений системы гемостаза, диагностика которых необходима до начала лечения и в процессе химиотерапии. В большинстве случаев лечение ГС при ОЛЛ у детей заключается в предупреждении фатальных осложнений путем трансфузий компонентов крови без предшествующей диагностики системы гемостаза. Вместе с тем нами установлено, что у больных ОЛЛ на программной ПХТ ALL-BFM-90, а именно при использовании таких препаратов, как L-аспарагиназа, антрациклиновые антибиотики, высоких доз метотрексата развиваются нарушения в системе гемостаза в виде ятрогенной (лекарственной) тромбофилии, обусловленной преимущественным дефицитом физиологических антикоагулянтов (антитромбина III — АТ III, протеинов С и S) и при наличии ин-

фекционных осложнений — синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). Использование длительной антибактериальной терапии, нарушение всасывания в кишечнике, неполноценное питание приводят к дефициту витамина К и развитию нарушений в системе факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X) и протеинов С и S, которые сопровождаются ГС смешанного характера [3–7].

С учетом выявленных особенностей системы гемостаза выработаны патогенетически обоснованные эффективные способы коррекции данных нарушений при ОЛЛ у детей. В связи с этим нами изучено влияние терапии свежезамороженной плазмой (СЗП) и препаратом витамина К (викасол) на состояние системы гемостаза у больных ОЛЛ на фоне проведения ПХТ.

Материалы и методы

Под наблюдением находился 71 пациент с ОЛЛ в возрасте от 7 мес до 14 лет, медиана возраста 4 года (табл. 1); из них 46 детей — на фоне ПХТ по программе ALL-BFM-90 и 25 — в стадии ремиссии после завершения лечения (группа контроля).

Исследования системы гемостаза проводились на фоне ПХТ — программа ALL-BFM-90 (протоко-

Таблица 1. Распределение детей с ОЛЛ по возрасту и полу

Пол	Возраст					Всего
	До 1 года	1–2 года	3–6 лет	7–11 лет	Старше 12 лет	
Мальчики	3	10	6	4	4	27
Девочки	1	3	11	4	–	19
Всего...	4	13	17	8	4	46

лы I, M и II). У 20 из 46 больных с инфекционно-токсическими осложнениями при исследовании системы гемостаза был диагностирован ДВС-синдром с явлениями дыхательной, печеночной, почечной недостаточности и ятрогенная тромбофилия (основная группа). Группу сравнения составили 26 детей с активацией свертывающей активности крови без ДВС-синдрома. Коррекция нарушений системы гемостаза в 1-й группе больных проводилась СЗП. У 10 пациентов из группы сравнения были выявлены нарушения в протромбиновом комплексе и системе протеинов С и S, которые корригировали с помощью препарата витамина К (викасол).

Состояние системы гемостаза оценивали по результатам определения следующих показателей: активированного парциального тромбoplastинного времени (АПТВ), протромбинового времени (ПТВ) по Quick (1935) и тромбинового времени (ТВ), времени в эхитоксовом тесте (ЭХВ); уровень растворимого фибрин-мономерного комплекса (РФМК) в плазме оценивали с помощью ортофенантролинового теста по В.А. Елькомову и А.П. Момоту, концентрацию фибриногена в плазме — по Клауссу, активность АТ III — амидолитическим методом. Скрининг нарушений в системе протеина С проводили по оценке нормализованного отношения (НО), определения XII-а-зависимого эуглобулинового лизиса (XII-а ЗЭЛ) — по Г.Ф. Еремину и А.Г. Архипову, лизиса эуглобулиновой фракции плазмы при стимуляции стрептокиназой по Gidron и соавт. (1978) в модификации В.Г. Лычева, А.Е. Дорохова с подсчетом индекса резерва плазминогена (ИРП), уровня плазминогена — амидолитическим способом, также учитывали уровень D-димеров. Подсчет количества тромбоцитов проводился на гематологическом анализаторе Coulter MicroDiff 18 [8].

Для установления причинно-следственных связей между выраженностью ГС и показателями системы гемостаза, а также оценки динамики проявлений ГС была разработана система кодирования ГС в баллах — от 1 до 4:

- 0 баллов — отсутствие геморрагического синдрома;
- 1 балл — единичные петехии, экхимозы;
- 2 балла — единичные спонтанные петехии, экхимозы, мелкие гематомы;
- 3 балла — множественные спонтанные петехии, экхимозы, гематомы, необильное носовое кровотечение;
- 4 балла — генерализованный ГС (множественные

спонтанные петехии, экхимозы, гематомы), кровотечения из слизистых оболочек (носовые, из желудочно-кишечного тракта, гематурия).

Результаты

У больных 1-й группы на фоне проведения ПХТ были зарегистрированы наиболее тяжелые нарушения в системе гемостаза, характерные для ДВС-синдрома: гипокоагуляция по ПТВ, ТВ и ЭХВ, гипофибриногенемия, наличие маркеров тромбинемии (растворимого фибрина в плазме) и фибринолиза (D-димера), потребление тромбоцитов, АТ III, плазминогена, снижение НО, свидетельствующие об отклонениях в системе протеинов S и C, а также ятрогенной (лекарственной) тромбофилии — дефицит АТ III, протеинов S и C (табл. 2).

Клинически у больных основной группы ГС проявлялся спонтанными петехиями и экхимозами, гематомами и кровотечениями из слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, что составило 3,2 балла, а в группе сравнения отмечались кровоизлияния только на коже в виде небольшого количества экхимозов (2,1 балла, $p < 0,05$).

С учетом тяжести ГС, степени нарушений в системе гемостаза в сочетании с инфекционно-септическими и органотоксическими осложнениями у больных 1-й группы основной протокол ПХТ был отсрочен.

Пациенты 2-й группы продолжили лечение по протоколу. Больным 1-й группы была проведена коррекционно-заместительная терапия СЗП. Трансфузии СЗП проводились из расчета 10–15 мл/кг/сут, среднее число трансфузий на 1 больного составило от 1 до 3 [9]. Контроль за динамикой параметров в системе гемостаза осуществлялся до и после трансфузий СЗП через 24 ч и спустя 6–9 дней от начала заместительной терапии (рис. 1).

ГС был купирован через сутки, достоверно повысились показатели активности АТ III, НО, концентрации фибриногена и плазминогена по сравнению с исходными показателями, оставаясь сниженными по отношению к группе сравнения. Учитывая купирование ГС, улучшение состояния больных и улучшение параметров в системе гемостаза, пациентам была продолжена химиотерапия. При исследовании гемостаза через 6–9 дней отмечалось незначительное снижение активности АТ III и концентрации плазминогена в сопоставлении с предыдущими показателями.

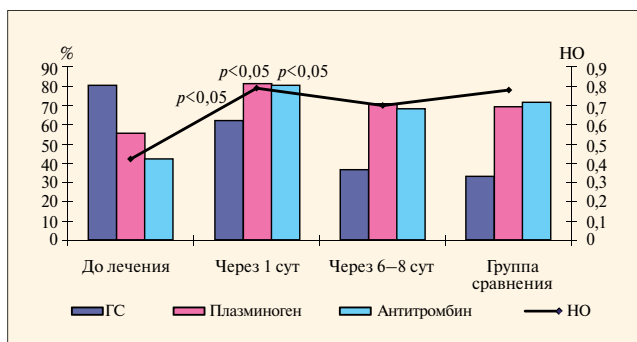


Рис. 1. Динамика показателей системы гемостаза до и после трансфузии свежезамороженной плазмы

Поскольку у больных с клиничко-лабораторными проявлениями ДВС-синдрома отмечалась тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$ как вследствие потребления тромбоцитов, так и вследствие цитостатического влияния на костный мозг, в терапию этих пациентов наряду со СЗП включали тромбомассу или тромбонцентрат.

У 10 больных из группы сравнения на фоне проведения химиотерапии был отмечен умеренный ГС (1,8 балла) и зарегистрированы нарушения в системе факторов протромбинового комплекса без изменения других функций печени, количество тромбоцитов

у этих больных составляло $133,8 \pm 15,8 \times 10^9/\text{л}$. Лабораторным подтверждением данной патологии считали удлинение ПТВ и ЭХВ, а также снижение показателя НО, свидетельствующее о нарушениях в системе К-зависимых плазменных протеинов С и S. Нарушения гемостаза способствовали кровоточивости в виде спонтанных кожных кровоизлияний и кровотечений из слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, что косвенно подтверждают результаты клинического наблюдения и корреляционного анализа между выраженностью ГС и показателями системы гемостаза (ПТВ $r=0,7$, $p<0,05$; ЭХВ $r=0,4$, $p<0,05$; протеинов С и S $r=-0,4$, $p<0,05$).

С целью профилактики и купирования кровоточивости больным ОЛЛ назначали препарат витамина К (викасол) 1 раз в день в возрастных дозах. Показатели системы гемостаза оценивали до лечения и в динамике на 3-й и 6-й дни от начала терапии (рис. 2).

На 3-й день терапии, несмотря на то, что выраженность ГС не изменилась, показатели гемостаза улучшились: нормализовалось ПТВ и достоверно сократилось ЭХВ, показатель НО сохранялся на исходном уровне. Через 6 дней от начала терапии достоверно реже отмечалась кровоточивость, нормализовались ЭХВ и показатель НО, в связи с чем введение препарата было отменено.

Таблица 2. Показатели системы гемостаза у детей с ОЛЛ на фоне ПХТ ($X \pm t$)

Показатели исследования гемостаза	Группа контроля $n = 25$	Основная группа $n = 20$	Группа сравнения $n = 26$	P_{1-11}
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	$262,8 \pm 10,1$	<u>$36,1 \pm 5,5^*$</u>	<u>$141,3 \pm 16,6^*$</u>	$<0,05$
АПТВ, с	$36,5 \pm 0,2$	$36,2 \pm 1,7$	$39,3 \pm 0,7$	$>0,5$
ПТВ, с	$11,5 \pm 0,19$	<u>$20,8 \pm 1,3^*$</u>	<u>$16,3 \pm 0,8^*$</u>	$<0,05$
ТВ, с	$12,4 \pm 0,2$	<u>$19,3 \pm 1,0^*$</u>	<u>$15,0 \pm 0,8^*$</u>	$>0,5$
ЭХВ, с	$24,0 \pm 0,8$	<u>$53,5 \pm 3,6^*$</u>	<u>$35,1 \pm 1,7^*$</u>	$<0,05$
Фибриноген, г/л	$2,9 \pm 0,09$	<u>$1,13 \pm 0,1^*$</u>	<u>$3,2 \pm 0,2$</u>	$<0,05$
РФМК, мкг/мл	$39,3 \pm 0,9$	$134,5 \pm 24^*$	$116,1 \pm 16,0^*$	$>0,5$
Активность АТ III, %	$117,0 \pm 3,5$	<u>$42,5 \pm 5,7^*$</u>	<u>$71,3 \pm 5,1^*$</u>	$<0,05$
НО	$1,05 \pm 0,03$	<u>$0,423 \pm 0,03^*$</u>	<u>$0,78 \pm 0,04^*$</u>	$<0,05$
ХП-а ЗЭЛ, мин	$7,9 \pm 0,3$	$16,5 \pm 1,5^*$	$18,8 \pm 3,2^*$	$<0,05$
ИРП, %	$96,6 \pm 1,7$	$75,0 \pm 9,3^*$	$75,0 \pm 9,3^*$	$>0,5$
Плазминоген, %	$108,5 \pm 2,6$	<u>$55,3 \pm 5,1^*$</u>	<u>$69,4 \pm 4,5^*$</u>	$<0,05$
D-димер, % положительных результатов	—	5	—	$<0,05$

* $p<0,05$ в сопоставлении с группой сравнения, достоверные межгрупповые отличия подчеркнуты

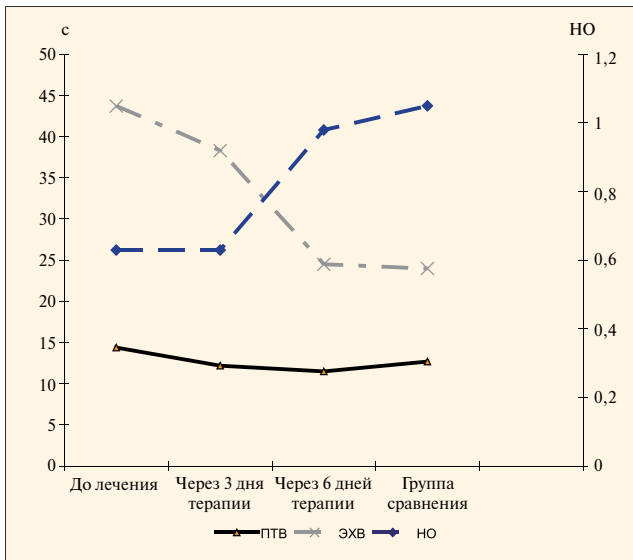


Рис. 2. Динамика показателей ПТВ, ЭХВ и НО у больных ОЛЛ на фоне лечения витамином К (викасол)

Заключение

У 43,5% больных с ОЛЛ в процессе программной химиотерапии развиваются тяжелые разнонаправленные нарушения в системе гемостаза наряду с инфекционными и органотоксическими осложнениями, свидетельствующие о приобретенной ятрогенной (лекарственной) тромбофилии и остром ДВС-синдроме, препятствующими проведению

ПХТ в строго определенные сроки. В связи с этим больным ОЛЛ необходима комплексная диагностика нарушений системы гемостаза как до лечения, так и на фоне программной ПХТ с помощью высокоинформативных методик (концентрация фибриногена, определение уровня РФМК, активность АТ III, скрининг нарушений в системе протеинов С и S, концентрация плазминогена). Коррекцию этих нарушений необходимо проводить СЗП, что дает отчетливый положительный клинический и лабораторный эффект у всех больных.

Диагностику нарушений К-зависимых факторов свертывания крови необходимо проводить с помощью ПТВ, ЭХВ и определения нарушений в системе протеинов С и S («Парус-тест», производитель — ООО фирма «Технология-Стандарт», г. Барнаул). Применение препарата витамина К (викасол) у больных ОЛЛ на фоне ПХТ способствует нормализации показателей факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X) и К-зависимых плазменных протеинов С и S, уменьшая ГС.

У больных ОЛЛ при проведении ПХТ патогенетически обоснованными и эффективными способами коррекции нарушений в системе гемостаза, лечения и профилактики ГС являются использование СЗП, сочетание СЗП и тромбоконтрата или тромбомассы, препарата витамина К (викасол), которые дают возможность проводить ПХТ в установленные сроки.

Л и т е р а т у р а

1. Розанова Л.С. Комплексная оценка нарушений гемостаза у больных острым лейкозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1988. 21 с.
2. Попова Т.И. Гемостаз и методы коррекции геморрагических осложнений у больных с различными вариантами острого лейкоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1983. 23 с.
3. Рошик А.С., Колесникова О.И., Федоров А.В. Геморрагический синдром и состояние системы гемостаза при остром лимфобластном лейкозе у детей. *Соврем наукоемк технол* 2008;7:22—7.
4. Barbui T., Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukaemia. *Seminars Thromb Hemost* 2001;27:593—604.
5. Liu L., Rodgers G.M. Characterization of an inducible endothelial cell prothrombin activator. *Blood* 1996;88:2989—94.
6. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., 2001.
7. Баркаган З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе. *Консилиум* 2000;6:61—5.
8. Баркаган З.С., Момот А.П. Классификация и основы диагностики гематогенных тромбофилий. *Клин лаб диагност* 2000;6(3-4):47—53.
9. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии. М.: Медицина, 2002.

