

Пути улучшения результатов лечения злокачественных опухолей у подростков и молодых взрослых

А.Г. Румянцев, В.В. Птушкин, С.В. Семочкин

ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва

Контакты: Вадим Вадимович Птушкин vadimvadim@inbox.ru

В настоящей статье представлен обзор клинических и биологических особенностей наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей у подростков и молодых взрослых. На основе собственного опыта обобщены сведения по наиболее эффективным педиатрическим и онкологическим подходам к лечению описанных патологий.

Ключевые слова: подростки, молодые взрослые, ОЛЛ, ДВКЛ, остеосаркома

Approaches to improvement of treatment results of malignant tumors in adolescents and young adults

A.G. Rumyantsev, V.V. Ptushkin, S.V. Semochkin

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

This article provides an overview of clinical and biological features of most common malignant tumors in adolescents and young adults. The most effective pediatric and oncological treatment approaches to described diseases based on own experience are summarized.

Key words: adolescents, young adults, ALL, DBLCL, osteosarcoma

Нозологическая структура онкологической заболеваемости характеризуется возрастной динамикой. Преобладающие группы опухолей у детей и у взрослых могут меняться радикальным образом. Если в 1-й группе чаще встречаются лейкозы и саркомы, то во 2-й это, в первую очередь, рак различных локализаций и лейкозы и лимфомы в приблизительно одинаковом соотношении. При этом с возрастом также может меняться и результативность стандартного лечения одних и тех же нозологий. Например, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у пациентов старше 50 лет при сходном лечении рецидивирует в несколько раз чаще, чем у детей. Аналогичные наблюдения имеются и для примитивных нейроэктодермальных опухолей центральной нервной системы (ЦНС), где даже небольшое увеличение возраста — когорты 15–19 лет и 20–24 года — снижает долговременную выживаемость на четверть. Это влияет на терапевтические приоритеты, определяемые соотношением токсичность/эффективность, особенно в группах пожилых пациентов. У детей, как правило, используют интенсивные подходы к лечению (высокодозная, дозоинтенсивная химиотерапия), в то время как у пожилых больных интенсивность терапии снижается из-за высокой токсичности. Что касается промежуточной группы — подростков от 15 до 19 лет и молодых взрослых от 20 до 29 лет, то она может сочетать в себе особенности двух групп [1]. В настоя-

щее время на эту «серую» возрастную зону все чаще обращают внимание как педиатры, так и онкологи в связи с отсутствием существенного прогресса в ее лечении и большим количеством противоречий, возникающих при использовании как «взрослых», так и «детских» подходов [2, 3].

Подростки и молодые взрослые составляют соответственно 6,5 и 17,2% населения России, при этом заболеваемость злокачественными опухолями у них превышает таковую у детей в 1,3 и 4,0 раза соответственно [4]. Популяционный анализ эффективности лечения злокачественных опухолей в США в группе молодых пациентов в возрасте от 15 до 45 лет показывает, что за последние 25 лет произошло очень незначительное улучшение выживаемости, в то время как у детей до 15 лет и у взрослых старше 45 лет был достигнут очевидный прогресс. В отношении пациентов 25–35 лет вообще не было зарегистрировано положительных изменений [5]. К числу основных причин ограниченной эффективности лечения злокачественных опухолей у подростков и лиц молодого возраста в сравнении с детьми относят низкий процент включения молодых пациентов в клинические исследования [6], особенности переносимости терапии [7], клинико-биологические особенности опухолей и чувствительности малигнизированных клеток к химиопрепаратам [8]. Таким образом, различия между возрастными группами, возможно, касаются не только нозологической структуры нео-

плазий, но также могут затрагивать различия в биологии опухолей и в лечебных подходах.

