

Романа ПОЛИЩУК

УСПІШНЕ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ЛІМФОБЛАСТНИХ ЛЕЙКЕМІЙ У ДІТЕЙ

Останнє тридцятиліття позначене значним поліпшенням результатів лікування гемобластозів, зокрема гострої лімфобластної лейкемії дітей (ГЛЛ) [6, 9]. Історія лікування лейкемії починається з 1948 року, коли вперше був синтезований аміноптерин, а S. Faber було досягнуто перших ремісій, підтверджених кістково-мозковими пункціями [1, 3, 7]. У цей же час 1947 року Bessis, Bernard удалося отримати ремісію у дитини при заміній гемотрансфузії, що фактично стало дебютом імунотерапії лейкемії [2].

Не можна не згадати першої в світі спроби трансплантації кісткового мозку дитині з лейкемією, проведеної 1939 року в дитячій клініці професора Гросера у Львові від родинного донора лікарем Raszek-Rozenbusch J. [8]. У 60-х роках започатковано лікування декількома цитостатичними препаратами, а також радіотерапію головного мозку [7, 8, 10]. У наслідку в половини пролікованих досягнуто ремісії. У 70-х роках створюються перші кооперативні групи, зокрема німецька BFM (Berlin, Frankfurt, Münster) [9]. Значним поступом у лікуванні дітей завдячуємо саме співпраці лікарів у кооперативних багаточентрових групах як окремих, так і декількох країн [9, 10]. Крім групи BFM, чималих результатів у лікуванні гемобластозів досягнуто північноамериканськими групами CCG та POG. П'ятирічний показник безпідійного виживання відзначався більш як у 70 відсотків пролікованих. Умовою співпраці в кооперативних групах є стандартизація як клініколабораторного, так і хеміотерапевтичного лікування [11].

До 1990 року результати лікування лейкемій в Україні були вкрай незадовільні, а показник п'ятирічного безпідійного виживання дітей був нижчий за 10 відсотків, тоді як в Європі виживалося близько 70 відсотків дітей. З відновленням Україною незалежності стали можливими контакти лікарів із колегами провідних гематологічних клінік Європи. Плідна співпраця з ними, особливо з лікарями Німеччини, сприяла поступу української гематологічної служби. В 1991—1992 роках в Україні для лікування лімфобластної лейкемії дітей директор гематологічної клініки

Мюнстера професор G. Schellong запровадив протоколи німецької кооперативної групи ALL-BFM-90, адаптовані до наших умов. З його ж ініціативи в 1993 році була створена перша багатоцентрова кооперативна група України з лікування лейкемії і лімфом „Гострі дитячі лейкемії та лімфоми України“. А з 2002 року українська кооперативна група бере активну участь у діяльності міжнародної багатоцентрової студії ALLIC-2002.

Загальним принципом роботи студії є використання стандартизованих методів як дослідження, так і лікування хеміотерапевтичними препаратами. Референція діагнозу (цитоморфологічна імунофенотипова, а в останні роки — цитогенетична) проводиться у референтній лабораторії України.

Сучасне протокольне лікування ГЛЛ у дітей передбачає застосування комплексу цитостатичних препаратів, які вводяться у визначеній послідовності впродовж 6—8 місяців для тотальної ерадикації проліферації бластних клітин. Проведення інтенсивної поліхеміотерапії за протоколом ALL-BFM-90 дає можливість досягнути ремісії у приблизно 90 відсотків хворих при рівні безподійного 5-річного виживання більш як 70 відсотків дітей. Зазначимо, що водночас тривале застосування цитостатичних препаратів у хворих порушує гемопоез з пригніченням усіх ланок імунітету, в т. ч. Т-, В-лімфоцитів, природних кілерів, фагоцитозу, що в більшості дітей викликає тяжкі інфекційні ускладнення, які є основною причиною смерті їх у період інтенсивного лікування.

Для оцінки динаміки результатів лікування ГЛЛ у гематологічному відділі лікарні проведено аналіз лікування ГЛЛ у 201 дитини за 15 років (1992—2006).

Діагноз ГЛЛ встановлювали відповідно до клінічних і цитоморфологічних досліджень (L1 та L2 — FAB класифікації) та за результатами цитологічних, імунофенотипних досліджень. Хворих з цитоморфологічної групи L3 та імунофенотипом клітин, характерним для В-лейкемії, у дослідження не включали, а їхнє лікування проводилося за протоколом для В-лімфом та лейкемій. Стратифікація хворих за факторами (низького, середнього, високого, ГНР, ГСР, ГВР) ризику проводилася за протоколом.

