

И.С. Коренькова
 Е.А. Лифшиц
 В.Д. Дроздова
 Е.Е. Караманешт
 Д.Ф. Глузман
 Р.С. Полищук
 В.П. Усаченко
 Л.С. Белоусова

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ УКРАИНЫ В РАМКАХ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Украинский детский гематологический центр, ДНЛО «ОХМАТДЕТ»

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, рецидив, химиотерапия.

Резюме. Представлены первые результаты лечения рецидивов острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей Украины в рамках многоцентрового исследования «ОЛЛ-рецидив», проведенного специалистами Группы детской лимфобластной лейкемии Украины. Использована модификация Протокола «ALL-REZ-95» немецкой группы «BFM». Обследованы 26 пациентов: 11 — с изолированными костномозговыми, 6 — с экстрамедуллярными и 4 — с комбинированными костномозговыми рецидивами. Ремиссии удалось достичь у 96% больных. Стадия ремиссии с медианой наблюдения 21,8 мес отмечена у 76,9% пациентов. Уровень бессобытийной выживаемости составил 63%. Предварительные результаты свидетельствуют о перспективе улучшения прогноза у больных с первыми рецидивами ОЛЛ. Использование Украинского протокола «ОЛЛ-рецидив» позволило получить результаты, сопоставимые с таковыми, полученными в ведущих зарубежных клиниках. Протокол может быть рекомендован для более широкого внедрения в специализированных отделениях стационаров Украины.

ВВЕДЕНИЕ

В терапии детей с лейкозами в последние десятилетия достигнуты определенные успехи. Используя современные интенсивные программы терапии, удастся достичь длительной бессобытийной выживаемости более чем у 70% детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Многих из них можно считать практически излеченными [1–3]. Однако по сравнению с впервые заболевшими прогноз у детей с рецидивами лейкозов менее благоприятный.

Наибольший опыт лечения таких больных имеет онкологическая исследовательская Группа «BFM» (Германия), которая проводит многоцентровые исследования с 1983 г. [4–7]. Согласно проведенному статистическому анализу успех лечения рецидивов при равноценной терапии определяется рядом факторов: сроком возникновения рецидива после установления первичного диагноза ОЛЛ, интервалом после завершения терапии первого острого периода (ранний или поздний рецидив), местом локализации (изолированный костномозговой, экстрамедуллярный и комбинированный) и иммунофенотипом клеток лейкозного клона (Т- или не-Т-линейный субтип).

По данным Группы «BFM», наиболее благоприятный прогноз наблюдается у детей с поздними изо-

лированными экстрамедуллярными рецидивами (прогностическая группа S1 в Протоколе «ALL-REZ BFM-95»). Эта небольшая группа составляет 5–6% от общего количества больных с первым рецидивом ОЛЛ. Вероятность 5-летней бессобытийной выживаемости (event free survival — EFS) составляет 77%. У основной же группы больных отмечается промежуточный прогноз с вероятностью 5-летней EFS 30–40%. К этой группе относятся пациенты с ранними изолированными или комбинированными (костномозговой + экстрамедуллярный) рецидивами, а также с поздними изолированными или комбинированными костномозговыми рецидивами (группа S2). Эта группа составляет 60–65% от общего количества больных с первым рецидивом ОЛЛ. У пациентов остальных групп — S3 (больные с ранними изолированными костномозговыми рецидивами) и S4 (дети с очень ранними костномозговыми рецидивами и костномозговыми рецидивами Т-ОЛЛ) — отмечен крайне неблагоприятный прогноз. Показатели EFS для этих групп (30–35% больных) не превышают 4–5%. Таким образом, почти у 70% больных с первым рецидивом существует повторный шанс излечения с помощью только химиотерапии. Аналогичные данные приводят специалисты других исследовательских групп [10, 11]. Обосновывается представление, что для большинства

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

пациентов с рецидивом ОЛЛ химиотерапия остается единственным методом лечения.