Подростки и молодые взрослые — это особая группа и с точки зрения приоритетов сохранения фертильной и когнитивной функций. Применяемые варианты лечения должны обязательно учитывать необходимость сохранения репродуктивного здоровья, возможность получать полноценное образование и реализовывать свои способности. Терапию также необходимо проводить с учетом влияния на качество жизни больных. С этой точки зрения чрезвычайно важно учитывать те психологические проблемы, которые сопровождают переход человека во взрослую жизнь. Без учета этих факторов трудно рассчитывать на достижение взаимопонимания между пациентом и врачом и, как следствие, на дисциплинированное отношение больного к длительному и, порой, мучительному лечению.

Целью настоящей статьи является анализ существующих данных, касающихся различий в результативности лечения в группе подростков и молодых взрослых с онкологическими новообразованиями, оценка возможных объяснений этого, а также рассмотрение путей улучшения результатов лечения.

Превалирующий спектр новообразований

Подростки (15–19 лет) и молодые взрослые (20–29 лет) имеют свой особый спектр опухолей (рис. 1) [9]. Лишь 11 нозологических форм составляют 95 %

от общей заболеваемости неоплазиями в этой возрастной группе, причем 4 из них (лимфомы, рак щитовидной железы, рак яичка и меланома) составляют более половины от общего числа заболевших. В то же время даже на этом относительно небольшом возрастном отрезке состав основных нозологий продолжает меняться. Острые лейкозы, частота которых составляет 12 % у подростков, снижают свое представительство у молодых взрослых до 4 % (в основном за счет сокращения заболеваемости ОЛЛ), также как частота опухолей ЦНС уменьшается с 10 % до 5%. Напротив, частота инвазивных форм рака кожи (в основном за счет меланомы) возрастает с 8 % до 18 % [1]. Лимфопролиферативные заболевания, опухоли репродуктивной системы и эндокринной системы (преимущественно рак щитовидной железы) сохраняют относительно стабильное представительство. Эти данные могут косвенно свидетельствовать о зависимости патогенеза некоторых опухолей, например ОЛЛ, от изменений, сопровождающих созревание организма.

Биологические различия

Многие эксперты отмечают отсутствие прогресса в результатах лечения группы подростков и молодых взрослых видят в недостатке информации о возможных биологических отличиях данной популяции [5]. Это касается генетических поломок, определяющих канцерогенез, изменений гормонального статуса, а так-

