

Т.В. Степанова, В. Герайн
**СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ
ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ**

*ГБОУ ВПО ВГМА им.Н.Н.Бурденко,
институт детской патологии, Майнц, Германия*

Резюме: В работе проведен анализ данных мультицентрового исследования результатов лечения 1079 детей с острым лимфобластным лейкозом в возрасте от 1 до 15 лет. Согласно нашим данным выход в ремиссию наблюдался в 84-92% случаев. В 29 % случаев угрозу жизни пациентов представляли инфекционные осложнения на фоне нейтропении. Этиология сепсиса чаще всего была смешанной (63%), реже Гр+ (13%), Гр-(12%) или грибковой (12%). При непрограммной болезни все пациенты имели летальный исход при возникновении сепсиса, и 50% применяемой в рецидиве болезни (50%). В группе стандартного риска характерен поздний рецидив; среднего и высокого риска – ранний и очень ранний рецидивы

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, инфекционные осложнения, сепсис, летальный исход, выживаемость.

Актуальность. В 1991 году в соответствии с программой «Лейкемия» была создана и оснащена целая сеть детских онкогематологических центров в 11 регионах России. Это позволило применять современные технологии и протоколы лечения онкогематологических заболеваний у детей. На примере самого распространенного в детском возрасте злокачественного заболевания -острого лимфобластного лейкоза можно проследить положительное влияние внедрения в педиатрическую практику современных методов диагностики и терапии на результаты лечения и отдаленный прогноз.

До 1990 года результаты лечения ОЛЛ у детей были неутешительными, выживаемость пациентов была не более 5%. Прогресс в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей обусловлен применением программного лечения в инициальном периоде болезни, включающего индукцию и консолидацию ремиссии, курсы интенсификации и поддерживающую терапию. Новая стратегия лечения позволяет достичь более высоких результатов излечения с 5 летней бессобытийной выживаемостью 65-75% [5, 6]. Отвечающим современным требованиям программного лечения ОЛЛ, а также наиболее оптимальным для реализации его в России, стал протокол ALL-BFM-90, предложенный группой BFM. В отличие от оригинала его модифицированный вариант (ALL-BFM-90m) с редукцией дозы метотрексата до 1г/м² вместо 5г/м² и дозой краниального облучения 18грей стал доступным не только крупным центрам, но и небольшим отделениям детской гематологии и поэтому получил широкое распространение в России.

Целью исследования явился анализ результатов лечения детей с ОЛЛ на фоне программной терапии по протоколу ALL-BFM-90m в центрах детской онкогематологии объединенных единой стратегией и тактикой в диагностике, терапии и объективизации результатов лечения в рамках мультицентрового исследования (центры детской онкогематологии были созданы в России в городах: Владивостоке, Волгограде, Воронеже, Екатеринбурге, Ростова на Дону, Новосибирске, Новокузнецке, Омске, Хабаровске при поддержке благотворительной организации Care Германия).

Материал и методы исследования. В нашей работе представлены данные мультицентрового исследования результатов лечения 1079 детей с острым лимфобластным лейкозом в возрасте от 1 до 15 лет, в центрах детской онкогематологии с 1991 по 1998 годы. Возрастная медиана составляла 6,5 лет, соотношение мальчики/ девочки было–1,4/1). 972 пациентам проводилось программное лечение по модифицированному протоколу ALL-BFM-90m, 107-получали непрограммное лечение.

В соответствии рекомендациями протокола диагноз был подтвержден морфологически, иммунологически и, в ряде случаев, цитогенетически (13%), по клинико-лабораторным показателям в рамках протокола больные были разделены на группы стандартного, среднего и высокого риска (соответственно 29,0%;63,2%;7,1%), что определяло объем полихимио- и лучевой терапии. Результаты лечения оценивались показателями общей (OS) и бессобытийной (EFS) выживаемости по методу Kaplan-Mayer.

Полученные результаты и их обсуждение. Согласно нашим данным выход в ремиссию наблюдался в 84-92% случаев. Толерантность к терапии была вполне удовлетворительной. Пятилетняя бессобытийная выживаемость (EFS) составила в зависимости от группы риска соответственно – 0,63;0,72;0,5 [7].

Явные преимущества программного лечения ОЛЛ показали результаты общей выживаемости (OS-0,69), значимо превышающие аналогичные в группе пациентов, получавших непрограммное лечение (соответственно OS -0,32).

Как показали наши исследования, в процессе лечения возникали серьезные проблемы, связанные с осложнениями полихимиотерапии.