С января 1991 г. в детском гематологическом отделении детского научно-лечебного объединения «ОХМАТДЕТ» впервые в Украине и несколько позднее в других региональных центрах для лечения больных с первым рецидивом ОЛЛ начали использовать модификации Протокола «ALL-REZ BFM». С 1995 г. в качестве основы используют Протокол «ALL-REZ BFM-95», который был нам любезно предоставлен руководителем студийного исследования в Группе BFM проф. G. Henze. При разработке модифицированной украинской версии Протокола «ALL-REZ BFM-95» учтен ряд рекомендаций и предложений, высказанных проф. G. Henze (Берлин) и проф. G. Schellong (Мюнстер).

С июля 1996 г. в Украине в рамках украинско-немецкой кооперативной Группы «Гострі дитячі лейкомиї і лімфоми України» организовано студийное исследование «ОЛЛ-рецидив». На условиях освоения указанного Протокола в нем участвует несколько гематологических отделений: интенсивной онкогематологии ДНЛО «ОХМАТДЕТ» (г. Киев), Львовской ОКБ, Крымской РКБ и Харьковской ОКБ. Цель исследования — улучшение прогноза для детей с рецидивами ОЛЛ путем внедрения новой для отечественной гематологии программы интенсивной высокодозовой химиотерапии на базе результатов оригинального Протокола «ALL-REZ BFM-95».

В представленной работе анализируются первые результаты студийного исследования «ОЛЛ-рецидив», основанные на данных 3 региональных центров и отделения «ОХМАТДЕТ». Референтные цитологические и цитохимические исследования препаратов костного мозга, периферической крови, цитоцентрифужных препаратов ликвора и мазков-отпечатков опухоли, а также иммунофенотипирование бластных клеток проводили в отделе иммуноцитохимии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины при участии сотрудников отдела гематологии детского возраста Киевского НИИ гематологии и переливания крови МЗ Украины.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С декабря 1995 по май 1999 г. под нашим наблюдением находились 38 больных (с учетом начальной фазы): Киев — 27 пациентов, Львов — 5, Симферополь — 4, Харьков — 2. Трое больных по-

лучали терапию в соответствии с модифицированным Протоколом «ALL-REZ BFM-90», 35 пациентов — согласно варианту Протокола «ALL-REZ BFM-95». Проанализированы данные, полученные при наблюдении 26 пациентов основной группы и 12 — группы контроля. Из исследования были исключены пациенты: с повторными рецидивами ОЛЛ — 2, в возрасте старше 18 лет — 2, больные, у которых лечение было прекращено по медицинским показаниям (с психотическими реакциями и токсическим гепатитом) после 6-го и 8-го блоков полихимиотерапии (ПХТ) — 2, из-за отказа родителей от последних двух элементов терапии — 1 и 5 больных, входивших в группы риска S3 и S4.

Были использованы следующие критерии диагностики рецидива: более 25% лимфобластов в костном мозге при изолированном костномозговом рецидиве; нейрорецидив — более 10 клеток в 1 мкл ликвора при несомненной верификации бластных клеток в цитопрепарате; тестикулярный — при выявлении одно- или двусторонней безболезненной гиперплазии яичек (более 2 возрастных норм) при обязательном гистологическом подтверждении бластной инфильтрации; комбинированный рецидив констатировали при одновременном поражении двух и более органов или тканей и наличии 5% или более лимфобластов в костном мозге. Ранними в соответствии с критериями группы «BFM» считали рецидивы, возникшие до истечения 6 мес после завершения первичной поддерживающей терапии, но позднее 18 мес с момента постановки первичного диагноза. Очень ранними — до 18 мес с момента установления первичного диагноза. Поздними считали рецидивы, развившиеся через 6 мес и более после завершения первичной терапии. Схема стратификации пациентов по терапевтическим группам представлена в табл. 1.

Схемы терапевтических элементов протокола представлены в табл. 2.