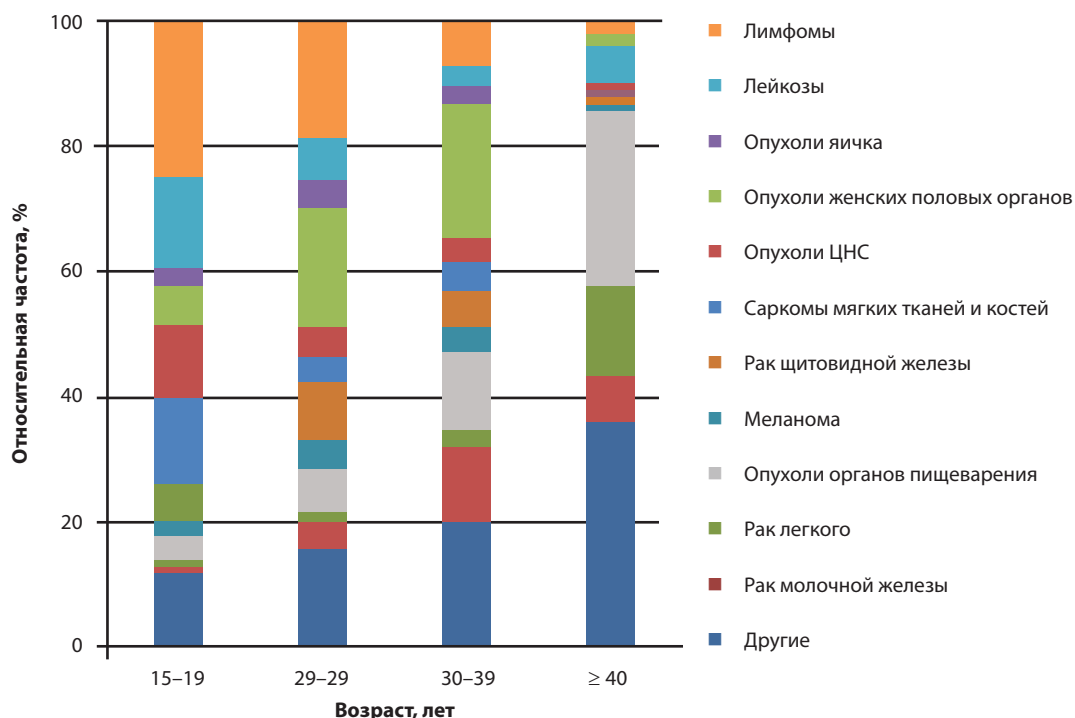


Рис. 1. Относительная частота встречаемости отдельных злокачественных опухолей в зависимости от возраста для пациентов > 14 лет (данные по России за 2007 г. [9]).

Примечание. На графике представлены комбинированные данные по пациентам мужского и женского пола; раздел «Другие» включает опухоли ЛОР-органов, рак предстательной железы, почки, мочевого пузыря и множественную миелому.

же индивидуальных особенностей фармакогеномики. В качестве примера различий механизмов канцерогенеза можно привести стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). Подавляющее большинство взрослых пациентов с подобным вариантом неоплазий имеют мутации KIT (85%) или EGFR (5%) в клетках опухоли. В этих случаях высока эффективность блокатора тирозинкиназы иматиниба. В подростковой популяции эти мутации крайне редки. Учитывая высокую эффективность иматиниба именно при мутации KIT, многие специалисты рекомендуют разрабатывать для молодых больных иную стратегию лечения [10]. Следует отметить, что сведений о генетических изменениях в клетках опухоли в группе подростков и молодых взрослых недостаточно. Отчасти это связано с дефицитом материала для исследований. В настоящее время во всех крупных онкологических центрах существуют банки образцов, где при сверхнизких температурах хранятся небольшие образцы опухолей. Этот материал служит источником информации при углубленных генетических исследованиях, однако далеко не все ткани, полученные при биопсии опухоли, направляются в подобные банки. Хуже всего ситуация обстоит в подгруппе подростков, где при более высокой, в 2–4 раза по сравнению с детьми, заболеваемости количество образцов приблизительно то же самое [11].

Фармакокинетика

Одним из факторов, потенциально влияющих на результативность лечения подростков и детей, служат различия в фармакокинетике противоопухолевых препаратов. Известно, что концентрация препарата в крови и длительность его экспозиции во многом определяют эффективность и токсичность противоопухолевого лечения. В исследованиях I фазы у взрослых большинство этих параметров тщательно контролируется. Подростки, проходящие лечение во взрослых стационарах, получают схемы химиотерапии, разработанные на основе этих данных. Однако основные процессы, влияющие на поступление, распределение и выведение препаратов, меняются с возрастом. Абсорбция из желудочно-кишечного тракта определяется кислотностью содержимого желудка, интенсивностью перистальтики, активностью ферментов и состоянием слизистой. Основное формирование пищеварительной системы завершается ко второму году жизни [12], но информации о ее функциональных свойствах в период от 2 до 18 лет недостаточно. Отличия в процессах распределения лекарственных препаратов у взрослых и детей определяются рядом факторов, включая разное соотношение содержания воды, внеклеточной жидкости, жировой ткани и связывающей способности белков плазмы. Например, сокращение доли воды с 75% массы тела у доношенных младенцев до