Результати лікування ГЛЛ оцінювалися не за розподілом хворих на групи ризику, а за часом проведення лікування. Так, до першої клінічної групи віднесено 79 дітей з ГЛЛ, яким проводилося лікування у 1992—1996 роках, до другої групи — 65, що лікувалися у 1997—2001 роках, а до третьої клінічної групи — 57 хворих, що отримали лікування у 2002—2006 роках. Діти першої та другої клінічних груп лікувалися за видозміненим протоколом BFM ALL-90, в якому в „М“ фазі дозу метотрексату було знижено до 1 г/кв. м. Дітям із ГВР консолідаційна терапія проводилася за II протоколом. Лікування дітей третьої клінічної групи

проводилося за протоколом ALLIC-2002. При тому доза МТХ у протоколі „М“ була 2 г/кв. м. Хворі з ГВР та Т-варіантом отримували МТХ у дозі 5 г/кв. м. Крім того, після індукційної терапії (протокол І) для консолідації ремісії дітям з ГВР проводили три блоки високодозованого ХТ-лікування. Опромінення ЦНС у дозі 12 Гр проводилося тільки дітям з Т-ГЛЛ та з групи ГВР. Підтримувальна терапія меркаптопурином та метотрексатом продовжувалася до двох років.

Ремісії на 33-й день досягнуто у 189 (94 відсотки) дітей. 7 (4 відсотки) хворих померли до досягнення ремісії, причому 6 дітей в першу п'ятирічку, коли ми починали протокольне лікування ГЛЛ. 12 осіб (6,4 відсотка) померли в ремісії на різних етапах протокольної терапії. Причиною смерті стали тяжкі бактеріально-грибкові інфекції. Дев'ять хворих утрачено для спостереження через відмову від лікування або міграцію батьків.

Таблиця

**Результати протокового лікування ГЛЛ
у гематологічному відділі ЛОДСКЛ за 15 років**

Кількість хворих	I група 1992—1996	II група 1997—2001	III група 2002—2006	За 15 років 1992—2006
Разом:	79	65	57	201
з них:				
ремісія на 33 день	71 (89,8 %)	63 (96,9 %)	55 (98,2 %)	189 (94 %)
рецидив	10 (15,3 %)	13 (21,6 %)	4 (6,5 %)	27 (15,6 %)
смерть до досягнення ремісії	5 (7,5 %)	1	—	7 (4,0 %)
смерть у ремісії	5 (6,3 %)	3 (4,6 %)	4 (6,5 %)	12 (6,4 %)
втрата для спостереження	3	1	5	9
ремісія — тривалість (місяці)	55 (69,6 %) 134,4	47 (72,3 %) 80,2	44 (77,2 %) 41,1	146 (72,6 %) 85,2

За 15 років зареєстровано 27 (15,6 відсотка) рецидивів ГЛЛ. У 12 дітей встановлено S1, S2 терапевтичні групи, у 15 хворих S3 та S4. Лікування рецидивів проводилося за протоколом Рец ГЛЛ-ГДЛЛУ-95, в основу якого покладено оригінальний ВФМ протокол. Ефективність лікування рецидивів ГЛЛ без застосування трансплантації кісткового мозку чи стовбурових клітин є низька, серед дітей терапевтичної групи S1, S2 вона становить 30 відсотків, а в дітей групи S3, S4 нижче 10 відсотків пролікованих [12].

У 146 дітей (72,8 відсотка) досягнуто довготривалої повної ремісії із середньою тривалістю життя 85,2 місяця.

Щодо окремих клінічних груп, то за період 1992—1996 років у 55 дітей утримується повна ремісія з медіаною життя 134,4 місяця, у 47 хворих (72,3 відсотка) другої групи з медіаною життя 80,2 місяця та в 44 осіб (77,2 відсотка) з медіаною життя 85,2 місяця. Такі результати лікування ГЛЛ стали можливі завдяки вдосконаленню стратегії і тактики лікування унаслідок інтенсифікації ХТ, здійснення програмної терапії. Проте не можна зменшувати ролі діагностичних обстежень. Широке впровадження морфоцитохемічних, імунологічних, цитогенетичних та молекулярно-біологічних методів дає змогу підходити диференційовано до лікування ГЛЛ.