Лечение заключалось в выполнении индукционного Протокола F (блоки F1 и F2), чередовании блоков R1 и R2 для консолидации ремиссии, лучевой терапии/профилактики (в соответствии с локализацией поражения) и поддерживающей терапии в течение 12–24 мес. Модификация заключалась в использовании: 24-часовой инфузии метотрексата в дозе 1 г/м² вместо 36-часовой инфузии, замене даунорубицина на доксорубицин, 4-часовой инфузии доксорубицина в дозе 35 мг/м² вместо 24-часовой, инфузии L-аспарагиназы не менее чем за 6 ч. Курсы реиндукционной пульс-

Таблица 1

Выделение терапевтических групп

Срок развития рецидива	Фенотип бластов					
	Не-Т-клеточный			Пре-Т/Т-клеточный		
	Локализация очагов поражения при рецидиве					
	экстрamedулярный	костномозговой изолированный	костномозговой комбинированный	экстрamedулярный	костномозговой изолированный	костномозговой комбинированный
Очень ранний	S2	S4	S4	S2	S4	S4
Ранний	S2	S3	S2	S2	S4	S4
Поздний	S1	S2	S2	S1	S4	S4

Схемы применения терапевтических элементов

Блок F1			
Дексаметазон	20 мг/м ²	Перорально	1–5-й день
Винкристин	1,5 мг/м ²	в/в	1-й и 6-й дни
Метотрексат	1000 мг/м ²	в/в 24 ч	1-й день
Аспарагиназа «Medac»	10 000 ЕД/м ²	в/в более 6 ч	4-й день
Метотрексат, цитарабин, преднизолон		Эндолюмбально	1-й день
Блок F2			
Дексаметазон	20 мг/м ²	Перорально	1–5-й день
Винкристин	1,5 мг/м ²	в/в	1-й день
Цитарабин	2 по 2000 мг/м ²	в/в 3 ч	1-й и 2-й дни
Аспарагиназа «Medac»	10 000 ЕД/м ²	в/в более 6 ч	4-й день
Метотрексат, цитарабин, преднизолон		Эндолюмбально	5-й день
Блок R1			
Дексаметазон	20 мг/м ²	Перорально	1–5-й день
Меркаптопурин	100 мг/м ²	Перорально	1–5-й день
Винкристин	1,5 мг/м ²	в/в	1-й и 6-й дни
Метотрексат	1000 мг/м ²	в/в 24 ч	1-й день
Цитарабин	2 по 2000 мг/м ²	в/в 3 ч	5-й день
Аспарагиназа «Medac»	10 000 ЕД/м ²	в/в более 6 ч	6-й день
Метотрексат, цитарабин, преднизолон		Эндолюмбально	1-й день
Блок R2			
Дексаметазон	20 мг/м ²	Перорально	1–5-й день
Тиогуанин	100 мг/м ²	Перорально	1–5-й день
Винкристин	1,5 мг/м ²	в/в	1-й день
Метотрексат	1000 мг/м ²	в/в 24 ч	1-й день
Ифосфамид	400 мг/м ²	в/в	1–5-й день
Рубомицин	35 мг/м ²	в/в 6 ч	5-й день
Аспарагиназа «Medac»	10 000 ЕД/м ²	в/в более 6 ч	6-й день
Метотрексат, цитарабин, преднизолон		Эндолюмбально	1-й день

терапии в качестве поддерживающей ХТ не применяли.

Поддерживающая терапия заключалась в ежедневном приеме 6-ТГ (50 мг/м²) и во внутривенном введении метотрексата (50 мг/м²) 1 раз в 2 нед, общей продолжительностью 1 год в группе S1 и 2 года в группе S2.

Распределение больных в соответствии с характеристикой рецидива представлено в табл. 3, а обзор лечения больных отдельных терапевтических групп приведен в табл. 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 20 пациентов основной группы, оставшихся в живых, у 8 терапия завершена, 8 получают поддерживающую терапию, 4 продолжают лечение в отделении. В первый острый период 24 (92%) больных из 26 получали лечение по ук-

раинской версии Протокола «ALL-REZ BFM-90» или «ALL-REZ BFM-95». Среднее время возникновения рецидива с момента выявления ОЛЛ составило 36,6 мес (10–76 мес). Выбывших из-под наблюдения не было. Средний возраст больных составил 9,3 года (4,5 года — 16 лет), 61% — мальчики. Медиана наблюдения — 21,8 мес (1–41 мес).