55% у взрослых сопровождается снижением объема распределения таких антибиотиков, как аминогликозиды в тканях с 35% до 20–25% [13]. Содержание жировой ткани, повышаясь между пятью и десятью годами, в последующем прогредиентно снижается к семнадцати годам, что может сходным образом менять объем распределения некоторых липофильных препаратов [14]. Биотрансформация препаратов является одним из важнейших путей их метаболизма. Окислительно-восстановительные реакции определяют инактивацию, активацию или трансформацию в формы, способные к конъюгированию и выведению. Эти процессы меняются по мере созревания организма и во многих случаях протекают более активно у детей, чем у взрослых, определяя различие метаболических профилей одного препарата. Противоопухолевое действие многих цитостатиков напрямую зависит от их дозы, а доза, в свою очередь, определяется переносимой токсичностью. Высокая активность некоторых процессов метаболизма у детей сопровождается увеличением переносимости разовой дозы для таких химиопрепаратов, как этопозид на 20%, а доксорубин — на 35% в сравнении с взрослыми. Данных по пограничным возрастным группам в настоящее время недостаточно. Что касается почечной экскреции, то этот путь выведения препаратов, созревая к одному году, в последующем с возрастом принципиально не меняется [15].

Обзор широкого спектра исследований показал существенные различия в фармакокинетике таких препаратов, как блеомицин, циклофосфамид, идарубин, ифосфамид, метотрексат, винкристин у детей и взрослых [16]. Ситуация в промежуточной возрастной группе исследована значительно меньше, что, по мнению ряда экспертов, препятствует достижению прогресса в противоопухолевом лечении подростков и молодых взрослых и должно быть исправлено.

Участие в клинических исследованиях

В целом ряде работ показано, что дети со злокачественными новообразованиями, включенные в контролируемые исследования или получающие лечение по зарегистрированным протоколам, имеют лучшие показатели выживаемости [17]. Это было отмечено при лечении гематологических новообразований (ОЛЛ, лимфомы), а также солидных опухолей (мягкотканые саркомы). В США группа онкологических исследований в педиатрии Children Oncology Group (COG) охватывает в различных мультидисциплинарных протоколах до 90% детей с неоплазиями. Ситуация в пограничной возрастной группе значительно менее оптимистична даже для США. Сравнительно недавно проведенный анализ ситуации показал, что дети от 0 до 14 лет охвачены протоколами COG в 87% случаев против 36% в возрастном интервале 15–19 лет. При этом показатель общей выжи-

ваемости был значимо ниже у пациентов, включенных в протоколы, в сравнении с лечеными по рекомендациям конкретного медицинского центра при таких характерных для детского возраста неоплазиях, как ОЛЛ (83,3 % и 53,3 % соответственно; $p < 0,05$) или все лейкозы (75,1 % и 46,3 % соответственно; $p = 0,0015$). Анализ этих показателей для подростков (15–19 лет) принципиально не отличался от всей группы. Риск смерти в течение 5 лет от постановки диагноза был ниже при стандартизованном лечении на 62 % для больных ОЛЛ, на 65 % — для саркомы Юинга и на 26 % — для остеосаркомы [1]. Напротив, для некоторых опухолей (герминогенные опухоли яичка, карциномы), для которых чаще используют «взрослые» подходы к лечению, результаты были лучше вне исследований COG. Это может свидетельствовать о преимуществе «взрослых» подходов для части пограничной возрастной популяции.

Различный прогноз на одинаковой терапии: фармакокинетика и токсичность лечения

Помимо накапливающихся данных по различной биологии опухолей у подростков и молодых взрослых, появляются дополнительные доказательства, что прогноз основных вариантов онкологических заболеваний у данных категорий больных отличается от такового на той же самой терапии от детей и основной популяции взрослых. Опухоли подростков и молодых взрослых с худшей выживаемостью по сравнению как с детьми, так и взрослыми включают в себя рак молочной железы, колоректальный рак, саркомы мягких тканей и лейкозы. Результаты лечения таких заболеваний, как ОЛЛ, саркома Юинга, опухоли почек (включая опухоль Вильмса), лимфома Ходжкина, рак шейки матки, яичника, опухоли головного мозга и рак печени, — хуже, чем у детей [1].

Выраженность токсических реакций зависит от многих факторов, включая возраст, пол, расу, конституцию и особенности фармакогенетики [7]. У детей старше 10 лет, особенно подростков, выше риск развития асептических некрозов костей, гипергликемии, мукозитов, тифлитов и смерти от инфекционных осложнений [18–20]. В то же время жизнеугрожающие инфекции и органные нарушения чаще развиваются у пожилых, чем у молодых пациентов [21].