Нередко угрозу жизни пациентов представляли инфекционные осложнения на фоне нейтропении, склонные к генерализованному (септический-кому) течению, имевшие место в 29 % случаев. Этиология сепсиса чаще всего была смешанной(63%), реже Гр+ (13%), Гр-(12%) или грибковой (12%). Нередко сепсис являлся причиной смерти пациентов с ОЛЛ, особенно на фоне непрограммной(100%) или применяемой в рецидиве болезни(50%). В комплекс программного лечения по протоколу ALL-BFM-90m входит и обязательная сопроводительная терапия, которая в сочетании с разработанным авторами протокола алгоритмами мощной антибактериальной и противогрибковой терапии для иммунокомпромитированных пациентов, под постоянным бактериологический контролем, при соблюдении асептических режимных моментов позволяют снизить процент летальных исходов от септических осложнений. Положительную роль в профилактике сепсиса и борьбе с лейко/нейтропенией сыграло применение метода коррекции лейкопении путем применения гипербарической оксигенации, разработанного на нашей кафедре [2], а также применение таких колониестимулирующих факторов роста гранулоцитов, как Граноцит [3].

Серьезной проблемой в лечении пациентов с ОЛЛ является и присоединение вирусного гепатита, выявленного у 45% детей в процессе или после лечения. Этиологическая структура гепатита на фоне программной и непрограммной терапии существенно не различалась [1]. Поскольку в большинстве случаев имел место гепатит В, то тщательный контроль доноров и подбор компонентов крови для трансфузий пациентам с ОЛЛ, а также своевременная вакцинопрофилактика Engerix позволяет решить эту проблему и улучшить качество жизни детей, перенесших ОЛЛ.

Ранними нашими исследованиями показано, что программное лечение по протоколу ALL-BFM-90 (m) значительно улучшило прогноз заболевания, снизив частоту рецидивов с 47, 7% (при непрограммном лечении) до 13,5% (при программном). Нами получены данные, позволяющие выделить группы детей, имеющих более высокий риск развития рецидива. Ожидать возврат болезни можно в течение первых трех лет от начала терапии. Причиной рецидива может быть ранний возраст пациента и невозможность проведения химиолучевой терапии в полном объеме. Дети старше 10 лет развивают рецидивы в результате резистентности к инициальной терапии. Неадекватное клинической группе риска или незаконченное лечение, как правило, приводит к развитию рецидива у детей с ОЛЛ. На исход ОЛЛ и частоту рецидивов оказывала влияние инициальная терапия.

Как показывают наши исследования, рецидивы заболевания чаще развивались у мальчиков, а также у детей, отнесенных в дебюте болезни в группу высокого риска. На частоту рецидива существенное влияние оказывает иммунологический вариант ОЛЛ. Так, у пациентов с В и Т- ОЛЛ рецидивы развивались чаще по сравнению с другими вариантами ОЛЛ. Вполне очевидна необходимость уточнения иммунологического варианта ОЛЛ у всех пациентов для выбора объема инициальной терапии и предотвращения рецидива.

Выявлена определенная зависимость сроков развития рецидива от группы риска в дебюте болезни (в группе стандартного риска-поздний рецидив; среднего и высокого риска – ранний и очень ранний рецидивы).

Выживаемость пациентов с ОЛЛ после первого раннего рецидива даже на фоне программной терапии была низкой. Выявлена зависимость исхода рецидива от его локализации: после изолированного тестикулярного рецидива трехлетняя выживаемость составляла 0,8. Хуже были результаты лечения при изолированном ЦНС рецидиве (EFS-0,2), неблагоприятный прогноз имели пациенты с костномозговыми и комбинированными рецидивами.

Выявленные нами причины развития, особенности локализации, течения и исхода рецидивов ОЛЛ у детей связаны с тяжестью и неадекватностью терапии в инициальном периоде болезни. Полученные данные подтверждают преимущества программного лечения ОЛЛ по протоколу ALL-BFM-90 т. Лечение рецидивов даже после программной полихимиотерапии представляет серьезную проблему и требует более ранней интенсификации у пациентов высокой группы риска с ранним и очень ранними рецидивами, по-видимому, имевшими маркеры полилекарственной резистентности, выявляемые только цитогенетически. Поэтому необходимы проспективные кооперативные исследования и разработка дифференцированной тактики лечения с включением трансплантации костного мозга или периферических стволовых клеток в сочетании с более ранней интенсификацией химиотерапии в комплекс лечения определенной группы пациентов.