БОРТЕЗОМИБ (ВЕЛКЕЙД) И МЕЛФАЛАН С ПРЕДНИЗОЛОНОМ В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

С.С. Бессмельцев¹, Л.В. Стельмашенко¹, Н.В. Степанова², К.М. Абдулкадыров¹,
Г.Н. Салогуб², Е.Р. Мачулайтене², Е.В. Карягина³

¹ФГУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Росмедтехнологий, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; ³Городская больница №15, Санкт-Петербург

Контакты: Станислав Семенович Бессмельцев bsshem@hotmail.com

Для лечения 24 больных с впервые выявленной множественной миеломой (ММ) использован бортезомиб (велкейд) в сочетании с мелфаланом и преднизолоном [МР (VMP)]. Медиана возраста больных составила 73 года (65–83 года). При применении программы велкейд + МР ответ составил 62,4%, а доля полных ремиссий (ПР) + близких к полной (бПР) — 33,2%. Медиана продолжительности ПР достигла 10,3 мес. Побочные эффекты бортезомиба предсказуемы и управляемы. В преобладающем большинстве случаев наблюдались астения, нейропатия, нейтропения и анемия. Серьезные осложнения встречались крайне редко. Результаты использования VMP позволяют считать его новым стандартом лечения больных с впервые выявленной ММ. Программа является эффективной для пациентов старше 75 лет.

Ключевые слова: бортезомиб, множественная миелома, терапия 1-й линии, полная ремиссия, общая выживаемость, нейропатия

Bortezomib (velcade) plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma

S.S. Bessmeltsev¹, L.V. Stelmashenko¹, N.V. Stepanova², K.M. Abdulkadyrov¹, G.N. Salogub², E.R. Machulaitene², E.V. Kariagina³

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St.-Petersburg;
²St.-Petersburg State Pavlov Medical University; ³City Hospital 15, St.-Petersburg

We used the bortezomib (velcade) plus MP (VMP) in 24 previously untreated patients with multiple myeloma (MM). The patients had a median age of 73 years (range, 65–83 years). For patients who received velcade plus MP the overall response rate was 62.4%. 33.2% patients achieved complete remission (CR+n-CR). The median duration of the CR was 10.3 months. Side effects were predictable and manageable. The most common adverse events reported were asthenia, neuropathy, neutropenia and anemia. Serious adverse events were rare. These results establish VMP as a new standard of care in elderly untreated patients with multiple myeloma. VMP is highly active and well tolerated in elderly patients (> 75 years) with newly diagnosed multiple myeloma.

Key words: bortezomib, multiple myeloma, initial treatment, complete remission, overall survival, neuropathy

Для лечения пожилых пациентов с множественной миеломой (ММ) в течение многих лет в преобладающем большинстве случаев использовали комбинацию мелфалана с преднизолоном (МР), которая считалась золотым стандартом. Благодаря многочисленными исследованиями было убедительно доказано, что при стандартной терапии МР частота объективного ответа составляет 50–56%, доля полных ремиссий (ПР) — около 5%, а медиана выживаемости не превышает 3 лет [1–3]. В последние годы все большее значение придается двум новым классам лекарственных препаратов, обладающих иммуномодулирующей активностью (талидомиду и леналидомиду) и ингибиторам протеасомы (бортезомибу) [4]. Применение различных лекарственных комбинаций из дексаметазона, талидомида, леналидомида и бортезомиба у больных с впервые выявленной ММ позволяет добиться положительного ответа в 80–90% случаев с достижением ПР

в 10–32% [5, 6]. Внедрение в клиническую практику бортезомиба, обладающего выраженной противоопухолевой активностью, совершенно изменило подход к лечению больных ММ и дало возможность более оптимистично взглянуть на это тяжелое заболевание [7, 8]. У больных старше 65 лет хорошо зарекомендовала себя схема VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон). По данным M.V. Mateos и соавт. [9], объективный ответ при использовании этой комбинации препаратов достигает 89%, в том числе у 32% больных наблюдалась ПР. Крупное многоцентровое исследование III фазы VISTA, включившее 682 пожилых пациента с впервые выявленной ММ, было посвящено сравнению эффективности VMP и МР [10]. Превосходство VMP над МР было продемонстрировано по всем анализируемым показателям: времени до прогрессии болезни, беспрогрессивной выживаемости, общей выживаемости, времени до начала следующей терапии, частоте ПР.

Так, при применении VMP доля ПР составила 30%, а при применении МР — 4%, время до прогрессии — 24 и 16,6 мес, 2-летняя общая выживаемость — 82,6 и 69,5% соответственно. Медиана продолжительности ответа в группе больных, получавших бортезомиб, также была гораздо выше (19,9 мес против 13,1 мес) [10].

Ранее мы уже сообщали о нашем первом опыте применения программы VMP у больных пожилого возраста [11]. Объективный ответ, по результатам исследования, составил 60%, включая 30% ПР; 6-месячная выживаемость больных — 100%, 1-летняя — 90%. В настоящей работе мы представляем новые результаты исследования по оценке эффективности VMP у пожилых больных с впервые выявленной ММ.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 24 больных с впервые установленной ММ в возрасте 65–83 лет, которые получали лечение в Российском научно-исследовательском институте гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербургском ГМУ им. акад. И.П. Павлова и ГБ №15. Диагноз ММ подтверждался высоким содержанием общего белка в сыворотке крови; выявлением при электрофорезе сывороточных белков М-градиента при парапротеинемических вариантах заболевания или экскреции легких цепей с мочой (более 1,0 г/сут) при миеломе Бенс-Джонса; результатами миелограммы (количество плазматических клеток > 10%), гистологического исследования трепаната подвздошной кости (миеломноклеточные разрастания) и рентгенографией костей скелета (остеопороз и очаги деструкции в плоских костях, компрессионные переломы тел позвонков). Длительность заболевания перед включением больных в протокол VMP колебалась от 3 до 9 мес. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных ММ (n=24)

Характеристика	Значение
Средний возраст, лет	73 (65–83)
Больные ≥ 75 лет	11
Мужчины/женщины	10/14
Варианты:	
G/A	15/7
Бенс-Джонса	2
Стадии ММ по Durie, Salmon	
II/III степень	10/14
Подстадии:	
A/B	16/8

Больные в качестве индукционной терапии получали программу VMP: 1–4-й циклы включали велкейд 1,3 мг/м² внутривенно (в/в) в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 28, 32-й дни и мелфалан 9 мг/м² + преднизолон 60 мг/м² в 1–4-й дни. В 5–9-м циклах велкейд назначался по 1,3 мг/м² в/в в 1, 8, 22, 29-й дни и мелфалан 9 мг/м² + преднизолон 60 мг/м² в 1–4-й дни. На момент подведения итогов исследования каждый больной получил от 4 до 9 циклов программы.

Результаты лечения больных ММ оценивали с использованием критериев EBMT [12]. Выделяли ПР, частичную ремиссию (ЧР), минимальный ответ (МО) и стабилизацию опухолевого процесса. Для уточнения полноты ремиссии использовали тест иммунофиксации, что позволяло верифицировать у больных ПР при отрицательном результате теста либо близкую к полной ремиссию (бПР) при положительном результате. Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2003 и STATISTICA 6.0 в среде Windows XP. Расчет выживаемости осуществлялся по методу Каплана–Майера. Вычисляли время общей выживаемости (промежуток времени от даты включения в протокол среди всех больных до смерти от любой причины или до даты последней явки больного), бессобытийной (промежуток времени от момента включения в протокол среди ответивших больных до любого события — прогрессии, перехода на другую линию терапии, рецидива, смерти от любой причины) и безрецидивной (временной промежуток от даты констатации ПР до даты рецидива или последней явки больного) выживаемости. Кроме того, определяли время до прогрессирования заболевания — срок от даты включения в протокол до даты первого обнаружения прогрессии заболевания (или рецидива) у больных, достигших ответа. Медиану выживаемости вычисляли с использованием 50-го перцентиля функции выживаемости. Для сравнения кривых выживаемости в группах больных применяли Long-rank-тест, а для отдельных показателей — Spearman-rank-тест. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Токсичность велкейда оценивали согласно критериям ВОЗ.

Результаты

При использовании программы VMP отчетливый положительный ответ независимо от стадии болезни и функции почек получен у 15 (62,4%) из 24, а с учетом МО — у 18 (74,9%) больных. При этом суммарный показатель ПР+бПР составил 33,2%, еще у 7 (29,2%) пациентов достигнута ЧР (рис. 1). Только у 2 (8,4%) больных лечение оказалось неэффективным. Продолжительность ПР на момент обсчета результатов исследования колебалась от 4 до 14 мес, ЧР — от 3 до 14 мес. Однако, как видно из рис. 2, медиана длительности ПР (10,3 мес) была выше, чем ЧР (8 мес) и МО (5 мес) ($p < 0,05$).

Период наблюдения за больными, вошедшими в исследование, широко варьировал и на момент

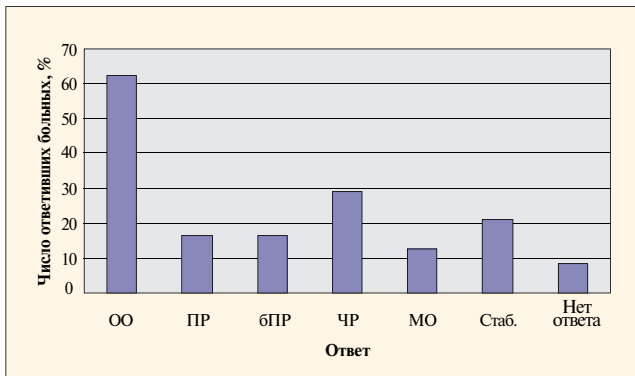


Рис. 1. Результаты лечения больных ММ по программе VMP; ОО — объективный ответ (ПР+БПР+ЧР); Стаб. — стабилизация

анализа результатов лечения колебался от 5 до 24 мес ($n=20$) и от 28 до 38 мес ($n=4$). В течение 1-го года наблюдения в живых оставались 91,7%, 2-го — 87,5% больных, включенных в протокол. Кривая общей выживаемости пациентов за весь период наблюдения показана на рис. 3а, из которого видно, что медиана общей выживаемости по Каплану—Майеру не достигнута. Мы также оценили общую выживаемость больных ММ в разных возрастных группах, т. е. в группе лиц в возрасте < 75 лет и ≥ 75 лет. Установлено, что эффективность программы VMP достаточно высокая в различных возрастных группах. Как показано на рис. 3б, медиана выживаемости в обеих возрастных группах не достигнута, хотя выживаемость существенно выше у пациентов в возрасте < 75 лет. В течение 2 лет наблюдения за больными, вошедшими в исследование, оказалось, что среди пациентов в возрасте < 75 лет оставалось в живых 92,3%, а > 75 лет — 81,8% ($p < 0,05$; Spearman-rank-тест).

Медиана бессобытийной выживаемости всех пациентов за этот же период наблюдения также не достигнута (рис. 4а). Мы вычислили время до прогрессирования болезни среди всех больных ММ, по-

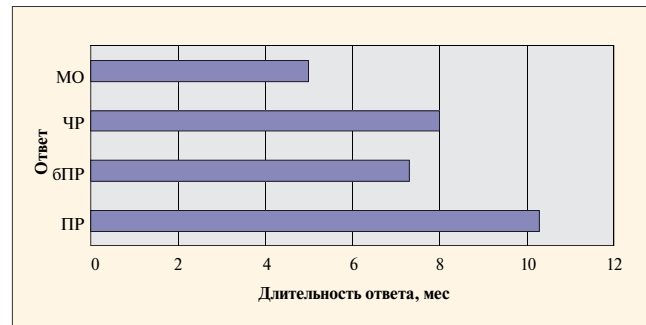


Рис. 2. Длительность ответа (медиана) у больных ММ, получавших лечение по схеме VMP

лучавших терапию VMP. Как видно из рисунка 4б, прогрессирование наблюдалась лишь у 1 пациента.

В целом лечение по программе VMP больными ММ переносилось удовлетворительно (табл. 2). Мы уже сообщали о побочных эффектах велкейда при использовании его как в качестве 1-й линии терапии, так и при рефрактерных/рецидивирующих формах ММ [11,13]. Чаще всего наблюдался астенический синдром, тяжесть которого не превышала I—II степени. Все больные, несмотря на появление усталости, могли продолжать лечение. Значительно реже встречались гастроинтестинальные проявления (тошнота, рвота, диарея, боли в животе). Изредка регистрировалась гипергликемия, гипертензия или ортостатическая гипотония.

Частым осложнением при применении велкейда была периферическая нейропатия (ПН), которая наблюдалась у 9 (37,5%) из 24 больных, получавших VMP. Появление первых симптомов ПН у 2 пациентов зарегистрировано после 1 цикла VMP, у остальных — после 3—5 циклов лечения. У 5 (20,8%) больных диагностирована нейропатия I—II степени токсичности, у 4 (16,7%) — III—IV степени. Заметим, что у 5 (20,8%) из 24 больных, вошедших в исследование, уже исходно наблюдались призна-

Рис. 3. Общая выживаемость больных ММ, получавших лечение по схеме VMP: а — все пациенты; б — в зависимости от возраста (до 75 лет и старше)

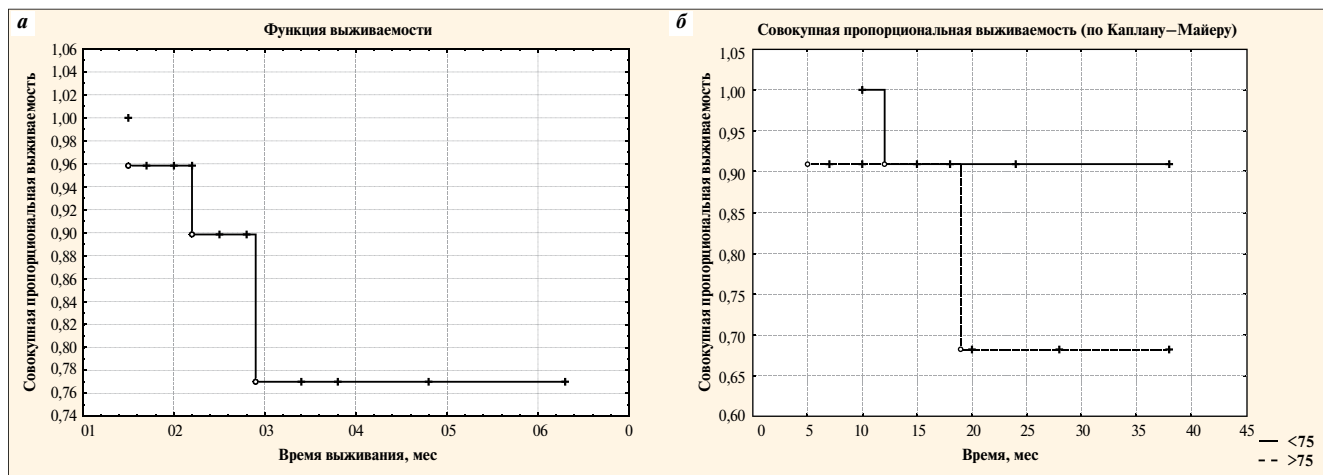


Рис. 3. Общая выживаемость больных ММ, получавших лечение по схеме VMP: а — все пациенты; б — в зависимости от возраста (до 75 лет и старше)

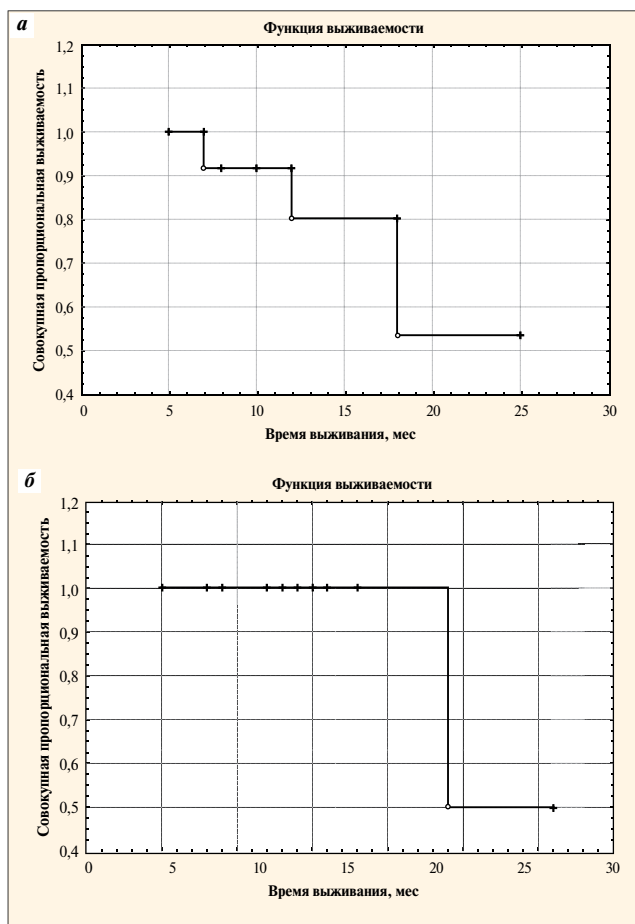


Рис. 4. Выживаемость больных ММ, получавших терапию по схеме VMP: а – бессобытийная; б – время до прогрессирования ММ

ки сенсорной нейропатии I степени, в том числе у 2 больных они были вызваны длительно текущим сахарным диабетом.