Во франко-бельгийском исследовании Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL) 2003 г. возраст 45 лет был назван критическим в отношении переносимости интенсивной терапии [22]. Интенсивную терапию по педиатрическому протоколу получили 225 взрослых пациентов с Ph-негативным ОЛЛ в возрасте от 15 до 60 лет (медиана — 31,0 год). В исследовании был сделан акцент на увеличение кумулятивных доз немиелотоксичных препаратов (преднизолон, винкристин

и L-аспарагиназа). Частота токсических смертей для пациентов моложе и старше 45 лет составила 5 % и 22 % соответственно ($p < 0,01$).

Острый лимфобластный лейкоз

Возраст, иммунофенотип и инициальное число лейкоцитов являются наиболее важными прогностическими факторами для ОЛЛ. В педиатрии в качестве группы стандартного риска с относительно благоприятным прогнозом определяют пациентов с B-линейным ОЛЛ в возрасте от 1 до 10 лет с числом лейкоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ [23]. Во взрослой практике прогноз также ухудшается с увеличением возраста и числа лейкоцитов, однако четких рекомендаций по делению больных на группы риска на основе данных параметров не существует. По крайней мере, в случае ОЛЛ из B-клеток-предшественников имеется очевидное ухудшение результатов терапии с увеличением возраста больных (рис. 2). Самая высокая 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) получена у детей от 1 до 5 лет — более 80 % [24]. Результаты лечения подростков и взрослых хуже: 5-летняя БСВ составляет менее 60 и 40 % соответственно [25, 26].

В случае T-клеточного ОЛЛ нет столь очевидной связи с возрастом пациентов, БСВ по данным разных взрослых и педиатрических исследований составляет до 60 % [26, 27]. Эффективность лечения T-ОЛЛ хуже, чем Ph-негативного B-линейного ОЛЛ, при этом частота этого варианта ОЛЛ максимальна именно в группе подростков и молодых взрослых [28]. Помимо иммунофенотипа, мужской пол часто рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза [29]. Здесь важно упомянуть, что помимо общеизвестных пиков заболеваемости ОЛЛ в детском и пожилом возрасте, существует третий, не столь заметный пик, характерный для подростков и молодых взрослых, обусловленный преимущественно лицами мужского пола [1, 28]. Таким образом, сочета-

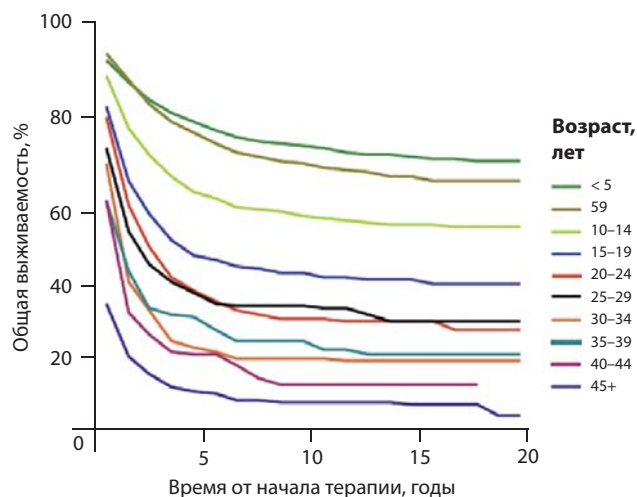


Рис. 2. ОВ пациентов с ОЛЛ в зависимости от возраста (США, 1975–1998 г. [1])

ние мужского пола и Т-клеточного иммунофенотипа служат факторами, ухудшающими прогноз для подростков и молодых людей с ОЛЛ.