В группу S1 включено 6 пациентов, в группу S2 — 20 пациентов. Результаты анализа свидетельствуют о том, что частота достижения второй ремиссии составила 96% (25 пациентов). В 50% случаев ремиссия была достигнута после 1-го блока F1 и только у 1 больной — после 4-го блока ПХТ.

Анализ данных предварительных исследований указывает на то, что плотность лечения имеет большое значение для эффективной терапии рецидивов (табл. 5; рис. 1). В исследовании «ALL-REZ BFM-90» в группе больных, у которых интервал от начала

Таблица 3

Распределение пациентов в соответствии с характеристикой рецидива

Рецидив	Изолированный костномозговой	Экстрамедуллярный		Костномозговой комбинированный	Всего
		ЦНС	Тестикулярный		
Очень ранний		2			2
Ранний		1	2		3
Поздний	11	2	4	4	21

Таблица 4

Обзор лечения больных разных групп

Группа / неделя	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	
S1	ZV	F1	F2			R1			R2			R1			R2			R1			R2	Z	D12							
S2	ZV	F1	F2			R1			R2			R1			R2			R1			R2			R1				R2	Z	D24
S3	Аллогенная ТКМ										Паллиативная терапия																			
S4	Паллиативная терапия										Аллогенная ТКМ																			

ZV — циторедуктивная вводная фаза

F1 — блок F1

F2 — блок F2

R1 — блок R1

R2 — блок R2

Z — лучевая терапия

D₁₂ — 12 мес поддерживающей терапии

D₂₄ — 24 мес поддерживающей терапии

Результаты лечения детей с рецидивами ОЛЛ с учетом локализации очагов поражения и времени возникновения рецидива

Результаты лечения	Изолированный костномозговой		Экстрамедуллярный						Костномозговой комбинированный		Всего
	Ранний	Поздний	ЦНС			Тестикулярный			Ранний	Поздний	
			Очень ранний	Ранний	Поздний	Очень ранний	Ранний	Поздний			
Количество пациентов		11	2	1	2			2	4	4	26
Полная ремиссия		11	2	1	2			2	4	3	25
Отсутствие ответа на терапию		0	0	0	0			0	0	0	0
Смерть в стадии индукции										1	1
Смерть во время лечения			1	1							2
Рецидив		1			1						2
Смерть, не обусловленная заболеванием		1									1

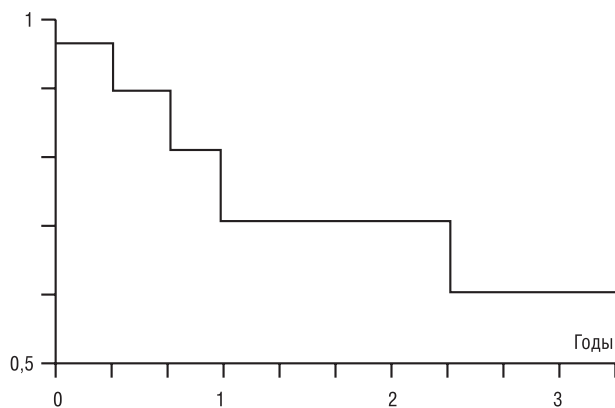


Рис. 1. Общие результаты лечения рецидивов ОЛЛ ($n = 26$, $pEFS = 0,63$, $se = 0,12$)

блока R1 до начала блока R2 был меньше 21 дня, EFS составила 0,66; при интервале 21–25 дней — EFS = 0,4; при интервале более 25 дней EFS составляла лишь 0,25 [7]. В нашем исследовании сроки начала первых трех блоков строго соблюдались, и лишь у 5 (19%) больных перерывы более расчетно допустимых составили от 2 до 7 дней.