У 3 из этих пациентов на фоне использования VMP-терапии наблюдалось нарастание симптоматики ПН с максимальной выраженностью после 3–5 циклов. У остальных 2 больных исходная дистальная сенсорная нейропатия I и II степени не имела тенденции к нарастанию. На момент анализа результатов лечения они успешно прошли 4 цикла VMP, а признаки ПН, наоборот, были купированы через 1 мес на фоне сопроводительной терапии. Таким образом, только у 4 из 9 пациентов не выявлено признаков ПН перед началом проведения циклов VMP, они возникли в последующем.

Лечение ПН, как известно, достаточно сложная задача. При выявлении у больных признаков ПН мы в первую очередь руководствовались рекомендациями по коррекции дозы бортезомиба [14]. Сенсорная нейропатия I степени не влияла на ход лечения больных. В случае нейропатии I степени с болевым синдромом или II степени производилась редукция дозы велкейда на 1 уровень (с 1,3 до 1,0 мг/м²). Развитие нейропатии III степени либо II степени с нейропатическими болями было основа-

Таблица 2. Побочные эффекты у больных ММ, получавших терапию по схеме VMP (n= 23)

Побочные эффекты	Число больных (%)
Астенический синдром (усталость, недомогание, слабость)	11 (45,8)
Тошнота	7 (29)
Рвота	4 (16,7)
Жидкий стул	3 (12,5)
Боли в эпигастральной области	2 (8,3)
Гипергликемия	3 (12,5)
Периферическая нейропатия	9 (37,5)
I степень	3 (12,5)
II степень	2 (8,3)
III степень	3 (12,5)
IV степень	1 (4,2)
Лихорадка	3 (12,5)
Инфекции	6 (25)
конъюнктивит	1
цистит	1
herpes zoster	2
острая респираторная аденовирусная инфекция	1
бронхит	1
Гипертензия	2 (8,3)
Ортостатическая гипотония	3 (12,5)
Артралгии	2 (8,3)
Анемия	6 (25)
I–II степень	3 (12,5)
III степень	3 (12,5)
Нейтропения	11 (45,8)
I–II степень	6 (25)
III степень	4 (16,6)
IV степень	1 (4,2)
Тромбоцитопения	11 (45,8)
II степень	5 (20,8)
III степень	4 (16,7)
IV степень	2 (8,3)

нием для временного прекращения терапии, а в последующем — редукции дозы велкейда на 2 уровня (до 0,7 мг/м²). Одновременно, уже при обнаружении признаков сенсорной нейропатии I степени, больным назначали витамины группы В, мильгамму, иногда α-липоевую кислоту (Тиогамма, Тиоктацид). При нарастании симптоматики ПН, появлении болевого синдрома применяли габапентин (Тебантин) или прегабалин (Лирика), а в тяжелых случаях — карбамазепин, амитриптилин [14]. На фоне указанной сопроводительной терапии постепенно (в период от 10 до 30 дней) наблюдалось улучшение самочувствия пациентов, которые четко указывали на уменьшение интенсивности болей в нижних и верхних конечностях, а также восстановление чувствительности и функциональной подвижности конечностей. У 4 (67%) из 6 больных с ПН ≥ II степени в течение 30–90 дней удалось либо полностью купировать ее симптоматику, либо существенно снизить тяжесть их проявлений. Лечение этих пациентов бортезомибом было продолжено. Возобновить применение бортезомиба не удалось только 2 (8,3%) больным, у которых нейропатия III степени сохраняется уже в течение 1 года.

Из других негематологических побочных явлений мы наблюдали преходящую лихорадку и инфекции (см. табл. 2). Среди инфекционных осложнений преобладал *herpes zoster*, который отмечен у 2 (8,3%) больных после 6 циклов лечения. Реже встречались конъюнктивиты, инфекции верхних дыхательных путей и цистит, в целом не повлиявшие на ход лечения основного заболевания.

Велкейд, как известно, вызывает обратимую миелосупрессию. Из табл. 2 видно, что у больных на фоне применения велкейда наблюдалось развитие анемии, нейтропении и тромбоцитопении. В большинстве случаев гематологическая токсичность VMP не превышала I–II степени и не являлась основанием для редукции дозы велкейда или его отмены. Уровень тромбоцитов снижался к 11-му дню лечения и восстанавливался в период отдыха. Миелосупрессия III и особенно IV степени встречалась крайне редко.

В целом неблагоприятные побочные эффекты на фоне VMP-терапии, соответствующие III степени тяжести, наблюдались у 11 (45,8%), а IV — у 5 (20,8%) из 24 больных.

Обсуждение

Таким образом, результаты применения бортезомиба (велкейда) в комбинации с мелфаланом и преднизолоном (схема VMP) в 1-й линии терапии пожилых больных ММ заслуживают внимания. Установлено, что большинство больных в возрасте 65–83 лет независимо от стадии болезни и функциональной способности почек отвечали на терапию. В 2008 г. закончено многоцентровое исследование III фазы VISTA, которое показало, что у больных

ММ пожилого возраста (> 65 лет) весьма эффективно и безопасно применение VMP (велкейд + МР) [9,10]. Как уже указывалось выше, эффективность стандартного протокола МР редко превышает 50%, а частота ПР < 5%. Исследование VISTA выявило явное преимущество VMP перед МР, в том числе у пациентов > 75 лет, в группе высокого и стандартного риска. Полученные нами результаты также обнадеживают. Используя VMP, у 62,4% больных удалось достичь ПР или ЧР. При этом показатель ПР+бПР составил 33,2%. Продолжительность ответа на момент анализа результатов лечения больных колебалась от 3 до 14 мес. Однако наиболее длительной была ПР. Так, медиана ее длительности составила 10,3 мес, в то время как ЧР — 8 мес, а МО — лишь 5 мес. Медиана общей выживаемости всех больных, участвовавших в исследовании, как и бессобытийной выживаемости, не достигнута. Мы оценили также время до прогрессирования болезни. Выяснилось, что среди больных всех групп при периоде наблюдения 8–31 мес прогрессирование отмечено только в 1 случае.

Важно, что VMP зарекомендовала себя и у пожилых больных, и у лиц старческого возраста, т. е. она эффективна в возрастных группах < 75 и ≥ 75 лет. Впервые такое заключение было сделано по результатам исследования III фазы VISTA [10]. Как показало наше исследование, медиана выживаемости в возрастных группах (< 75 и ≥ 75 лет) не достигнута, но выживаемость выше у пациентов < 75 лет. Причем за 2-летний период наблюдения среди пациентов в возрасте < 75 лет умерло 7,7%, а больных > 75 лет — 18,2%. Вероятно такие результаты связаны с малым числом больных, участвовавших в исследовании (возраст ≥ 75 лет — 11 пациентов). Наше исследование будет продолжено и в последующем возможна корректировка данных, представленных в этой работе.

В целом переносимость бортезомиба (велкейда) вполне удовлетворительна. Наиболее часто встречались астенический синдром и периферическая нейропатия. При этом тяжесть астенического синдрома соответствовала I–II степени, что не отразилось на режиме введения велкейда. В преобладающем большинстве случаев ПН также была нетяжелой и только у 13,2% больных диагностирована III–IV степень тяжести. Руководствуясь существующими рекомендациями по коррекции дозы бортезомиба и своевременно назначая больным с признаками ПН последовательно различные лекарственные препараты (витамины группы В, мильгамму, α-липоевую кислоту, габапентин или прегабалин, карбамазепин, амитриптилин), нам удалось значительно улучшить самочувствие больных. У 67% больных с ПН ≥ II степени в течение 30–90 дней либо полностью была купирована симптоматика, либо существенно снижена ее тяжесть. Только у 2 из 9 больных с развившейся

ПН тяжелой степени и не ответивших на сопроводительную терапию VMP лечение было прекращено.

Инфекционные осложнения возникли у 6 из 24 больных, причем они не были тяжелыми. У 2 пациентов выявлен *herpes zoster*. Для профилактики этого осложнения все больные получали ацикловир. Изредка наблюдались гастроинтестинальные осложнения, лихорадка, гипергликемия, артралгии, ортостатическая гипотония. Что касается гематологической токсичности, то в основном развивалась миелосупрессия I–II степени, что не было основанием для редукции дозы велкейда или его отмены. Снижение уровня тромбоцитов было преходящим, т. е. регистрировалось к 11-му дню лечения и восстанавливалось в интервале между циклами. По данным исследования VISTA, различий в гематологической токсичности при использовании VMP и MP не выявлено. Так, частота нейтропении III и IV степени составила 40 и 38%, тромбоцитопении — 37 и 30%, анемии — 19 и 28% соответственно [10]. По данным нашего небольшого исследования, нейтропения и тромбоцитопения III–IV степени возникла у 20,8 и 25% больных соответственно, а анемия III степени — у 12,5% больных, лечившихся по программе

VMP. Исследователи VISTA [10] отметили еще один важный факт. В целом частота побочных эффектов III степени в группе больных с бортезомибом была выше, чем в группе больных с MP (53% против 44%, $p=0,02$), но существенных различий в частоте побочных эффектов IV степени не обнаружено (28 и 27% соответственно). По нашим данным, на фоне VMP-терапии неблагоприятные побочные эффекты III степени наблюдались у 45,8%, а IV степени — у 20,8%.

Таким образом, применение бортезомиба (велкейда) в комбинированной терапии с мелфаланом и преднизолоном (схема VMP) дает возможность достичь высоких результатов лечения у больных пожилого и старческого возраста. Эффективность и достаточно хорошая переносимость VMP позволяет рассматривать эту комбинацию в качестве нового стандарта лечения больных в возрасте > 65 лет. Следует помнить лишь о необходимости тщательного наблюдения за больными и в первую очередь отслеживать ранние проявления нейротоксичности. Такой подход, безусловно, расширит терапевтические возможности гематологов и приведет к улучшению помощи больным множественной миеломой.

Л и т е р а т у р а

- Palva P., Ahrenberg P., Ala-Harja K. et al. Treatment of multiple myeloma in old patients. *Eur J Haematol* 1989;43:328–31.
- Westin J. Conventional chemotherapy in multiple myeloma. *Pathol Biol (Paris)* 1999;47:169–71.
- Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы, 2007. 480 с.
- Kyle R.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma. *Blood* 2008;111(6):2962–72.
- Thomas S., Alexanian R. Current treatment strategies for multiple myeloma. *Clin Lymphoma&Myeloma* 2007;7(Suppl 4):139–44.
- Jagannath S., Durie B.G., Wolf J. et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:776–83.
- Greipp P. Treatment paradigms for the newly diagnosed patient with multiple myeloma. *Semin Hematol* 2005;42(Suppl 4):16–21.
- Ohashi K. Clinical implications of bortezomib in frontline treatment of newly-diagnosed multiple myeloma. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008;35:1029–32.
- Mateos M.V., Hernández J.M., Hernández M.T. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica* 2008;93(4):560–5.
- San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906–17.
- Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Карягина Е.В. и др. Бортезомиб (велкейд) в индукционной терапии множественной миеломы. *Клин онкогематол* 2008;1(4):315–22.
- Blade J., Samson D., Reece D. et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998;102:1115–23.
- Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Бортезомиб (велкейд) и дексаметазон в лечении рефрактерных/рецидивирующих форм множественной миеломы (результаты промежуточного анализа). *Вестник гематологии* 2008;IV(4):14–22.
- Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получающих бортезомиб (велкейд). *Онкогематология* 2008;3:52–62.

ВРЕМЯ ДОСТИЖЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ РЕМИССИИ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Г.А. Цаур^{1,2}, Т.В. Наседкина³, А.М. Попов^{1,2,4}, О.В. Каленник³,
А.Г. Солодовников⁴, Т.О. Ригер^{1,2}, Ю.А. Яковлева^{1,2,4}, А.С. Иванова^{1,2,4},
А.Е. Друй^{1,4}, О.М. Плеханова¹, Е.В. Шориков^{1,2}, Л.И. Савельев^{1,2,4}, Л.Г. Фечина^{1,2}

¹ГУЗ Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург; ²ГУЗ Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург; ³Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва;

⁴ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Контакты: Григорий Анатольевич Цаур tsaur@mail.ru

Ответ на терапию является одним из важнейших прогностических факторов, влияющих на исход острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Цель данной работы — оценка времени достижения молекулярной ремиссии у детей первого года жизни с ОЛЛ и перестройками гена *MLL*, получавших терапию по протоколу *MLL-Baby*. Под молекулярной ремиссией понимали отсутствие химерного транскрипта в ходе вложенной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с чувствительностью не менее 1×10^{-4} , подтвержденное негативным результатом в следующей точке наблюдения (ТН). Определение химерного транскрипта проводилось на 15, 36, 43-й дни терапии (ТН1–ТН3), а также во время консолидации/интенсификации (ТН4–ТН9). Ретроспективно все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу — с быстрым достижением молекулярной ремиссии — вошло 14 пациентов, которые достигли молекулярной ремиссии к ТН4. В данной группе произошло 2 рецидива. Во 2-ю группу отнесены 4 пациента, не достигшие молекулярной ремиссии к ТН4. Среди пациентов 2-й группы было зафиксировано 3 рецидива, что достоверно выше, чем в 1-й (отношение шансов 18,0; 95% ДИ: 1,19–271,47; $p=0,044$). Шестилетняя бессобытийная выживаемость в 1-й группе достигла $0,84 \pm 0,10$, во 2-й — $0,25 \pm 0,21$ ($p=0,023$). Кумулятивная вероятность развития рецидива составила в 1-й группе $0,15 \pm 0,01$, во 2-й — $0,75 \pm 0,08$ ($p=0,022$). Время достижения молекулярной ремиссии не было связано с инициальными факторами риска, а также ответом на терапию на 8, 15, 36-й дни. Показано, что отсутствие быстрого достижения молекулярной ремиссии, т. е. обнаружение химерного транскрипта в ТН4, связано с высокой вероятностью развития рецидива.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети первого года жизни, минимальная остаточная болезнь, ответ на терапию, перестройки гена *MLL*, полимеразная цепная реакция

Prediction of outcome in infants acute lymphoblastic leukemia by time to achievement of molecular remission

G.A. Tsaur^{1,2}, T.V. Nasedkina³, A.M. Popov^{1,2,4}, O.V. Kalennik³, A.G. Solodovnikov⁴, T.O. Riger^{1,2}, Yu.A. Yakovleva^{1,2,4}, A.S. Ivanova^{1,2,4},
A.E. Druy^{1,4}, O.M. Plekhanova¹, E.V. Shorikov^{1,2}, L.I. Saveliev^{1,2,4}, L.G. Fechina^{1,2};

¹Regional Children's Hospital N1, Yekaterinburg; ²Research Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg;

³Engelgardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Science, Moscow; ⁴Ural State Medical Academy, Yekaterinburg

Early therapy response is one of the major prognostic factors influencing an outcome of acute lymphoblastic leukemia (ALL). The purpose of the given work was to define a time point (TP) of fusion gene transcript (FGt) monitoring by reverse-transcriptase PCR that clearly predicts outcome in infants with *MLL*-rearranged ALL, enrolled onto *MLL-Baby* protocol. Molecular remission (cMR) was defined as absence of FGt at nested RT-PCR with sensitivity 1×10^{-4} or higher confirmed with negative result in the following time point (TP). Detection of FGt in bone marrow (BM) was performed by qualitative nested RT-PCR on 15th, 36th and 43th days of therapy (TP1-TP3) and also during consolidation/intensification (TP4-TP9).