Важное прогностическое значение имеют количественные и структурные хромосомные нарушения, выявляемые в лейкемических клетках. Плохой прогноз ассоциируется с транслокациями *MLL-AF4* t(4;11) и *BCR-ABL* t(9;22). Приблизительно в 50 % случаев ОЛЛ у младенцев, 2 % у детей и 5–6 % у взрослых имеет место t(4;11). Частота случаев с t(9;22) растет с возрастом: от 3 % у детей до 20 % у взрослых и более чем у 50 % больных старше 50 лет [30, 31]. Возраст сам по себе влияет на прогностическую значимость многих генетических нарушений. Так, дети с t(9;22) в возрасте от 1 до 9 лет имеют более благоприятный прогноз по сравнению с подростками с такой же транслокацией, а последние, в свою очередь, имеют лучший прогноз, чем взрослые с Rh-положительным ОЛЛ [30, 31]. Среди пациентов с химерным геном *MLL-AF4* прогноз хуже у младенцев, чем у детей старшего возраста, а наиболее неблагоприятный прогноз имеют взрослые [31].

В основе этих возрастных различий могут лежать биологические отличия опухоли у детей и взрослых. Так, установлено, что профиль чувствительности лимфобластов к цитостатикам *in vitro* различается у детей и подростков. Анализ случаев В-линейных

ОЛЛ показал, что у подростков в 7 раз чаще наблюдается резистентность к преднизолону, в 4 раза — к дексаметазону, в 13 раз — к L-аспарагиназе и 2,6 раза — к 6-меркаптопурину ($p > 0,05$) [8].

Подростки могут лечиться как в педиатрических, так и во взрослых клиниках. Подходы к лечению при этом могут существенно различаться в силу вполне объективных обстоятельств. В частности, при включении в унифицированный взрослый протокол пациентов в возрасте от 15 до 60 лет заведомо ограничивается интенсивность лечения для молодых пациентов, поскольку приходится учитывать ограниченную переносимость лечения у старших пациентов. При том, что в ряде исследований было продемонстрировано значимое преимущество педиатрических протоколов над взрослыми для лечения подростков и молодых взрослых с ОЛЛ (табл. 1).

Нами накоплен большой опыт лечения подростков и молодых взрослых по протоколам, принятым в педиатрической практике [32]. В период с 12.1997 г. по 03.2008 г. в исследование было включено 77 пациентов (мужчины — 48, женщины — 30) в возрасте от 15 до 37 лет (медиана 19,3 года) с первичным ОЛЛ. По протоколу ALL-BFM-90m было пролечено 43 пациента (набор завершен 09.2005 г.), по ALL-MB-91 — 21 (06.2007 г.) и ALL-MB-2002 — 13 (03.2008 г.). Полной ремиссии достигли 87 % паци-

Таблица 1. Результаты сравнительных ретроспективных исследований по лечению подростков и молодых взрослых с ОЛЛ

Протоколы	Период, годы	n	Возраст, лет	ПР, %	БСВ, %	ОВ, %	Выводы	Ссылки
FRALLE-93, Франция (пед.)	1993–1994	77	15–20	94	67 (5 лет)	78	Преимущество педиатрического протокола	[34]
LALA-94, Франция (взр.)	1993–1994	100	15–20	83	41 (5 лет)	45		
CCG-1800, США, Канада (пед.)	1989–1995	197	16–20	90	63 (7 лет)	67	Преимущество педиатрического протокола	[33]
GALGB 8811-9511, США, Канада (взр.)	1988–2001	124	16–20	90	34 (6 лет)	46		
DCOG, Дания (пед.)	1985–1999	47	15–18	98	69 (5 лет)	79	Преимущество педиатрического протокола	[35]
NOVON, Дания (взр.)	1985–1999	44	15–18	91	34 (5 лет)	45		
BFM-83, NOPHO 92/ 2000, Финляндия (пед.)	1990–2004	128	13 (10–18)	96	67 (5 лет)	77	Не выявлено значимых различий между педиатрическим и взрослым протоколами	[37]
«Взрослые» протоколы, Финляндия	1990–2004	97	19 (15–26)	97	60 (5 лет)	70		
BFM-90m, ALL-MB 91/ 2002, Россия (пед.)	1997–2008	40	16 (15–19)	86	67 (6 лет)	67	Нет различий между подростками и молодыми взрослыми при лечении по педиатрическим протоколам	[32]
	1997–2008	37	23 (20–37)	89	54 (6 лет)	64		
ALL-6, Испания (пед.)	1996–2005	35	15–18	98	63 (6 лет)	77	Нет различий между подростками и молодыми взрослыми при лечении по педиатрическим протоколам	[36]
	1996–2005	46	19–30	98	60 (6 лет)	63		

Примечание: ПР — полная ремиссия, БСВ — бессобытийная выживаемость, ОВ — общая выживаемость.