Токсичность оценивали по шкале ВОЗ: гематологическая токсичность 4-й степени наблюдалась у 70% больных, однако трансфузии были необходимы лишь 40% из них. Продолжительность гранулоцитарной аплазии была небольшая — 7–10 сут с быстрой репарацией гемопоэза, за исключением одной больной с очень ранним нейрорецидивом Т-ОЛЛ, у которой периоды аплазии составляли бо-

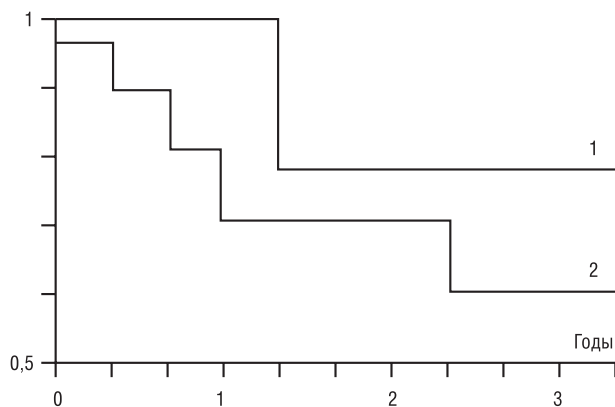


Рис. 2. Результаты лечения рецидивов ОЛЛ в группах S1 и S2

1 — группа S1 ($n = 6$, $pEFS = 0,75$, $se = 0,21$);
2 — группа S2 ($n = 20$, $pEFS = 0,57$, $se = 0,18$)

лее 2 нед и требовалось применение колониестимулирующего фактора (G-CSF). Инфекции, в основном периоды фебрильной нейтропении, требовавшие внутривенного введения антибактериальных препаратов, наблюдались у всех больных (в среднем от 2 до 6 эпизодов). Надо отметить, что у больных группы S1 к антибактериальной терапии прибегали всего 1–2 раза за все время пребывания в стационаре (рис. 2). Мукозит оценивали как умеренный, парентеральное питание требовалось 3 пациентам. Тяжелый энтероколит (3-я степень по шкале токсичности ВОЗ) развился у 2 пациентов. Гепатотоксичность 1–2-й степени (транзиторное повышение уровня аминотрансфераз и реже — билирубина) наблюдалась практически у всех больных после применения каждого химиотерапевтического блока. Из тяжелых осложнений нужно отметить развитие стероидного диабета у 4 больных (у 2 — легкой степени, у 2 — инсулинзависимый без нормализации уровня гликемии между терапевтическими курсами). У 11 из 26 (42%) больных отмечалась аллергическая реакция на введение аспарагиназы *E. coli* фирмы «Medac». Тяжелые инфекционно-токсические осложнения химиотерапии в трех случаях (11,5%) закончились летально: в первом — во время индукции ремиссии, во втором — у больной с тяжелым стероидным диабетом в период ремиссии после 6-го блока R, в третьем — при развитии тяжелой энтеропатии на фоне агранулоцитоза после 1-го блока R1. Все эти больные входили в терапевтическую группу S2. У них развивались тяжелые инфекции во время терапии первого острого периода. У 2 больных наблюдался рецидив через 10 и 14 мес от начала лечения.

ВЫВОДЫ

Анализ результатов данного исследования носит предварительный характер. Основные недостатки — небольшое количество пациентов и короткий период наблюдения (максимальный составил 41 мес). Однако наши показатели коррелируют с результатами, полученными немецкими коллегами. Общая переносимость терапии была удовлетворительной, особенно среди пациентов группы S1. Летальность из-за инфекционно-токсических осложнений в нашем исследовании достаточно высока, поэтому необходимо пред-

ставлять дополнительные требования к обеспечению адекватной сопроводительной терапии.