Проте парадокс сучасної гематології полягає у тому, що створені емпіричним добром цитостатичних препаратів протоколи за останні 10—15 років значно не змінилися, як принципово не змінилася й ефективність лікування злоякісних недуг крові. В останні роки значно розширилося розуміння складних процесів лейкогенезу та можливого контролю за залишковою популяцією пухлин клітини.

Застосування високих технологій, таких як трансплантація стовбурових клітин, підвищує ефективність лікування лейкемії. Однак не можна безупинно збільшувати дози цитостатиків для ерадикації пухлини. Десь є межа біологічної переносимості дитиною такої терапії. Незаперечно, що вдосконалення супровідної терапії, догляду за дитиною є основною умовою успіху лікування лейкемії. Збереження життя залежить як від великих матеріальних затрат, так і від роботи не тільки команди гематологів, а й спеціалістів з інших ланок медицини. Проте один гематологічний центр не в змозі забезпечити повноцінної терапії лейкемії. Тільки за умови кооперування багатьох гематологічних центрів можна досягнути успіху. В сучасній гематології особливе значення мають дослідження імунофенотипу клітин, хромосомного аналізу, молекулярно-біологічного визначення геному пухлинних клітин. Тривалі дослідження дали змогу впровадити в лейкозологію такі поняття, як клональна ремісія, мінімальна залишкова маса, цитогенетична і молекулярна ремісія, молекулярний та цитогенетичний рецидив [4, 5, 11].

Література

1. Augio J. G. Dr. Sidney Farber // *Cancer*. — 1975. — Vol. 35. — P. 863—865.
2. Bernard J. *Le sang des hommes*. Buchet / Chastel. — Paris, 1981.
3. Bertino J. R. Ode to methotrexate // *J. Clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 11. — P. 5—14.
4. Cave H., Werff J., Suci S. et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia // *The New England Journal of Medicine*. — 1988. — Vol. 339. — N 9. — P. 591—615.

5. Holleman A., Cheok M., Boer M. Gene-Expression Patterns in Drug-Resistant Acute Lymphoblastic Leukemia Cells and Response to Treatment // *The New England Journal of Medicine*. — 2004. — Vol. 351. — N 6. — P. 533—542.
6. Pochedly C., James A., Wolf I. First successful chemotherapy of acute leukemia // *J. Pediatr. Hematol. / Oncol.* — 1984. — Vol. 6. — P. 449—459.
7. Pinkel D. Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphoblastic leukemia. St. Jude children's research Hospital 25th Anniversary Issue Scientific Report. — 1991. — P. 5.
8. Raszek - Rosenbusch J. Technika i wskazia leczniczego srydszpinkowego przetoczenia szpiku kostnego w dzieci // *Przegl. Lek.* — 1948. — Vol. 4. — P. 109—114.
9. Riehm H., Gardner G., Henze G. Acute lymphoblastere leukemia: Treatment results in three BFM studies (1970—1981) *Leukemia Research: advances in cell Biology and treatment*. Elsevier science Publishing Co. Inc., 1983. — P. 251—263.
10. Santos G. W. History of bone marrow transplantation // *Clin. Haematol.* — 1983. — Vol. 12. — P. 611—639.
11. Winick N., Carroll W., Hunger S. Childhood leukemia – New advances and challenges // *The New England Journal of Medicine*. — 2004. — Vol. 351. — N 6. — P. 601—603.
12. Поліщук Р., Дорош О., Виговська Я. Актуальні проблеми протокольного лікування рецидивів гострої лімфобластної лейкемії // *Укр. журнал гематології та трансфузіології*. — 2003. — № 6. — С. 20—25.

Romana POLISHCHUK

**SUCCESSFUL TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC
LEUKEMIA WITH CHILDREN**

Over the last three decades, a significant progress in treatment of acute lymphoblastic leukemia has been made. Over a period of 1992—2001, two hundred and one patients with ALL have been cured. Children received chemotherapy under the modified protocol ALL-BFM-90, and protocol ALLIC—2002 in a period of 2002—2006.

Remission is achieved with 189 children (94 %) on the 33rd day of medical treatment, 19 patients (3,8 %) died on different stages of therapy. Relapses developed with 37 patients. Remission continues with 146 children (72, 8 %) with average life expectancy 85.2 months.

The progress of ALL treatment in future depends on the development of cooperative studies and fundamental sciences (immunology, molecular hematology and transplantology).