ентов. 6-летняя БСВ составила 64 % (медиана наблюдения 5,7 года), общая выживаемость (ОВ) — 73 %. В нашем исследовании не было выявлено каких-либо различий в результатах лечения подростков (15–19 лет) и молодых взрослых (20–37 лет): 6-летняя БСВ составила 67 и 54 % соответственно ($p > 0,05$).

Наши данные по лечению ОЛЛ в целом согласуются с международными. В частности, в 1988 г. американские исследователи из Children's Cancer Group (CCG) предложили для лечения подростков в возрасте от 16 до 21 года протокол CCG 1800, являвшийся модифицированной версией одного из первых «детских» протоколов ALL-BFM-76/79 [28]. Протокол назвали «усиленным BFM», поскольку его отличие заключалось в повышении суммарных доз винкристина, L-аспарагиназы и кортикостероидов, а также отказе от системного высокодозного метотрексата. Сравнительный анализ эффективности данного протокола и одновременно проведенного в США и Канаде взрослого исследования Cancer and Leukemia Group B (CALGB) серии 8811-9511 показал преимущество педиатрического режима: 6-летняя БСВ составила 64 против 38 % ($p < 0,05$) [33]. Позднее аналогичные сообщения поступили из Европы [34–37]. Во Франции было продемонстрировано преимущество педиатрического протокола French Acute Lymphoblastic Leukemia (FRALLE) 93 над взрослым режимом Leucémies Aiguës Lymphoblastiques de l'Adulte (LALA) 94 (5-летняя БСВ 67 % против 41 %; $p < 0,05$) [34], а в Дании — педиатрического Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) против протокола для взрослых Dutch Foundation for Adult Haemato-Oncology (NOVON): 5-летняя БСВ — 69 % против 34 % ($p < 0,05$) [35]. Испанские исследователи, также как и мы, показали отсутствие различий в результатах лечения подростков (15–18 лет) и молодых взрослых (19–30 лет) при лечении по педиатрическому протоколу: 6-летняя БСВ — 63 % против 60 % ($p > 0,05$) [36].

В целом, основные различия педиатрических и взрослых протоколов лечения ОЛЛ заключаются в следующем:

1. Используются более высокие кумулятивные дозы критичных для лечения ОЛЛ, но в то же время немелосупрессивных препаратов (винкалкалоидов — доза в 3 раза выше в педиатрических протоколах, кортикостероидов — в 5 раз и L-аспарагиназы — в 20 раз).

2. Ограниченно используются или исключаются миелотоксичные цитостатики (антрациклины, циклофосфамид и цитарабин).

3. Меньше показаний для проведения трансплантации стволовых гемопоэтических клеток, как правило, в первой ремиссии ОЛЛ — это лишь пациенты высокого риска: плохой ответ на терапию, неблагоприятные транслокации $t(4;11)$ и $t(9;22)$. В ряде взрослых исследований, в частности в недавно завершнном UK Acute Lymphoblastic Leukaemia (UKALL)

XII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 02993, само по себе наличие HLA-совместимого сиблинга рассматривается как показание к трансплантации в первой ремиссии [38].

4. Более строгое соблюдение временных интервалов между терапевтическими элементами и меньшая частота перерывов в их проведении, что по существу связано с более адекватной, но и затратной системой сопроводительной терапии.

К сожалению, все процитированные выше сравнительные исследования носят ретроспективный характер, в силу чего их доказательная ценность ограничена. На сегодняшний день не существует ни одного рандомизированного исследования, сравнивающего педиатрические и взрослые режимы лечения ОЛЛ.