Выводы. Результаты наших исследований показывают значительные достижения в детской гематологии, а показатели общей и бессобытийной выживаемости соответствуют общей тенденции увеличения пятилетней выживаемости детей с острым лимфобластным лейкозом. Программная терапия острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL-BFM-90 т, более эффективна, чем непрограммная. В то же время использование новых технологий ставит новые вопросы и заставляет решать новые сопряженные проблемы. Строгое соблюдение адекватности химиолучевой и сопроводительной терапии, своевременная профилактика и лечение инфекционных осложнений позволят снизить частоту летальных исходов. Основной причиной неудач терапии по протоколу ALL-BFM-90 т остаются рецидивы. Совершенствование методов комплексной диагностики с использованием достижений современной иммунологии, цитогенетики и молекулярной биологии позволит выявить факторы благоприятного прогноза и риска рецидива и уже в инициальном периоде применить комплексные более интенсивные и эффективные методы лечения.

Литература

1. Осипова Е.Ю. Клинико-лабораторные особенности течения гепатитов у детей с острым лимфобластным лейкозом на фоне интенсивной химиотерапии по программе BFM-90. Автореф...канд дис., Воронеж, 2000. – 18 с.
2. Поздняков А.М., Степанова Т.В., Середняк В.Г. Методы коррекции лейкопении у детей с острым лимфобластным лейкозом при проведении полихимиотерапии по программе BFM-90М// Детская онкогематология –вопросы из практики.,Сб.материалов дет.онкогематологических центров России, Казахстана и Белоруссии.Воронеж,1996,с.20-21
3. Смирнова Е.Н., Герайн В., Корнхубер Б. Использование RG-CSFS "Granocyte" у "Neurogen" больных с рецидивом ОЛЛ// Детская онкогематология –вопросы из практики.,Сб.материалов дет онкогематологических центров России, Казахстана и Белоруссии.Воронеж,1996,с.15-18.
4. Степанова Т.В., Поздняков А.М., Трубникова Г.В. Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в терапии нейтропении при остром лимфобластном лейкозе

у детей// Детская онкогематология – вопросы из практики, Сб. материалов дет.онкогематологических центров стран СНГ. Воронеж, 1996. – С. 18-19.

5. Pui C-H., Evans W. E. Acute Lymphoblastic Leukemia, New York, 1998

6. Schrappe M. Evolution of prognostic factors in childhood ALL//Medical and Pediatric Oncology, vol.33, N3, Sept.1999. – P. 190

7. Stepanova T., Gerein V., Zukovskaja E. Preliminary Results of the Treatment of Children with ALL According to the BFM-ALL90M Protocol in Russia and Kazakhstan// //Medical and Pediatric Oncology, vol. 20, N3, Sept. 1997. – P. 160.

Abstract

T.V. Stepanova, V. Gherain

**Modern treatment strategy, problems
and prospects of acute lymphoblastic leucosis in children**

Pediatric Department, Faculty of Continuing Education, N.N. Burdenko VSMA; Pediatric Pathology, Munich, Germany

The results have been reported on the treatment of 1079 children, aged 1 to 15 years old, with acute lymphoblastic leucosis in the centers of pediatric oncohematology in the period from 1991 to 1998. The patients were administered the program treatment according to the modified protocol ALL-BFM-90m, 107 children received non-program treatment. Within the framework of the protocol the patients were divided into groups with standard, mean and high risk (respectively 29.0%; 63.2%; 7.1%), which determined the volume of polychemotherapy and radiation therapy. The treatment results were assessed according to the indices of overall (OS) and event-free (EFS) survival rate using the method of Kaplan-Mayer.

The remission was observed in 84-92% of cases. Treatment tolerance was wholly satisfactory. Five-year event-free survival rate (EFS) made up 0.63; 0.72; 0.5 correspondingly depending on the risk group. The advantages of five-year program treatment of acute lymphoblastic leucosis were seen in the results of overall survival rate (OS-0.69), considerably exceeding similar results in the group of patients, administered non-program treatment (OS – 0.32). Infectious complications against the background of neutropenia (29%) and viral hepatitis (45%) were a menace to the lives of patients. Recurrences still remain the main cause of failures happening in the course of treatment according to the protocol ALL-BFM-90 m. It was identified that the causes of acute lymphoblastic leucosis development, features of its localization, and course and recurrence outcomes in children are associated with pathological process severity and non-adequate treatment administered at the initial disease stage.

The indices of event-free survival rate, according to the results of our investigations, conform to the general tendency of five-year survival rate growth in children with acute lymphoblastic leucosis. The program therapy for acute lymphoblastic leucosis administered to children according to the protocol ALL-BFM-90m is more efficient than non-program treatment.

*Centers of pediatric oncohematology were established in Russia in 1991 in the following cities: Vladivostok, Volgograd, Voronezh, Yekaterinburg, Rostov-on-Don, Novosibirsk, Novokuznetsk, Omsk, Habarovsk with the support of charitable Foundation “Care”, Germany.