Retrospectively, patients were divided into two groups. First group included 14 patients who achieved cMR by TP4, where two relapses occurred. The second group consisted of four *MLL*-AF4-positive patients, who did not achieve cMR by TP4. In this group there were 3 relapses. Number of relapses was significantly higher in the second group (odds ratio 18.00; 95% CI: 1.19-271.47; $p=0.044$). 6-years event-free survival (EFS) in the first group was 0.84 ± 0.10 , in the second group — 0.25 ± 0.21 ($p=0.023$). Cumulative incidence of relapse in the first group was 0.15 ± 0.01 , in the second group 0.75 ± 0.08 ($p=0.022$). Time of cMR achievement did not correlate with any known prognostic factors including therapy response on day 8, 15 and 36.

Slow achievement of cMR corresponds to poor outcome in infant ALL with *MLL* rearrangements. Persistence of FGt at TP4 allows defining patients with high risk of relapse.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, infants, minimal residual disease, treatment response, *MLL* rearrangements, polymerase chain reaction

Введение

За последние 30 лет достигнуты значительные успехи в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Бессобытийная выживаемость (БСВ) пациентов возросла до 79–86% [1–3]. В то же время эффективность терапии некоторых вариантов ОЛЛ заметно ниже. К этой категории можно отнести ОЛЛ у детей первого года жизни. Пятилетняя БСВ в данной группе пациентов не превышает 47–54% [4, 5]. Установлено, что ОЛЛ у детей первого года жизни характеризуется рядом биологических особенностей, в частности, высоким инициальным лейкоцитозом, большой экстрамедуллярной массой опухоли, преобладанием про-В-иммунофенотипа (В1-ALL) с коэкспрессией миелоидных и нейральных маркеров (CD15, CD65, NG2), частым наличием перестроек гена *MLL*.

В Российской Федерации и Республике Беларусь для лечения детей первого года жизни с ОЛЛ применяется отечественный протокол MLL-Baby [6, 7], в основе которого лежит использование наряду с программной химиотерапией полностью транс-ретиноевой кислоты (АТРА) в качестве дифференцировочного агента. Важная особенность протокола заключается в отслеживании эффективности терапии путем оценки минимальной остаточной болезни (МОБ). Перестройки гена *MLL* у детей первого года жизни представляют собой удобную мишень для мониторинга МОБ методом полимеразной цеп-

ной реакции (ПЦР), так как встречаются у 70% пациентов [5]. Одним из методов мониторинга перестроек гена *MLL* является гнездная обратнотранскриптазная ПЦР (ОТ-ПЦР). Достижение молекулярной ремиссии — один из наиболее важных шагов на пути полного излечения от ОЛЛ. В используемой нами литературе не встретилось оценки прогностического значения достижения молекулярной ремиссии у пациентов с перестройками гена *MLL*, что и стало предметом данной работы.

Материалы и методы

Критерии включения в данное исследование:

1. Верифицированный диагноз ОЛЛ у пациентов в возрасте до 365 дней, лечившихся по протоколу MLL-Baby (рис. 1).
2. Длительность наблюдения за пациентом не менее 12 мес, что позволяет отследить развитие очень ранних рецидивов, которые до начала использования протокола MLL-Baby являлись одной из основных причин неудач терапии [7].
3. Наличие перестроек гена *MLL*.
4. Не менее 4 точек наблюдения (ТН), в которые было проведено молекулярно-генетическое исследование костного мозга методом ОТ-ПЦР. Таким образом, за период с сентября 2003 г. по июнь 2008 г. в исследование было включено 18 детей первого года жизни с ОЛЛ и перестройками гена *MLL*, в том числе 7 (39 %) мальчиков и 11 (61%) девочек; медиана возраста составила

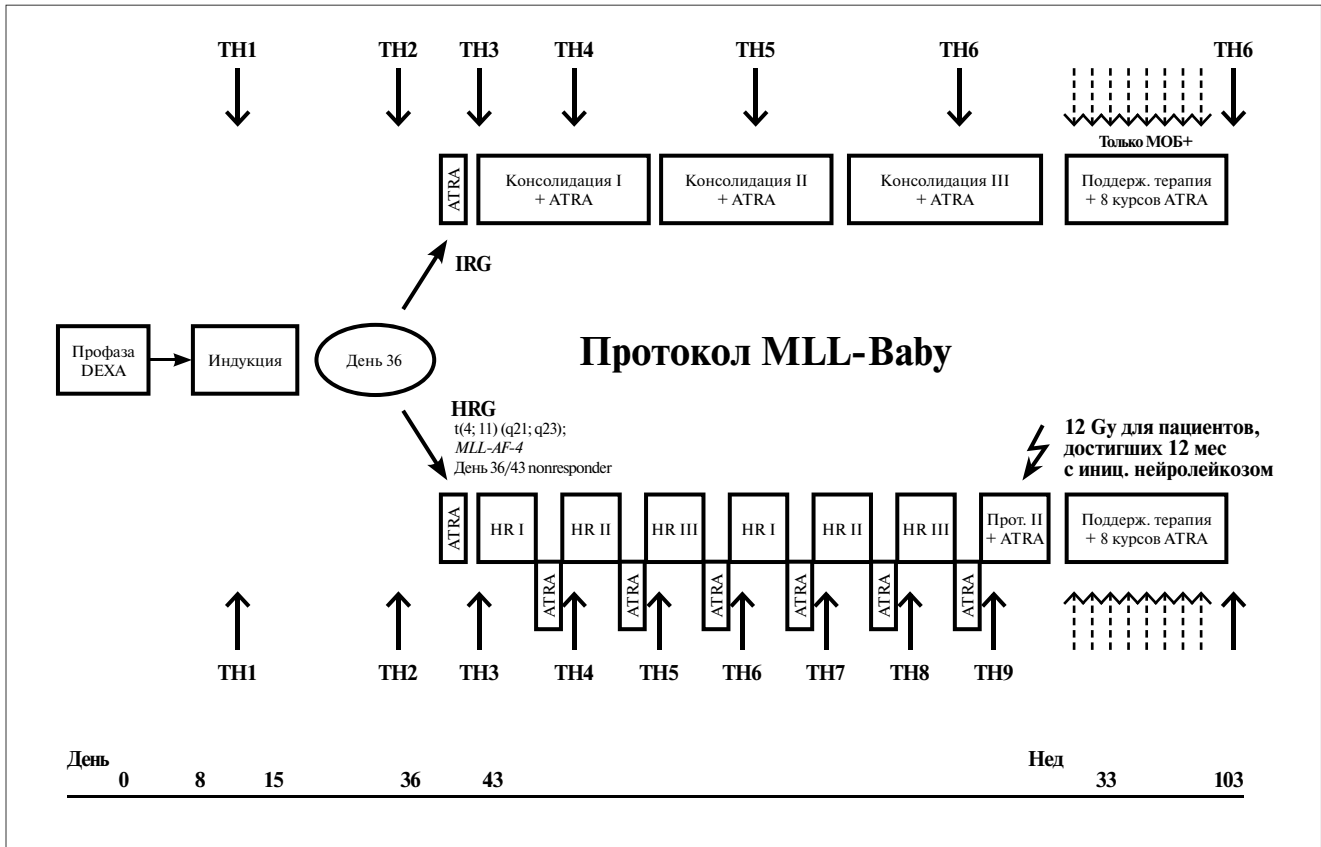


Рис. 1. Схема протокола MLL-Baby с указанием точек наблюдения (ТН), в которых производилась оценка наличия химерного транскрипта

7 мес (1 день—11 мес). Лейкоцитоз более $100 \times 10^9/\text{л}$ в момент постановки диагноза имели 8 (44%) пациентов. Инициальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) было выявлено у 3 (17%) больных. Иммунофенотип опухолевых клеток, а также выявленные перестройки гена *MLL* приведены в табл. 1. Цитогенетическое исследование костного мозга выполняли после краткосрочного культивирования (24—48 ч) с последующей дифференциальной окраской. Кариотипирование проводили в соответствии с номенклатурой ISCN [8]. У 6 пациентов проведено дополнительное исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* с локус-специфическим зондом LSI *MLL* Dual Color Rearrangement Probe 11q23 («Abbott», США) согласно инструкции производителя.

У 10 пациентов выявление перестроек гена *MLL* и последующий мониторинг уровня химерного транскрипта (ХТр) проводили методом гнездовой ОТ-ПЦР по ранее описанным протоколам [9—11] с рядом модификаций. Лейкоциты и бластные клетки выделяли из костного мозга путем лизиса в 0,84% растворе хлорида аммония, после чего подсчитывали ядросодержащие клетки на гематологическом анализаторе KX-21 («Sysmex», Япония). В работу брали 5×10^6 ядерных клеток. Для выделения РНК использовали TRIreagent («Molecular Research Center», США) в объеме 1 мл. Полученную РНК обрабатывали ДНКазой I («Fermentas», Латвия) согласно инструкции производителя, после чего 1 мкг переводили в комплементарную ДНК (кДНК) в ходе реакции обратной транскрипции, которая проходила при 37°C в течение 60 мин с использованием MML-V обратной транскриптазы («Promega», Германия) и смеси случайных наномеров («Синтол», Россия). В ПЦР брали кДНК в количестве, эквивалентном 100 нг РНК. Для проведения ПЦР использовали ДиаТак-полимеразу (ЦНИИ эпидемиологии, Россия) и амплифика-

тор «GeneAmp PCR system 9700 Gold» («Applied Biosystems», США). Детекцию проводили методом горизонтального электрофореза в 2% агарозном геле. Верификацию выявленных продуктов амплификации осуществляли при помощи прямого секвенирования на генетическом анализаторе «ABI 3130» («Applied Biosystems», США) с использованием «BigDye Terminator 3.1» («Applied Biosystems», США). Чувствительность ОТ-ПЦР, которую оценивали методом лимитирующих разведений клеточной культуры RS411, составила 5×10^{-5} .

У 8 пациентов перестройки гена *MLL* выявлялись и мониторировались при помощи наборов «ЛК-Биочип» («Биочип-ИМБ», Москва) согласно инструкции производителя. При этом РНК выделяли из лейкоцитов костного мозга больных лейкозом с помощью набора RNeasy Mini Kit («Qiagen», США). Выделенную РНК в количестве 2 мкг инкубировали при 70°C в течение 5 мин со смесью кДНК-праймеров, специфических для указанных транслокаций и для контрольного гена *ABL*. Затем проводили обратную транскрипцию при 37°C в течение 90 мин с использованием MML-V обратной транскриптазы («Силекс», Россия). Далее полученную кДНК использовали в мультиплексных ПЦР в 2 этапа. В 25 мкл ПЦР-смеси 1-го этапа вносили 1 мкл образца, полученного в реакции обратной транскрипции. Использовали фермент Таq-полимеразы («Силекс», Россия). В ПЦР-смесь стандартного состава («Силекс», Россия) добавляли праймеры, специфические для анализируемых ХТр и для контрольного гена *ABL* по 20 пмоль каждого. Всю смесь нагревали при 94°C в течение 3 мин, затем проводили 25 циклов амплификации по следующей схеме: 94°C, 30 с; 60°C, 30 с; 72°C, 1 мин. В 25 мкл ПЦР-смеси 2-го этапа вносили 2 мкл продукта первого раунда ПЦР. Состав ПЦР-смеси и условия ПЦР были те же, с той разницей, что на 2-м этапе один из праймеров в каждой паре

Таблица 1. Выявленные перестройки гена *MLL* и иммунофенотип пациентов, включенных в исследование

Химерный ген	Иммунофенотип			AUL*	Всего
	CD10(-)cyт(-)	CD10(-/+)cyт(-)	CD10(-)cyт(+)		
<i>MLL-AF4</i>	8	2	1	—	11
<i>MLL-MLLT1</i>	1	—	—	—	1
<i>MLL-MLLT3</i>	—	—	—	1	1
<i>MLL-MLLT10</i>	1	—	2	—	3
<i>MLL-EPS15</i>	2	—	—	—	2
Всего...	12	2	3	1	18

*AUL — острый недифференцированный лейкоз

содержал флуоресцентную метку и концентрация немеченого праймера была в 5 раз ниже, чем меченого. Полученные на 2-й стадии мультиплексной ПЦР флуоресцентно меченные образцы использовали для гибридизации на биочипе. Гибридизационная смесь общим объемом до 40 мкл состояла из 20% формамида («Serva», США), 5-кратного буфера SSPE (Saline-sodium-phosphate-EDTA) («Promega», США) и амплификата общим объемом 22 мкл. Гибридизационную смесь денатурировали при 95°C (5 мин), быстро охлаждали на льду (1 мин), наносили на биочип и оставляли на ночь при 37°C. Далее биочип отмывали в однократном SSPE буфере в течение 10 мин при комнатной температуре и высушивали. Флуоресцентный сигнал регистрировали с помощью портативного анализатора биочипов («Биочип-ИМБ», Москва). Автоматический анализ изображения проводили с помощью программы ImageWare («Биочип-ИМБ», Москва). Чувствительность набора «ЛК-Биочип» для выявления перестроек гена *MLL* составила 1×10^{-4} .

Метод количественной ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с чувствительностью 1×10^{-4} использовали согласно рекомендациям международной программы «Европа против рака» [12, 13].

Наличие ХТр оценивали в следующих ТН: ТН1—ТН2 — 15-й и 36-й дни индукционной терапии, ТН3—ТН9 — после каждого курса полностью трансретиноевой кислоты (рис. 1). Пациенты с инициальным наличием химерного гена *MLL-AF4* получали терапию по ветви протокола для высокого риска, все остальные (при условии достижения клиничко-гематологической ремиссии к 36-му дню) — по ветви промежуточного риска. Достижение молекулярной ремиссии расценивалось как отсутствие химерного транскрипта в ходе ПЦР с чувствительностью не ниже 1×10^{-4} , подтвержденное негативным результатом в следующей ТН [14].

Результаты терапии оценивали по количеству рецидивов и числу больных, находящихся в полной продолжительной ремиссии (ППР), а также по кривым БСВ, построенным по методу Каплана—Майера [15]. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический Log-rank-критерий. При сравнении групп пациентов по качественным признакам применяли точный критерий Фишера, при сравнении по порядковому признаку — критерий Манна—Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Анализ результатов проводился с помощью программ для статистической обработки данных STATISTICA for Windows 6.0 и R-statistic. Отношение шансов рассчитано с использованием пакета программ SPSS 16.0.

Результаты

В ТН1 у всех 18 пациентов было выявлено наличие ХТр. В исследованной группе не было пациентов, не ответивших на терапию к 36-му дню

(ТН2): по данным световой микроскопии все они находились в ремиссии, но только у 3 из них зафиксирована молекулярная ремиссия в этой ТН. Это были 2 пациента с наличием *MLL-MLLT10* и 1 пациент с *MLL-AF4*. В ТН3 — после первого курса полностью транс-ретиноевой кислоты — ХТр не был выявлен еще у 4 больных: у 2 пациентов, имевших *MLL-AF4*, и у 2 пациентов с наличием химерных генов *MLL-MLLT1*, *MLL-MLLT10* соответственно. В ТН4 еще 7 пациентов достигли молекулярной ремиссии. Четверо из них первоначально имели *MLL-AF4*, двое — *MLL-EPS15*, 1 пациент — *MLL-MLLT3*. У 2 пациентов с наличием *MLL-AF4* молекулярная ремиссия зафиксирована в ТН9 (после 6-го блока высокого риска). В то же время у 3 пациентов молекулярной ремиссии достичь не удалось.