Несмотря на это внедрение в практику данного протокола с использованием высокодозовых блоков ХТ позволило значительно улучшить долгосрочный прогноз у детей с первым рецидивом ОЛЛ. Разделение пациентов на терапевтические группы S1–S4 позволяет выбрать терапию в соответствии с прогнозом. Единственно реальным шансом на излечение детей из групп S3 и S4 может быть выполнение ранней аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ) во время второй ремиссии [11]. Вероятность 5-летней EFS в группе «BFM» после аллогенной ТКМ в группе S3 составляет 56%, в группе S4 — 41% [8]. С учетом высокого процента достижения второй ремиссии апробированный протокол можно использовать также у пациентов с неблагоприятным прогнозом. Альтернативой для больных, не имеющих донора, может быть аллогенная трансплантация гемопоэтической ткани с очищением трансплантата от элементов резидуального опухолевого клона и последующей иммунотерапией [9].

Данный протокол эффективен, выполним в условиях Украины, может быть рекомендован к использованию в других региональных центрах, имеющих достаточный опыт проведения высокодозовой ХТ и возможности адекватного сопровождения.

Выражаем признательность христианской благотворительной организации «САМУ» и лично господину Манфреду Баурле, спонсорская помощь которых позволила провести химиотерапию у больных, находящихся на лечении в ДНЛО «ОХМАТДЕТ».

ЛИТЕРАТУРА

1. Ritter J, Creutzig U, Raiter A, *et al.* Childhood leukemia: cooperative Berlin-Frankfurt-Munster trials in the Federal Republic of Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; **116**: 100–3.
2. Schorin MA, Blattner S, Gelber RD, *et al.* Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Protocol 85-01. *J Clin Oncol* 1994; **12**: 740–7.
3. Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, *et al.* Treatment of acute lymphoblastic leukemia: 30 years experience at St. Jude Children's Research Hospital. *N Engl J Med* 1993; **329**: 1289–95.
4. Henze G, Fengler R, Hartmann R, *et al.* Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM-85). A relapse study of the BFM Group. *Blood* 1991; **78**: 1166–72.

5. Reiter A, Schrappe M, Ludwig W-D, *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.

6. Buhner C, Hartman R, Fengler R, *et al.* Superior prognosis in combined compared to isolated bone marrow relapses in salvage therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1993; **21**: 470–6.

7. Henze G, Fengler R, Hartman R. Chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the BFM Study Group. *Haematol Blood Transfus* 1994; **36**: 374–9.

8. Henze G, Agthe AG, Neuendank A, *et al.* Tailored therapy for relapsed or refractory childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1995; **9**: 538.

9. Margolin KA, Negrin RS, Wong KK, *et al.* Cellular immunotherapy and autologous transplantation for hematologic malignancy. *Immunol Rev* 1997; **157**: 231–40.

10. Uderzo C, Valsecchi MG, Bacigalupo A, *et al.* Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission with allogeneic bone marrow transplantation and chemotherapy: ten-year experience of the Italian Bone Marrow Transplantation Group and the Italian Pediatric Hematology Oncology Association. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 352–8.

11. Butturini A, Rivera GK. Which treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia in second remission? *Lancet* 1987; **1**: 429.

FIRST RESULTS OF THE TREATMENT OF RECURRENT CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN OF UKRAINE (MULTICENTER TRIAL)

I.S. Koren'kova, E.A. Lifshits, V.D. Drozdova, E.E. Karamanesh, D.F. Gluzman, R.S. Polishchuk, V.P. Usachenko, L.S. Belousova

Summary. The first results of multicenter research ALL-Relapse of GCLLU Group (Ukraine) in treatment of recurrent ALL in children are submitted. The updating ALL-REZ 95 Protocol of German BFM group is used. 26 patients are included in the analysis: 11 with isolated BM relapse, 6 with extramedullary and 4 with combined bone marrow relapses. Remission occurred in 96% of the patients. In complete remission with median follow up of 21.8 months are 76.9% of children. Event free survival (EFS) is 63%. The preliminary results show the improvement of the forecast for the patients with the first relapses of ALL. The Ukrainian ALL-Relapse Protocol has shown results comparable with the foreign data. The protocol can be recommended for wider introduction in the specialized clinics of Ukraine.

Key Words: acute lymphoblastic leukemia, children, relapses, chemotherapy.