Ретроспективно пациенты были разделены на 2 группы по времени достижения молекулярной ремиссии. В 1-ю группу (с быстрым достижением молекулярной ремиссии) вошло 14 больных, у которых элиминация ХТр произошла до наступления ТН4. Ко 2-й группе (с отсутствием быстрого достижения молекулярной ремиссии) было отнесено 4 пациента, у которых элиминация ХТр произошла позже, чем ТН4, или не произошла совсем (рис. 2). Группы были сопоставимы между собой по демографическим характеристикам и инициальным факторам риска ОЛЛ, таким как уровень лейкоцитоза, наличие нейрорлейкемии, иммунофенотип, наличие *MLL-AF4*. Также не было выявлено достоверных различий между 2 группами по ответу на терапию на 8-й и 15-й дни индукционной терапии, достижению клиничко-гематологической ремиссии на 36-й день (табл. 2). В группе с быстрым достижением молекулярной ремиссии 12 из 14 пациентов продолжают находиться в ППР, у 2 развился костномозговой рецидив. В первом случае рецидив зафиксирован у пациента с наличием ХТр *MLL-AF4* в ТН8 после блока HR 2 (V), а во втором — у пациента с *MLL-EPS15* на поддерживающей терапии. Во 2-й группе, состоящей из 4 пациентов, все из которых имели ХТр *MLL-AF4*, выявлено 3 костномозговых рецидива, что статистически достоверно выше, чем в 1-й группе. Отношение шансов составило 18,0 (95% ДИ: 1,19—271,47; $p=0,044$). Только 1 пациент из группы с медленным достижением молекулярной ремиссии продолжает находиться в ППР в течение 47 мес. В отличие от других пациентов этой группы у него при мониторинге МОБ методом количественной ПЦР-РВ было выявлено постоянное снижение уровня ХТр (рис. 3). Шестилетняя БСВ в группе с быстрым достижением молекулярной ремиссии составила $0,84 \pm 0,10$, в группе с отсутствием быстрого достижения молекулярной ремиссии — $0,25 \pm 0,21$ ($p=0,023$) (рис. 4). Кумулятивная вероятность развития рецидива в 1-й группе — $0,15 \pm 0,01$,

Быстрое достижение молекулярной ремиссии

Девочка, 2 мес, *MLL-AF4+*, пациентка жива, в ППР 73 мес

ТН1	ТН2	ТН3	ТН4	ТН5	ТН6	ТН7	ТН8	ТН9
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Девочка, 7 мес, *MLL-MLLT1+*, пациентка жива, в ППР 53 мес

ТН1	ТН2	ТН3	ТН4	ТН5	ТН6
-----	-----	-----	-----	-----	-----

Девочка, 10 мес, *MLL-AF4+*, пациентка жива, в ППР 49 мес

ТН1	ТН2	ТН3	ТН4	ТН5	ТН6	ТН7	ТН8	ТН9
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Девочка, 8 мес, *MLL-MLLT10+*, пациентка жива, в ППР 42 мес

ТН1	ТН2	ТН3	ТН4	ТН5	ТН6
-----	-----	-----	-----	-----	-----

Мальчик, 8 мес, *MLL-AF4+*, пациент жив, в ППР 41 мес

ТН1	ТН2	ТН3	ТН4	ТН5	ТН6	ТН7	ТН8	ТН9
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Девочка, 7 мес, *MLL-AF4+*, пациентка жива, в ППР 35 мес

ТН1	ТН2	ТН3	ТН4	ТН5	ТН6	ТН7	ТН8	ТН9
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Мальчик, 4 мес, *MLL-AF4+*, пациент жив, в ППР 32 мес

ТН1	ТН2	ТН3	ТН4	ТН5	ТН6	ТН7	ТН8	ТН9
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Мальчик, 6 мес, *MLL-MLLT10+*, пациент жив, в ППР 31 мес

ТН1	ТН2	ТН3	ТН4	ТН5	ТН6
-----	-----	-----	-----	-----	-----

Мальчик, 8 мес, *MLL-AF4+*, пациент жив, в ППР 30 мес

ТН1	ТН2	ТН3	ТН4	ТН5	ТН6	ТН7	ТН8	ТН9
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Девочка, 9 мес, *MLL-MLLT10+*, пациентка жива, в ППР 27 мес

ТН1	ТН2	ТН3	ТН4	ТН5	ТН6
-----	-----	-----	-----	-----	-----

Мальчик, 9 мес, *MLL-MLLT10+*, пациент жив, в ППР 14 мес

ТН1	ТН2	ТН3	ТН4	ТН5	ТН6
-----	-----	-----	-----	-----	-----

Девочка, 9 мес, *MLL-MLLT1+*, пациентка жива, в ППР 12 мес

ТН1	ТН2	ТН3	ТН4	ТН5	ТН6
-----	-----	-----	-----	-----	-----

Девочка, 2 мес, *MLL-AF4+*; КМ рецидив в ТН8 — после блока HR 2(V), ТГСК, смерть в стадии ремиссии

ТН1	ТН2	ТН3	ТН4	ТН5	ТН6	ТН7	КМ рецидив	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------------	--

Мальчик, 1 день, *MLL-EPS15+*; КМ рецидив на фоне поддерживающей терапии, смерть от рецидива

ТН1	ТН2	ТН3	ТН4	ТН5	ТН6	КМ рецидив		
-----	-----	-----	-----	-----	-----	------------	--	--

Отсутствие быстрого достижения молекулярной ремиссии

Мальчик, 6 мес, *MLL-AF4+*, пациент жив, в ППР 47 мес

ТН1	ТН2	ТН3	ТН4	ТН5	ТН6	ТН7	ТН8	ТН9
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Девочка, 2 мес, *MLL-AF4+*; КМ рецидив на протоколе II, смерть от рецидива

ТН1	ТН2	ТН3	ТН4	ТН5	ТН6	ТН7	ТН8	ТН9	КМ рецидив
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------------

Девочка, 20 дней, *MLL-AF4+*; КМ рецидив на фоне поддерживающей терапии, смерть от рецидива

ТН1	ТН2	ТН3	ТН4	ТН5	ТН6	ТН7	ТН8	ТН9	КМ рецидив
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------------

Девочка, 6 мес, *MLL-AF4+*; КМ рецидив в ТН8 — после блока HR 2(V), смерть от рецидива

ТН1	ТН2	ТН3	ТН4	ТН5	ТН6	ТН7	КМ рецидив		
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------------	--	--

Рис. 2. Выявление химерного транскрипта (ХТр) методом ОТ-ПЦР у пациентов, включенных в исследование. Черным выделены точки наблюдения (ТН), в которых ХТр был обнаружен, белым - ТН, когда ХТр не определялся. ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; КМ — костный мозг

Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от времени достижения молекулярной ремиссии

Показатель	Быстрое достижение молекулярной ремиссии	Отсутствие быстрого достижения молекулярной ремиссии	<i>p</i>
Число пациентов	14	4	
Пол			
мужской	6	1	0,485
женский	8	3	
Возраст, мес			
0–6	3	1	0,083
6–12	11	3	
Инициальный лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$			
<100	8	2	0,618
≥ 100	6	2	
Инициальное поражение ЦНС			
есть	2	1	0,554
нет	12	3	
Иммунофенотип			
CD10(-)сутц(-)	10	2	0,407
CD10(-/+)сутц(-)	—	2	
CD10(-)сутц(+)	3	—	
острый недифференцированный лейкоз	1	—	
Перестройки гена <i>MLL</i>			
<i>MLL-AF4</i>	7	4	0,090
<i>MLL-MLLT1</i>	1	—	
<i>MLL-MLLT3</i>	1	—	
<i>MLL-MLLT10</i>	3	—	
<i>MLL-EPS15</i>	2	—	
Ответ на дексаметазон на 8-й день			
хороший	12	2	0,197
плохой	2	2	
Статус костного мозга на 15-й день			
M1	12	2	0,197
M2	2	2	
M3	—	—	
Клинико-гематологическая ремиссия на 36-й день			
есть	14	4	0,999
нет	—	—	
Число рецидивов	2	3	0,044
Число пациентов в ППР	12	1	

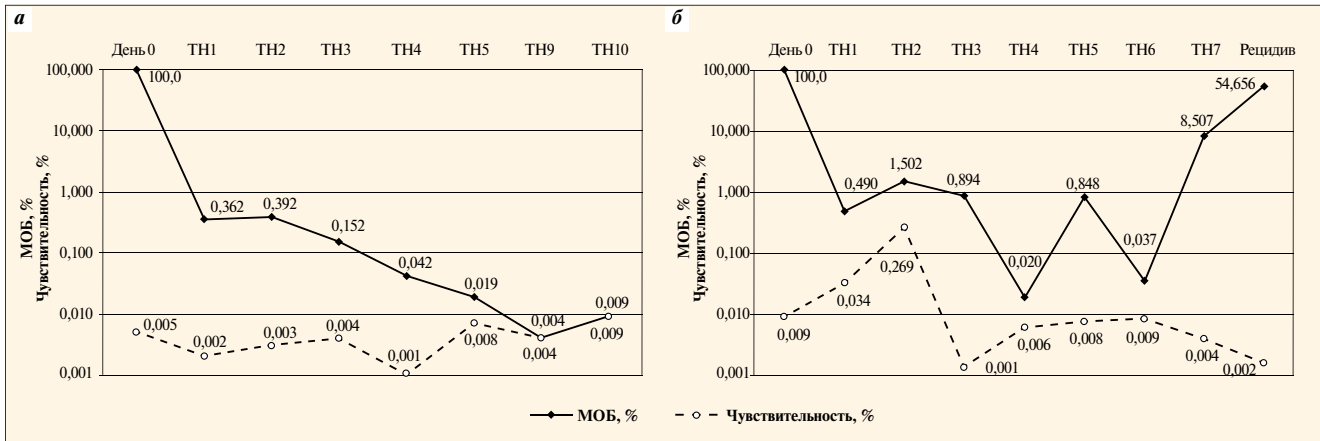


Рис. 3. Количественный мониторинг МОБ у пациентов из группы с отсутствием быстрого достижения молекулярной ремиссии: а - пример постоянного снижения уровня ХТр с достижением молекулярной ремиссии в ТН9. Начиная с этой ТН кривые чувствительности и МОБ сходятся, так как величина чувствительности является нижним пределом детекции, ниже которой ХТр не может быть обнаружен; б - пример, когда молекулярная ремиссия не достигнута

во 2-й — $0,75 \pm 0,08$ ($p=0,022$) (рис. 5). Медиана наблюдения составила 32 мес (диапазон 14–73 мес).

Обсуждение полученных результатов

Ответ на терапию ОЛЛ уже в течение длительного времени используется как один из важнейших факторов прогноза и стратификации пациентов по группам риска. Исходя из времени оценки, ответ на терапию можно подразделить на ранний, который оценивается в ходе индукционной терапии, и поздний, оцениваемый на этапах консолидации/интенсификации.

В историческом плане первым стало выявление с прогностической целью уровня лейкоцитов в периферической крови на 8-й день инициальной терапии преднизолоном. Величина БСВ у пациентов, лечившихся по протоколу ALL-BFM 83 и имевших более 1000 бластных клеток в 1 мл периферической крови (так называемый «плохой ответ» на терапию преднизолоном), составила 47%, что было достоверно ниже, чем у детей, имевших хороший ответ на преднизолон — 76% [16]. Начиная с этого времени данный критерий стал широко распространяться во всех

последующих протоколах, использующих в качестве базисного стероидного препарата преднизолон [1, 5]. Еще одним прогностическим фактором при терапии по протоколам группы BFM служит уровень МОБ, определяемый методом количественной ПЦР-РВ в геномной ДНК на момент окончания индукционной терапии (33-й день) и консолидации (78-й день). В этом случае производится определение специфических для каждого пациента перестроек генов тяжелых цепей иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов. Пациентов, у которых МОБ не определяется в обоих ТН, стратифицируют в группу стандартного риска, пациентов, имеющих уровень МОБ на 78-й день терапии $\geq 10^{-3}$ — в группу высокого риска, всех остальных — в группу промежуточного риска. В группе стандартного риска 10-летняя БСВ составляет

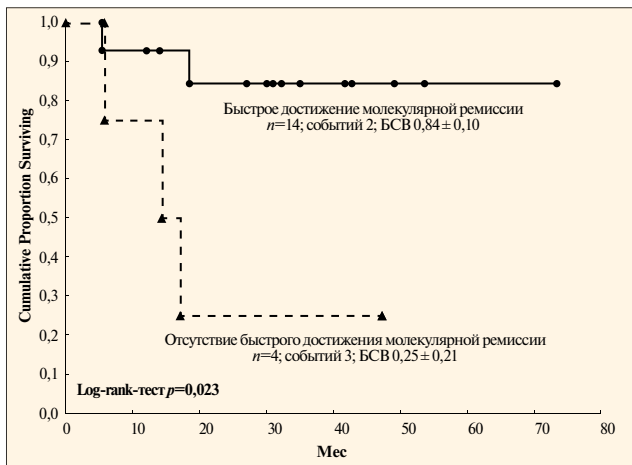


Рис. 4. Кривые БСВ в группе с быстрым достижением молекулярной ремиссии и группе без такового

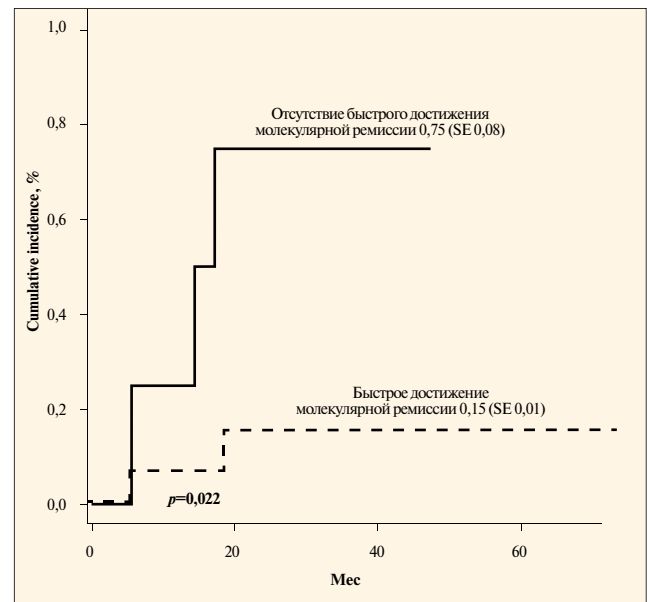


Рис. 5. Кумулятивная вероятность развития рецидива в зависимости от скорости достижения молекулярной ремиссии. SE — стандартная ошибка

93%, в группе промежуточного риска — 74%, в группе высокого риска — 16% [17]. Несколько позднее была показана прогностическая ценность оценки уровня МОБ в костном мозге на 15-й день индукционной терапии, определяемого методом проточной цитометрии. У пациентов, получавших терапию по протоколу AIEOP-BFM-ALL 2000 и имевших более 10% бластных клеток на 15-й день индукционной терапии, вероятность развития рецидива достигала 47% по сравнению с 7,5% у имевших менее 0,1% бластных клеток и 17,5% — в промежуточной группе. При использовании многофакторного анализа было показано, что данный показатель является независимым фактором риска [18]. Схожие результаты были получены в американских исследовательских группах, где показатели ответа на 19-й [19] или 29-й дни индукционной терапии [20] позволяли разделить пациентов на группы риска по вероятности развития рецидивов ОЛЛ.

Поздний ответ на терапию, оцениваемый как методом ПЦР, так и методом проточной цитометрии, показал, что сохранение МОБ в этих ТН связано с высокой вероятностью развития рецидива независимо от уровня МОБ [20–22].

В то же время наличие ХТр, выявленное методом ОТ-ПЦР, или величина МОБ, определяемая в ходе ПЦР-РВ, используется в качестве фактора ответа на терапию гораздо реже. Одна из причин этого заключается в том, что химерные гены встречаются в среднем только у 40% пациентов с ОЛЛ [23]. Однако в случаях выявления ХТр они служат высокочувствительными (10^{-4} – 10^{-6}) и стабильными маркерами [24]. Поэтому данный вариант мониторинга МОБ нашел свое применение в группах, выделенных именно по наличию конкретного химерного гена. Так, в зависимости от скорости снижения нормализованного уровня ХТр *BCR-ABL* взрослые пациенты с ОЛЛ с наличием транслокации t(9;22) (q34;q11) были разделены на 2 группы. В 1-ю группу

были отнесены пациенты, у которых происходило снижение нормализованного уровня *BCR-ABL* более чем в 100 раз от исходного в момент окончания индукционной терапии и более чем в 1000 раз после курса консолидации. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в этой группе составила 38% по сравнению с 0% у остальных пациентов [25].

Еще один часто упоминаемый недостаток использования ХТр для мониторинга МОБ — это отсутствие прямой связи между экспрессией гена, т. е. уровнем ХТр, и количеством бластных клеток в костном мозге [23], что осложняет использование выявления ХТр для количественной оценки ответа на терапию. Однако проведенное сравнение результатов оценки МОБ методами проточной цитометрии и гнездовой ОТ-ПЦР показало хорошую качественную сходимость результатов, составившую 94% [26].

Заключение

Время достижения молекулярной ремиссии служит важным показателем ответа на терапию. Отсутствие быстрого достижения молекулярной ремиссии связано с более высокой вероятностью развития рецидива ОЛЛ.

Авторы выражают глубокую благодарность всем врачам, проводившим лечение детей первого года жизни по протоколу MLL-Baby, в частности сотрудникам Областной детской клинической больницы №1 (Екатеринбург), Российской детской клинической больницы (Москва), Морозовской детской городской клинической больницы №1 (Москва), Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии (Минск), Областной детской клинической больницы (Нижегород), Детской городской больницы №1 (Санкт-Петербург), Областной детской клинической больницы (Ростов-на-Дону), Областной детской клинической больницы (Ярославль), Московского областного онкологического диспансера (Балашиха).

Л и т е р а т у р а

1. Moericke A., Reiter A., Zimmermann M. et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: Treatment results of 2,169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008;111(9):4477–89.
2. Moghrabi A., Levy D.E., Asselin B. et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;109(3):896–904.
3. Pui C.H., Campana D., Pei D. et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009;360(26):2730–41.
4. Silverman L., McLean T., Gelber R. et al. Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: results from the Dana Farber Cancer Institute Consortium. *Cancer* 1997;80:2285–95.
5. Pieters R., Schrappe M., De Lorenzo P. et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007;370(9583): 240–50.
6. Фечина Л.Г. Новые подходы в лечении острых лейкозиев у детей раннего возраста как альтернативы интенсивной программной химиотерапии в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. *Вестн Уральск мед науки* 2006;(2):38–42.
7. Fechina L., Shorikov E., Tsaur G. et al. Contribution of all-trans retinoic acid to improved early relapse-free outcome in infant acute lymphoblastic leukemia comparing to the chemotherapy alone. *Blood* 2008;110(11):832A, Abstr 2828.

8. ISCN. Guidelines for cancer cytogenetics. In: Mitelman F, eds. Supplement to an International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel, 1991; p. 1–53.
9. Borkhardt A., Repp R., Haupt E. et al. Molecular analysis of MLL/AF4 recombination in infant acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1994;8(4): 549–53.
10. Pallisgaard N., Hokland P., Riishoj D. et al. Multiplex Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction for Simultaneous Screening of 29 Translocations and Chromosomal Aberrations in Acute Leukemia. *Blood* 1998;92(2):574–88.
11. Dongen van J., Macintyre E., Gabert J. et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. *Leukemia* 1999;13(12):1901–18.
12. Gabert J., Beillard E., Velden van der V. et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia – A Europe Against Cancer Program. *Leukemia* 2003;17(12):2318–57.
13. Beillard E., Pallisgaard N., Velden van der V. et al. Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using 'real-time' quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR) – A Europe Against Cancer Program. *Leukemia* 2003;17(1):1–13.
14. Jurcic J., Nimer S., Scheinberg D. et al. Prognostic significance of minimal residual disease detection and PML/RAR-a isoform type: long-term follow-up in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2001;98(9):2651–56.
15. Kaplan E.L., Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Statistic Assoc* 1958;53:457–481.
16. Riehm H., Reiter A., Schrappe M. et al. Corticosteroid-dependent reduction of leukocyte count in blood as a prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia in childhood (therapy study ALL-BFM 83). *Klin Padiatr* 1987;199(3):151–60.
17. Flohr T., Schrauder A., Cazzaniga G. et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2008;22(4):771–82.
18. Basso G., Veltroni M., Valsecchi M. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5168–74.
19. Coustan-Smith E., Sancho J., Behm F. et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100(1):52–8.
20. Borowitz M., Devidas M., Hunger S. et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008;111(12):5477–85.
21. Dworzak M., Froeschl G., Printz D. et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99(6):1952–58.
22. Dongen van J., Seriu T., Panzer-Gruemayer R. et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 1998;352:1731–8.
23. Velden van der V., Hochhaus A., Cazzaniga G. et al. Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real-time quantitative PCR: principles, approaches, and laboratory aspects. *Leukemia* 2003;17(6):1013–34.
24. Szczepanski T. Why and how to quantify minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia? *Leukemia* 2003;21(4):622–6.
25. Pane F., Cimino G., Izzo D. et al. Significant reduction of the hybrid *BCR/ABL* transcripts after induction and consolidation therapy is a powerful predictor of treatment response in adult Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2005;19(4):628–35.
26. Popov A., Tsaour G., Ivanova A. et al. Qualitative and quantitative concordance in MRD data, assessed by flow cytometry and RT-PCR of fusion gene transcripts in infants with MLL-rearranged ALL. *Hematologica* 2009; 93(Suppl. 2):31–2.

МЕДИКО-ЧАСТОТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ (популяционное исследование)

Д.Ю. Качанов^{1,2}, Н.В. Крючко¹, Р.Т. Абдуллаев^{1,2}, Е.В. Инюшкина^{1,2},
Т.В. Шаманская¹, К.В. Добренков¹, Р.Ф. Савкова², С.Р. Варфоломеева^{1,2}

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России, Москва; ²Московский областной онкологический диспансер, Балашиха

Контакты: Денис Юрьевич Качанов totti111@list.ru

Цель исследования — изучение медико-частотных характеристик злокачественных новообразований (ЗН) у детей первого года жизни на территории Московской области (МО). Источником информации послужила база данных Детского популяционного канцер-регистра (КР) МО. За период 1990–2008 гг. выявлено 113 случаев заболевания, что составило 6% всех случаев заболевания ЗН у детей в возрасте 0–14 лет. При распределении по полу отмечено некоторое преобладание лиц мужского пола (1,2:1). Среднегодовой показатель заболеваемости (ПЗ) ЗН у детей первого года жизни в ретроспективной части исследования (1990–2000 гг.) был равен 9,0 на 100 тыс. детского населения, в проспективной части (2001–2008 гг.) — 15,4 на 100 тыс. детского населения. Показаны существенные различия в структуре заболеваемости детей первого года жизни и детей старшего возраста. В структуре заболеваемости ЗН у детей первого года жизни преобладали лейкозы — 20 (17,7%) случаев, ЗН почек — 19 (16,8%), нейробластома — 17 (15,0%) случаев. В ретроспективной части исследования были выявлены наиболее высокие ПЗ опухолями почек — 1,9, ретинобластомой и лейкозами — 1,7 на 100 тыс. детского населения. В проспективной части исследования отмечался наиболее высокий ПЗ лейкозами — 2,7, нейробластомой — 2,4 и опухолями почек — 2,1 на 100 тыс. детского населения. Общая выживаемость (ОВ) для всей группы больных за период 2001–2008 гг. составила 0,65±0,07 при медиане наблюдения 29,5 мес. Лучшие значения ОВ отмечались у пациентов с нейробластомой — 0,91±0,09. При опухолях почек ОВ была равна 0,67±0,16, при опухолях центральной нервной системы — 0,57±0,19 и при лейкозах — 0,33±0,17.

Ключевые слова: дети первого года жизни, злокачественные новообразования, заболеваемость, выживаемость, канцер-регистр

Cancer epidemiology in infants in Moscow region (population-based study)

D. Yu. Kachanov^{1,2}, N. V. Kruchko¹, R. T. Abdullaev^{1,2}, E. V. Inushkina^{1,2},
T. V. Shamanskaya¹, K. V. Dobrenkov¹, R. F. Savkova², S. R. Varfolomeeva^{1,2}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow;

²Moscow Regional Oncological Hospital, Balashiha

The aim of the study was to assess the main epidemiologic characteristics of cancer in infants in Moscow Region (MR). The database of childhood population-based cancer registry of MR served as a data source. 113 cancer cases were revealed during 1990–2008 years that comprised 6% of all cases of cancer in children 0–14 years old. The male-to-female ratio was 1.2:1. The incidence rate (IR) of cancer in infants was 9.0 per 100.000 in the retrospective part (1990–2000 years) and 15.4 per 100.000 in prospective part of the study (2001–2008 years). The unique distribution of cancer types in infants compared with children 1–14 years old was shown. The main diagnostic groups of cancer in infants were leukemia — 20 (17.7%) cases, renal tumors — 19 (16.8%) cases, neuroblastoma — 17 (15.0%) cases. The IR of leading cancer types during 1990–2000 years was 1.9 for renal tumors, 1.7 for retinoblastoma and leukemia, during 2001–2008 years IR was 2.7 for leukemia, 2.4 for neuroblastoma, 2.1 for renal tumors. The overall survival (OS) of patients with all types of tumors diagnosed during 2001–2008 was 0.65±0.07 with a median follow-up 29.5 months. The OS of patients with neuroblastoma was 0.91±0.09, renal tumors — 0.67±0.16, CNS tumors — 0.57±0.19, leukemia — 0.33±0.17.

Key words: infants, cancer, incidence, survival, cancer registry

Злокачественные новообразования (ЗН) у детей первого года жизни считаются редким заболеванием. На долю детей первого года приходится около 10% от всех случаев ЗН у детей 0–14 лет [1–4]. Вместе с тем показано, что ЗН в данной возрастной группе обладают целым рядом уникальных характеристик, отличающих их от ЗН у детей старшего возраста [1, 5].

В развитых зарубежных странах пик заболеваемости ЗН у детей приходится на малышей первого года жизни. Кроме того, структура заболеваемости ЗН у этих пациентов также существенно отличается от таковой у детей 1–14 лет. Так, у первых соотношение солидных опухолей к лейкозам составляет 5:1, тогда как у детей старшего возраста данное соотношение равно 2:1 [2].

Эпидемиологические характеристики ЗН у детей первого года жизни в Российской Федерации изучены недостаточно полно. Это связано с тем, что официальные статистические данные о заболеваемости ЗН в нашей стране традиционно не выделяют данную возрастную группу, объединяя ее с детьми 1–4 лет [6]. В.М. Мерабишвили и соавт. [7], анализируя динамику заболеваемости детского населения г. Санкт-Петербурга за период 1994–2005 гг. выявили, что показатель заболеваемости (ПЗ) у детей первого года жизни варьировал в различные периоды времени от 7,5 до 20,4 случая на 100 тыс. детского населения. К сожалению, использование стратификации ЗН по локализации первичной опухоли не позволило авторам проанализировать наиболее часто встречающиеся в данной возрастной группе нозологические формы ЗН.

Цель исследования — изучение медико-частотных характеристик ЗН у детей первого года жизни на территории Московской области (МО).

Материалы и методы

Данные о пациентах были взяты из базы данных Детского популяционного канцер-регистра (КР) МО, регистрирующего случаи заболевания у детей и подростков на территории МО. В исследование включались дети в возрасте 0 дней — 11 мес 30 дней, с установленным диагнозом ЗН за период 1990–2008 гг. (19 лет). Исследование включало ретроспективную (1990–2000 гг.) и проспективную (2001–2008 гг.) части. Выделение данных временных интервалов было обусловлено организацией детского популяционного КР и началом проспективного сбора информации о случаях заболевания детей ЗН на территории МО.

В процессе сбора информации учитывались данные, способствующие идентификации пациента, и информация, касающаяся заболевания: дата постановки диагноза, локализация первичного ЗН, гистологический вариант ЗН, распространенность опухолевого процесса, вид лечения, которому подвергся пациент.

Всего в исследование было включено 113 больных: из них 43 (38,1%) пациента зарегистрированы ретроспективно, 70 (61,9%) — проспективно. Для сбора и уточнения информации использовали карту учета пациентов с онкологическими заболеваниями, состоящих на учете в медицинских учреждениях МО [8]. Карта учета пациентов с онкологическими заболеваниями разработана совместно сотрудниками детского онкологического отделения №7 Московского областного онкологического диспансера (МООД) и Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии и является документом обязательной ежегодной отчетности руководителей муниципальных управлений/департаментов здравоохранения муниципальных образований МО.

Сбор информации осуществляли также непосредственно в лечебных учреждениях, оказывающих помощь данному контингенту больных. Тридцать пять (31,0%) пациентов получали специальное лечение только в условиях МООД, 27 (23,9%) — в МООД и одном из онкологических отделений г. Москвы, 46 (40,7%) — только в онкологических отделениях г. Москвы и других городов РФ. Двое (1,8%) больных получали лечение в неонкологических стационарах, у 3 (2,7%) пациентов место лечения уточнить не удалось. Для выяснения их актуального статуса рассылали запросы в учреждения управления здравоохранения муниципальных образований МО и проводили телефонные интервью с врачами-педиатрами, осуществляющими диспансерное наблюдение пациентов.

Морфологические диагнозы были стратифицированы согласно Международной классификации болезней в онкологии 3-го пересмотра (International Classification of Diseases for Oncology, 3 ed., ICD-O-3) [9], далее опухоли группировались согласно Международной классификации ЗН детского возраста 3-го пересмотра (International Classification of Childhood Cancer, 3 ed., ICC-3) [10]. В исследование включались пациенты со злокачественными опухолями (код биологического поведения по ICD-O-3 «3»). Исключение составили опухоли центральной нервной системы (ЦНС) (диагностическая группа III) и интракраниальные и интраспинальные герминогенные опухоли (диагностическая подгруппа Ха). Согласно международным рекомендациям опухоли, относящиеся к указанным группам, регистрировались независимо от биологического поведения [10]. Для определения даты постановки диагноза использовались рекомендации, разработанные Европейским объединением КР (European Network of Cancer Registries — ENCR) [11].

В группу сравнения при анализе повозрастного показателя и структуры заболеваемости вошли 859 пациентов в возрасте 1–14 лет, включенных в проспективную часть (2001–2008 гг.) детского популяционного КР МО.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Excel 2003 и Statistica 6.0. Статистический анализ проведен на 01.06.2009 г. Рассчитывался ПЗ в группе детей первого года жизни, а также повозрастной показатель заболеваемости. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали по методу Каплана–Майера [12]. Рассчитывали ОВ для всех групп ЗН и отдельно для наиболее часто встречающихся диагностических групп ЗН. Данные о ежегодной численности населения МО были получены в территориальном органе Федеральной службы государственной статистики по МО. Средняя численность детского населения первого года жизни за анализируемый период времени составила $49\ 152 \pm 1698$.

Результаты исследования

За период 1990–2008 гг. зарегистрировано 113 случаев заболевания детей первого года жизни, что составило 6% всех случаев заболевания ЗН детей в возрасте 0–14 лет. При распределении по полу отмечено некоторое преобладание лиц мужского пола (1,2:1).

Число ежегодно регистрируемых случаев заболевания детей первого года жизни варьировало от 1 в 1990 г. до 11 — в 2006 и 2007 гг., среднее значение составило $5,9 \pm 0,7$ случая в год. За период 1990–2000 гг. среднее число ежегодно регистрируемых случаев заболевания составило $3,9 \pm 0,7$ (разброс 1,0–8,0), за период 2001–2008 гг. оно было равно $8,7 \pm 0,6$ (разброс 6,0–11,0). Среднегодовой ПЗ ЗН у детей первого года жизни в ретроспективной части исследования (1990–2000 гг.) был равен $9,0 \pm 1,6$ на 100 тыс. детского населения (разброс 2,3–18,8), в проспективной части (2001–2008 гг.) составил $15,4 \pm 0,9$ на 100 тыс. детского населения (разброс 12,6–18,6).

В структуре ЗН у детей первого года жизни в период 1990–2008 гг. преобладали лейкозы — 20 (17,7%) случаев, опухоли почек — 19 (16,8%), нейробластома — 17 (15,0%), ретинобластома — 14 (12,4%) и опухоли ЦНС — 13 (11,5%) случаев (рис. 1). В ретроспективной части исследования в структуре заболеваемости преобладали опухоли почек — 9 (20,9%) случаев, лейкозы и ретинобластома — по 8 (18,6%) случаев. В проспективной части исследования за период 2001–2008 гг. структура заболеваемости ЗН у детей первого года жизни несколько отличалась. Наибольший удельный вес в структуре заболеваемости имели лейкозы — 12 (17,1%) случаев, наиболее частой злокачественной солидной опухолью являлась нейробластома — 11 (15,7%) случаев, далее следовали опухоли почек — 10 (14,3%), опухоли ЦНС и саркома мягких тканей (СМТ) — по 8 (11,4%) случаев. Стати-

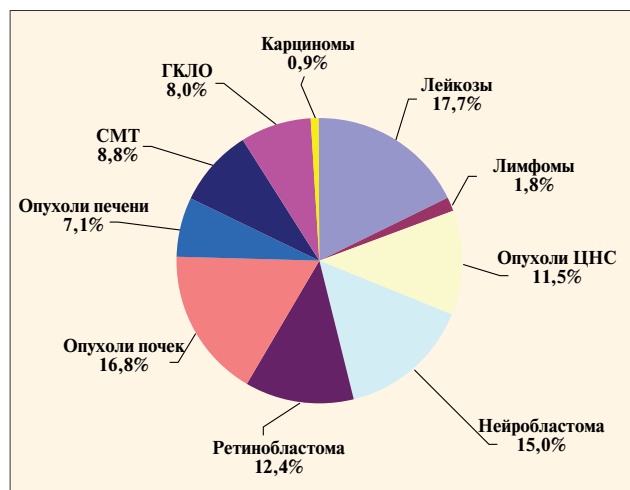


Рис. 1. Структура заболеваемости детей первого года жизни за период 1990–2008 гг.

стически значимых различий в структуре заболеваемости за 2 временных периода выявлено не было.

В структуре заболеваемости лейкозами у детей первого года жизни за период 1990–2008 гг. преобладал острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — 13 (65,0%) случаев, далее следовали острый миелоидный лейкоз — 4 (20,0%) случая, по 1 (5,0%) случаю пришлось на ювенильный миеломоноцитарный лейкоз и хронический миелолейкоз. У 1 (5,0%) пациента точный вариант лейкоза установлен не был, ребенок погиб до поступления в специализированный онкологический стационар.

Сравнительный анализ заболеваемости детей первого года жизни отдельными нозологическими формами показал, что в проспективной части исследования ПЗ по всем группам ЗН (за исключением ретинобластомы) превышали аналогичные показатели в ретроспективной части (табл. 1). В ретроспективной части исследования были выявлены наиболее вы-

Таблица 1. Заболеваемость ЗН детей первого года жизни в Московской области и Восточной Европе (на 100 тыс. детского населения)

Диагностическая группа	Показатель заболеваемости		
	Московская область	Восточная Европа (данные ACCIS) [13]	
	1990–2000 гг.	2001–2008 гг.	1988–1997 гг.
I. Лейкозы	1,7	2,7	2,6
III. Опухоли ЦНС	1,0	1,7	2,7
IV. Нейробластома	1,3	2,4	4,3
V. Ретинобластома	1,7	1,3	1,3
VI. Опухоли почек	1,9	2,1	1,9
VII. Опухоли печени	0,2	1,6	1,2
IX. Саркомы мягких тканей	0,4	1,8	1,4
X. Герминогенные опухоли	0,6	1,3	Нет данных

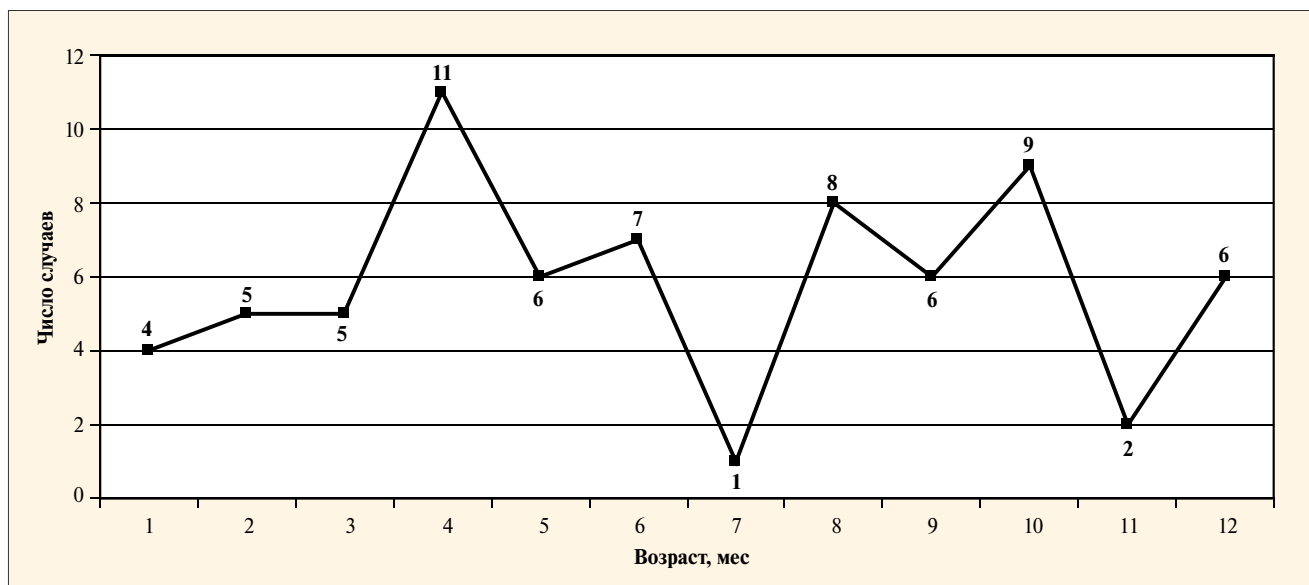


Рис. 2. Возраст на момент постановки диагноза ЗН у детей первого года жизни за период 2001–2008 гг.

сокие ПЗ опухолями почек — 1,9, ретинобластомой и лейкозами — 1,7 на 100 тыс. детского населения. В проспективной части исследования отмечались наиболее высокие показатели заболеваемости лейкозами — 2,7, нейробластомой — 2,4 и опухолями почек — 2,1 на 100 тыс. детского населения.

Указание точной даты постановки диагноза у всех пациентов в проспективной части исследования позволило провести их возрастной анализ. В 14 (20,0%) случаях диагноз был установлен в течение первых 3 мес жизни, в 24 (34,3%) — в возрасте 4–6 мес, в 15 (21,4%) — в возрасте 7–9 мес и в 17 (24,3%) случаях — в возрасте 10–12 мес. Наибольшее число диагнозов ЗН пришлось на возраст 4 мес — 11 (15,7%) случаев (рис. 2). У детей первого месяца жизни диагноз ЗН был установлен лишь в 4 (5,7%) случаях. Из них в 2 (50%) наблюдениях была герминогенно-клеточная опухоль (ГКЛО) и по 1 (25%) случаю пришлось на нейробластому и ОЛЛ. Отсутствие данных о точной дате постановки диагноза у части больных, зарегистрированных ретроспективно, не позволило провести подобный анализ за период 1990–2000 гг.

Число ежегодно регистрируемых случаев смерти детей, заболевших ЗН на первом году жизни, за период 1990–2008 гг. было равно $1,6 \pm 0,4$ (разброс 0–5,0). Среднее значение показателя смертности от ЗН детей первого года жизни составило $1,5 \pm 0,43$ (разброс 0–5,2). Среднее значение аналогичного показателя в ретроспективной части исследования было равно $0,6 \pm 0,43$ (разброс 0–4,4), в проспективной части — $2,7 \pm 0,63$ на 100 тыс. детского населения (разброс 0–5,2). Главными причинами смерти за весь период исследования являлись лейкозы — 8 (25,8%) случаев, опухоли почек — 6 (19,4%) и опухоли ЦНС — 5 (16,1%) случаев. Отмечены различия в структуре смертности в 2 временных интервалах. В ретроспективной части исследования основными

причинами смерти детей первого года жизни были опухоли почек — 3 (27,3%) случая, лейкозы, опухоли ЦНС и нейробластома — по 2 (18,2%) случая, тогда как в проспективной части доминировали лейкозы — 6 (30,0%) случаев, по 3 (15,0%) случая пришлось на опухоли ЦНС, опухоли почек, печени и СМТ.

Проспективная регистрация точной даты смерти пациентов за период 2001–2008 гг. позволила оценить частоту так называемой «ранней» смерти детей первого года жизни от ЗН, под которой понимают смерть в течение первых 30 дней с момента постановки диагноза. Из 70 проспективно зарегистрированных больных погиб 21 (30%) пациент, при этом в 6 (8,5%) случаях смерть наступила в течение первых 30 дней с момента постановки диагноза.

В группе проспективно зарегистрированных больных проведен анализ ОВ. Для всей группы больных ОВ за период 2001–2008 гг. составила $0,65 \pm 0,07$ при медиане наблюдения 29,5 мес (рис. 3). Кроме того, проанализирована ОВ больных в зависимости от гистологического вида опухоли. Наиболее высокие значения ОВ отмечались у пациентов с нейробластомой — $0,91 \pm 0,09$. При других ЗН ОВ составила $0,67 \pm 0,16$ при опухолях почек, $0,57 \pm 0,19$ при опухолях ЦНС и $0,33 \pm 0,17$ при лейкозах (рис. 4).

Проведено сравнение ПЗ и структуры заболеваемости в группах детей первого года жизни и детей 1–14 лет, зарегистрированных проспективно за период 2001–2008 гг. Изучение повозрастного ПЗ детей 0–14 лет на территории МО показало, что наиболее высокие значения отмечались у детей до 5 лет с пиком заболеваемости на 3-м году жизни (рис. 5). В табл. 2 представлены сравнительные данные структуры заболеваемости детей первого года и детей в возрасте 1–14 лет за период 2001–2008 гг.

Проведен анализ латеральности поражения при ретинобластоме и нефробластоме в зависимости от

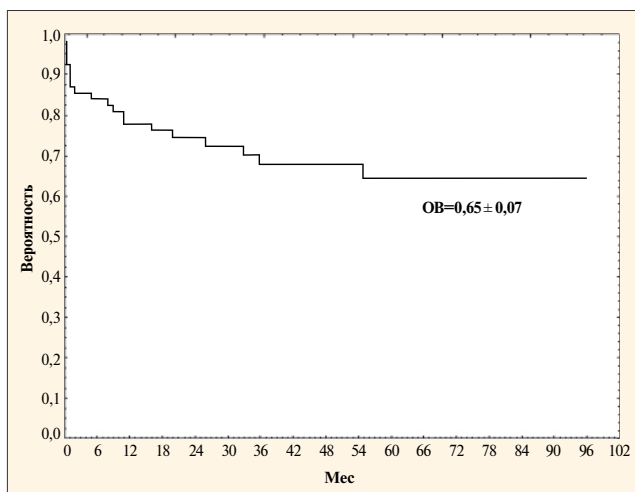


Рис. 3. ОВ детей первого года жизни со всеми видами ЗН за период 2001–2008 гг.

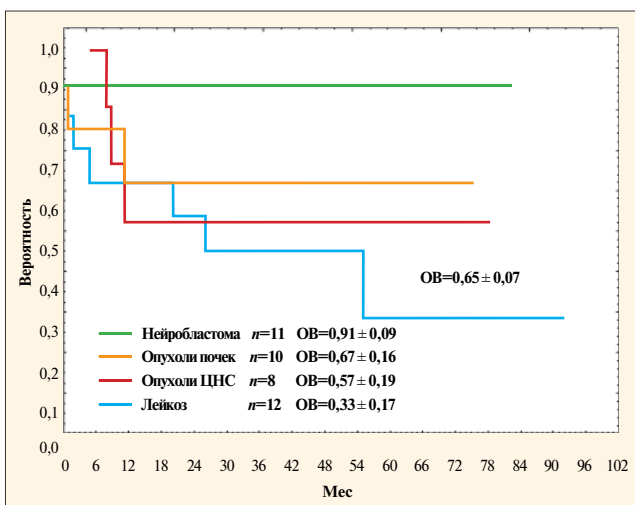


Рис. 4. ОВ детей первого года жизни в зависимости от гистологического вида опухоли за период 2001–2008 гг.

Таблица 2. Структура заболеваемости ЗН детей в МО в зависимости от возраста за период 2001–2008 гг.

Диагностическая группа	Заболеваемость, %	
	возраст < 1 года	возраст 1–14 лет
I. Лейкозы	17,2	33,4
II. Лимфомы	1,4	13,3
III. Опухоли ЦНС	11,4	21,8
IV. Нейробластома	15,7	4,9
V. Ретинобластома	8,6	2,0
VI. Опухоли почек	14,3	4,8
VII. Опухоли печени	10,0	1,3
VIII. Опухоли костей	0,0	6,4
IX. Саркомы мягких тканей	11,4	5,5
X. Герминогенные опухоли	8,6	3,6
XI. Карциномы	1,4	3,0
Всего...	100,0	100,0



Рис. 5. Повозрастной ПЗ ЗН у детей 0–14 лет за период 2001–2008 гг.

возраста пациента. Билатеральная ретинобластома выявлялась существенно чаще у детей первого года жизни — 4 (66,6%) случая из 6 — по сравнению с детьми более старшего возраста — 1 (5,9%) случай из 13 ($p=0,01$). При нефробластоме билатеральное поражение отмечалось в 2 (22,2%) из 9 случаев у детей первого года жизни и в 4 (12,1%) из 32 случаев у пациентов в возрасте 1–14 лет ($p=0,84$).

Обсуждение

Были изучены медико-частотные характеристики ЗН у детей первого года жизни на территории МО. Настоящее исследование отличает его популяционный характер, позволивший избежать проблемы селекции пациентов. Разделение всего периода исследования на 2 временных интервала было обусловлено организацией на территории МО в 2000 г. детского популяционного КР и началом проспективной регистрации ЗН у детей и подростков. Выявленные в ретроспективной и проспективной части исследования особенности медико-частотных характеристик ЗН у детей первого года жизни были, на наш взгляд, обусловлены, в первую очередь, различиями в сборе информации: ретроспективно собранный материал неминуемо ведет к потере данных о части случаев заболевания. Отражением этого явилось меньшее значение ПЗ и показателей смертности детей первого года жизни в ретроспективной части исследования, связанное с недоучетом части случаев заболевания, в первую очередь с наиболее агрессивным течением и плохим прогнозом.

Интересным представляется сравнительный анализ ПЗ ЗН у детей первого года жизни в МО и в зарубежных странах. Данные, приведенные в книге «Заболеваемость детей злокачественными новообразованиями в мире» (International incidence of childhood cancer, vol. II), говорят о существенных различиях рассматриваемого показателя в разных странах мира [14]. Наиболее высокие значения ПЗ детей первого года жизни отмечаются в экономически развитых странах, где он составляет 22–24 случая на 100 тыс. детского населения [3, 4, 14]. Существенные колебания ПЗ детей данного возраста отмечены в различных регионах Европы, что подтверждается данными Автоматизированной системы по учету ЗН у детей в Европе (Automated Childhood Cancer Information System — ACCIS) [15]. Так, наиболее высокая заболеваемость отмечалась в Северной Европе, наименьшая — в Восточной Европе и Великобритании [15]. Полученный в проспективной части нашего исследования ПЗ 15,4 на 100 тыс. детского населения был сопоставим с аналогичным показателем в ряде европейских стран, Республике Беларусь и данными популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга [7, 14, 16]. Так, ПЗ детей первого года жизни в Чехии был равен 16,0 на 100 тыс. детского населения, аналогичный показатель в Венгрии составил — 14,8 на 100 тыс. детского населения [14].

ЗН у детей первого года жизни существенно отличаются от ЗН у детей старшего возраста. Данные нашего исследования подтвердили иную структуру заболеваемости ЗН у детей первого года жизни. Так, у детей в возрасте старше 1 года удельный вес гемобластозов в структуре заболеваемости составлял 47%, тогда как у детей первого года жизни не превышал 20%. Напротив, удельный вес экстракраниальных солидных опухолей у детей первого года жизни составлял 70% против 31,5% у детей 1–14 лет. Следует обратить внимание, что некоторые группы ЗН встречаются у детей первого года жизни чрезвычайно редко. К ним относят лимфомы, злокачественные опухоли костей и карциномы.

Анализ структуры заболеваемости детей первого года жизни ЗН, полученной в нашем исследовании, выявил некоторые ее отличия от данных зарубежных КР: меньший «вклад» в структуру заболеваемости опухолей ЦНС и особенно нейробластомы. Указанные особенности были подтверждены изучением ПЗ отдельными нозологическими видами опухолей. Как видно из табл. 1, наибольшие различия в ПЗ при сравнении данных МО с цифрами, полученными в странах Восточной Европы в рамках проекта ACCIS, касались опухолей ЦНС и нейробластомы. Следует отметить, что опухоли ЦНС представляют существенные трудности для регистрации КР, поскольку часть пациентов с доброкачественными новообразованиями ЦНС получает лечение в специализированных нейрохирургических стационарах и не попадает в поле зрения детских онкологов [17]. Указанные трудности регистрации могут объяснять несколько меньший ПЗ опухолями данной группы, полученный в нашем исследовании.

Напротив, низкие значения ПЗ нейробластомой у детей первого года жизни на территории МО, по нашему мнению, имеют другое объяснение. Нейробластома является самым частым ЗН у детей первого года жизни в развитых странах [3, 4]. Вместе с тем заболеваемость нейробластомой характеризуется наиболее значимыми географическими различиями [14]. По-видимому, это связано не только и не столько с этническими особенностями, а с иным биологическим поведением нейробластомы у детей первого года жизни. В настоящее время уточнено, что нейробластома у детей первого года жизни часто протекает бессимптомно, у большинства детей выявляются локализованные стадии заболевания [18]. Кроме того, продемонстрирована способность опухолей к спонтанной регрессии и дифференцировке [18]. У ряда больных заболевание протекает бессимптомно, опухоль может спонтанно регрессировать и, следовательно, подобные случаи не будут выявлены. Подобная гипотеза была предложена несколькими авторами [19, 20]. Так, J.E. Powell и соавт. [19], отмечая меньшую заболеваемость нейробластомой у детей в Великобритании по сравнению со странами Цен-

тральной Европы (Австрия, Германия, Франция), пришли к выводу, что одним из объяснений этого может служить описанный выше феномен спонтанной регрессии. Авторы предполагают, что более низкая заболеваемость нейробластомой может быть следствием особенностей системы мониторинга за здоровыми детьми и доступности диагностических методов исследования, в частности ультразвукового (УЗ-) исследования. В Великобритании в отличие от стран Центральной Европы частота профилактических осмотров детей раннего возраста меньше и данные осмотры часто проводятся не врачом, а специально обученной медицинской сестрой [19]. Ряд авторов рассматривают качественный осмотр ребенка, включая пальпацию живота, где чаще всего локализуется опухоль, в качестве эффективного метода для раннего выявления нейробластомы [21]. Итальянские исследователи напрямую связывают повышение ПЗ нейробластомой на севере Италии с широким внедрением УЗ-диагностики в практику перинатальной медицины [22].

Оценка распределения случаев заболевания детей ЗН в зависимости от латеральности поражения представляет особый интерес для изучения механизмов канцерогенеза. Именно подобный анализ случаев ретинобластомы позволил А.С. Knudson в 1971 г. сформулировать знаменитую теорию «двух мутаций», лежащих в основе заболевания [23]. Выявленный нами большой удельный вес случаев билатеральной ретинобластомы у детей первого года жизни по сравнению с детьми старшего возраста подтверждается работами других авторов. Так, в США билатеральная ретинобластома составляет 42% всех случаев заболевания у детей первого года жизни, тогда как у детей второго года жизни ее удельный вес снижается до 21%, а в более старших возрастных группах не превышает 9% [24]. Напротив, отсутствие подобных различий при нефробластоме объясняется тем, что медиана возраста на момент заболевания билатеральной нефробластомой составляет 23 мес у мальчиков и 28,5 мес — у девочек [25].

Интересным представляется оценка возраста на момент постановки диагноза. Американские исследователи показали, что критическим возрастом с точки зрения постановки диагноза у детей первого года жизни являются первые 30 дней жизни [1]. На первый месяц жизни приходится пик выявления ЗН в США. Так, у 38% пациентов первого года жизни диагноз герминогенной опухоли был установлен в течение первого месяца жизни, половина всех случаев нейробластомы у детей первого года жизни диагностируется в течение первых 4 мес жизни. Данные нашего исследования указывают на то, что в МО диагноз ЗН у детей на первом году жизни устанавливается в более поздние сроки, поскольку кривая возраста на момент постановки диагноза смещена вправо.

Результаты терапии детей первого года жизни, полученные в нашем исследовании, были несколько хуже, чем в развитых зарубежных странах [5, 26]. Так, в США, по данным Программы регистрации статистических данных по онкологической заболеваемости и смертности (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program — SEER), 5-летняя выживаемость детей первого года жизни равна 71% [26]. Одним из объяснений худших результатов терапии может стать позднее поступление детей в специализированные онкологические стационары. Популяционные исследования, проведенные в США и Италии, показали, что дети первого года жизни имеют повышенный риск ранней смерти по сравнению с пациентами старшего возраста. При этом под ранней смертью понимают смерть в течение первых 30 дней с момента постановки диагноза [27, 28]. Частота случаев ранней смерти в группе детей первого года жизни в исследованиях цитируемых авторов была равна 6,2–10,1% [27, 28], в МО данный показатель не отличался от результатов, полученных в зарубежных исследованиях, и был равен 8,5%.

Анализ выживаемости пациентов в зависимости от вида ЗН продемонстрировал существенные возрастные различия при некоторых заболеваниях. Так, наилучшие результаты лечения в нашем исследовании были получены у пациентов с нейробластомой, наихудшие — у больных с опухолями ЦНС и лейкозами. Как уже отмечалось ранее, нейробластома у детей на первом году жизни протекает благоприятно и прогноз существенно лучше, чем у пациентов старшего возраста. Напротив, при лейкозах и опухолях ЦНС прогноз у первых значительно хуже, чем у вторых. Эти особенности показаны в популяционных исследованиях, проведенных в других странах [13, 26]. Так, в США, по данным SEER, 5-летняя выживаемость детей первого года жизни составила 90% при нейробластоме, 80,4% — при опухолях почек, 55,1% — при лейкозах и 47,3% — при опухолях ЦНС [26].

Таким образом, наше исследование подтвердило описанные ранее эпидемиологические особенности, характерные для детей первого года жизни. Важной проблемой является поздняя диагностика ЗН в данной возрастной группе. Задержка начала терапии детей со ЗН может существенно ухудшить долгосрочный прогноз, повысить вероятность смерти в ранние сроки с момента постановки диагноза. По нашему мнению, чрезвычайно актуальна разработка специальных образовательных программ для врачей-педиатров, направленных на раннюю диагностику ЗН у детей, в том числе раннего возраста. Кроме того, более широкое внедрение УЗ-диагностики и УЗ-скрининга в повседневную практику позволит выявлять опухоли на ранних стадиях заболевания.

Л и т е р а т у р а

1. Gurney J.G., Ross J.A., Wall D.A. et al. Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(5): 428–32.
2. Birch J.M., Blair V. The epidemiology of infant cancers. *Br J Cancer Suppl* 1992;18:S2–S4.
3. Kaatsch P., Spix C. German Childhood Cancer Registry – annual report 2006/07 (1980–2006). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University of Mainz, Germany 2008. www.kinderkrebsregister.de [access 15.08.2009].
4. Desandes E., Clavel J., Berger C. et al. Cancer incidence among children in France, 1990–1999. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(7):742–8.
5. Kaatsch P., Michaelis J. Epidemiological data on childhood malignancies in the first year of life. *Contrib Oncol* 1990;41:1–7.
6. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Рос-медтехнологий», 2009; с. 221–39.
7. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Динамика онкологической заболеваемости и смертности детского населения (0–14) в Санкт-Петербурге. *Вопр онкол* 2008;54(3):272–80.
8. Шаманская Т.В. Дескриптивная эпидемиология гемобластозов у детей и подростков Московской области. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
9. International Classification of Diseases for Oncology. Eds.: A. Fritz, C. Percy, A. Jack et al. Geneva: World Health Organization, 2000; p. 43–104.
10. Steliarova-Foucher E., Stiller C., Lacour B., Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. *Cancer* 2005;103:1457–67.
11. Recommendations for coding of incidence date. European Network of Cancer Registries. <http://www.enrc.com.fr/incideng.pdf> [access 25.08.2009].
12. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–81.
13. Cancer in children and adolescents in Europe. Eds.: E. Steliarova-Foucher, J.W. Coebergh, P. Kaatsch et al. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2019–149.
14. International incidence of childhood cancer, volume II. IARC scientific publication no. 144. Eds.: D.M. Parkin, E. Kramarova, G.J. Draper et al. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1998.
15. Stiller C.A., Marcos-Gragera R., Ardanaz E. et al. Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):1952–60.
16. Савва Н.Н., Зборовская А.А., Алейникова О.В. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь. Заболеваемость, выживаемость, смертность, паллиативная помощь. Минск, 2008; с. 12–6.
17. Kaatsch P., Rickert C.H., Kühl J. et al. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer* 2001;92:3155–64.
18. Berthold F., Simon T. Clinical presentation. In *Neuroblastoma*. Springer 2005; p. 63–86.
19. Powell J.E., Estève J., Mann J.R. et al. Neuroblastoma in Europe: differences in the pattern of disease in the UK. SENSE. Study group for the Evaluation of Neuroblastoma Screening in Europe. *Lancet* 1998;352(9129):682–7.
20. Juárez-Ocaña S., Palma-Padilla V., González-Miranda G. et al. Epidemiological and some clinical characteristics of neuroblastoma in Mexican children (1996–2005). *BMC Cancer* 2009;9:266.
21. Armata J., Hnatko-Kolacz M. The physician's hands and early detection of neuroblastoma. *Arch Dis Child* 1994;70:253.
22. Dalmaso P., Pastore G., Zuccolo L. et al. Temporal trends in the incidence of childhood leukemia, lymphomas and solid tumors in north-west Italy, 1967–2001. A report of the Childhood Cancer Registry of Piedmont. *Haematologica* 2005;90:1197–204.
23. Knudson A.G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:820–3.
24. Young J.L., Smith M.A., Roffers S.D. et al. Retinoblastoma. In: L.A.G. Ries, M.A. Smith, J.G. Gurney et al (eds.). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99–4649. Bethesda, MD, 1999:73–8.
25. Breslow N., Olshan A., Beckwith J.B., Green D.M. Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 1993;21(3):172–81.
26. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Eds.: M.J. Horner, L.A.G. Ries, M. Krapcho et al. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.
27. Hamre M.R., Williams J., Chuba P. et al. Early deaths in childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000;34(5):343–7.
28. Pastore G., Viscomi S., Mosso M.L. et al. Early deaths from childhood cancer. A report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont, Italy, 1967–1998. *Eur J Pediatr* 2004;163(6):313–9.

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Онкогематология», следует руководствоваться следующими правилами:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (компакт-диск или дискета) с распечаткой на бумаге формата А4 в двух экземплярах (таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, резюме — на отдельных листах).

Шрифт — Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, город.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья — не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики — не более 5 страниц; обзор литературы — не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений. Объем резюме — не более 1/3 машинописной страницы с указанием **ключевых слов**.

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы — четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0—10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.
- Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование не-общепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков — обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

- Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.
- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» — в английском тексте).
- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.
- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.
- При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.
- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).
- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательнее не более 20—25 источников, в обзорах литературы — не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, а/я 35 либо по электронной почте на адрес редакции: redactor@abvpress.ru с обязательным указанием названия журнала.

Общественная организация «Национальное общество детских гематологов и онкологов» (НОДГО)

Общественная организация «Национальное общество детских гематологов и онкологов» (НОДГО) представляет собой объединение членов, созданное для защиты интересов и достижения целей Общества.

Решение о создании данной организации было принято на X рабочем совещании руководителей детских онкогематологических центров и отделений субъектов РФ «Актуальные проблемы детской гематологии и онкологии», проходившем в Москве в ноябре 2009 г.

Цели НОДГО:

1. Содействие созданию благоприятных условий для совершенствования современных методов диагностики и лечения гематологических и онкологических заболеваний у детей, а также развития реабилитационных программ и программ паллиативного лечения.
2. Содействие в организации специализированной помощи (в области гематологии и онкологии) в субъектах РФ, направление своих экспертов в регионы для развития как специализированной службы в целом, так и отдельных ее направлений.
3. Содействие внедрению в обществе гуманистического отношения к детям с гематологическими/онкологическими заболеваниями и их семьям, помощь в защите их прав и законных интересов.
4. Борьба против использования в области детской гематологии/онкологии методов диагностики и лечения, не отвечающих принятым международным стандартам, требованиям безопасности, не прошедших необходимых клинических исследований.

Необходимость объединения врачей различных специальностей в общественную организацию продиктована желанием улучшить качество оказания помощи пациентам, стандартизировать методы диагностики, лечения и реабилитации. Основной причиной создания общества стало понимание врачами того, что каждый ребенок независимо от места проживания, материальных условий семьи должен получить необходимую ему специализированную помощь, одинаковую по своей эффективности, где бы то ни было — в Москве или в небольшом городе, вдалеке от крупных центров. Сегодня никого не удивляют показатели выживаемости при онкологических заболеваниях у детей, превышающие 70—80%. Однако получить такие результаты можно либо в крупных центрах, либо в рамках мультицентровых клинических исследований. Реальная ситуация на местах, к сожалению, существенно хуже. И вся интеллектуальная мощь, все усилия врачей различных специальностей сегодня собраны воедино, для того чтобы улучшить результаты лечения пациентов.

В защите нуждаются не только пациенты, но и врачи. До сих пор нет нормативных актов, которые позволили бы определить место детского гематолога/онколога в системе оказания помощи детям с гематологическими/онкологическими заболеваниями. Объединенные отделения гематологии/онкологии на местах стали реальностью нашего времени. Эта модель — наиболее экономически обоснованна и целесообразна для регионов РФ.

Общие усилия во благо детей!

Интересы Общества совпадают с интересами пациентов и их семей, мы уверены, что наш девиз станет мощным толчком к объединению сил для достижения поставленных целей. Для их реализации Общество вправе защищать интересы и оказывать всестороннюю помощь и поддержку своим членам.

Членами организации могут стать полностью дееспособные граждане РФ, иностранные граждане, лица без гражданства, законно находящиеся в РФ, и юридические лица — общественные объединения. Организация открыта для новых членов.

Для вступления в «Национальное общество детских гематологов и онкологов» следует подать заявление на имя президента НОДГО, проф. А.А. Масчана. Связаться с НОДГО можно по электронному адресу: nodgo@mail.ru.

С.Р. Варфоломеева, исполнительный директор НОДГО