Мета-анализ результатов мультицентровых исследований, выполненных в Великобритании, показал, что наиболее значимыми факторами прогноза ОЛЛ являются возраст и Ph-статус пациента [39]. В этой связи интересно недавно опубликованное исследование частоты выявления отдельных кариологических поломок при ОЛЛ у пациентов разного возраста [40]. Максимальное количество хорошо изученных цитогенетических аномалий было выявлено у детей и взрослых. Приблизительно у 2/3 больных в возрасте от 10 до 35 лет был обнаружен либо «нормальный», либо непонятный кариотип, т. е. отсутствовали какие-либо «неслучайные» аномалии, характерные для ОЛЛ. Во всех других возрастных группах пропорция таких больных была ниже — 20–45 %. Полученные данные демонстрируют корреляцию между возрастом и кариотипом, что подтверждает, что ОЛЛ у подростков и молодых взрослых следует рассматривать отдельно от детского и взрослого ОЛЛ, возможно, с другими неизвестными патогенетическими механизмами лейкемогенеза. Если это так, то самой лучшей терапией мог бы стать ни «педиатрический», ни «взрослый» подход, а уникальное лечение, основанное на знаниях молекулярных механизмов патогенеза ОЛЛ и развития молекулярно-направленной таргетной терапии.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — наиболее часто встречающийся вариант (30–40 % случаев) агрессивных неходжкинских лимфом (НХЛ) у взрослых [41]. В детском и подростковом возрасте ДВККЛ диагностируется реже — 8–10 и 25 % случаев соответственно [42]. В педиатрической гематологии для лечения ДВККЛ используют интенсивные протоколы, аналогичные применяемым для лечения лимфомы Беркитта. При этом даже до появления в практике терапевтических моноклональных антител только на химиотерапии 5-летняя БСВ детей с ДВККЛ составляла почти 95 % [43, 44]. Результаты лечения взрослых с ДВККЛ СНОР-

подобными режимами исторически всегда уступали таковым у детей: 5-летняя ОВ больных ДВККЛ в распространенных стадиях не превышала 30–40 % [41].

ДВККЛ — гетерогенное в клиническом и биологическом отношении заболевание. Генетические изменения при ДВККЛ включают хромосомные перестройки с вовлечением генов *BCL6* (30–40 %), *BCL2* (20–30 %), *c-myc* (10 %) и инактивацию опухолевого гена супрессора *p53* (20 %), однако ни один из обсуждаемых признаков не является строго специфичным для этого злокачественного заболевания [45]. В зависимости от молекулярно-генетических событий ДВККЛ можно разделить, по крайней мере, на 2 варианта, различающиеся в отношении прогноза и ответа на терапию. Один — из В-клеток, подобных клеткам герминального центра (ГЦ), основным событием которого является активация *c-myc* протоонкогена; данный вариант чаще встречается у детей. Другой — из подобных активированным В-клеткам (АВК) или постгерминальный, чаще возникающий у взрослых, ключевым нарушением при котором является конститутивная активация гена ядерного фактора κ B (NF- κ раpрaB). Эффективность стандартной химиотерапии хуже при постгерминальной ДВККЛ, чем при герминальной [46]. Для разделения случаев ДВККЛ на молекулярные варианты (ГЦ или АВК) в 2004 г. С.Р. Hans et al. была предложена методика косвенной диагностики, основанная на общедоступной иммуногистохимической технике определения экспрессии 3 ключевых маркеров — CD10, *BCL6* и MUM1 в биоптатах опухоли (рис. 3).

Большинство случаев ДВККЛ у детей в основном представлены герминальным вариантом, чем частично объясняются хорошие результаты лечения с помощью интенсивных химиотерапевтических режимов. Наши предварительные данные позволяют предполагать, что результаты лечения, по крайней мере молодых пациентов с герминальной ДВККЛ, возможно улучшить за счет ее интенсификации с по-

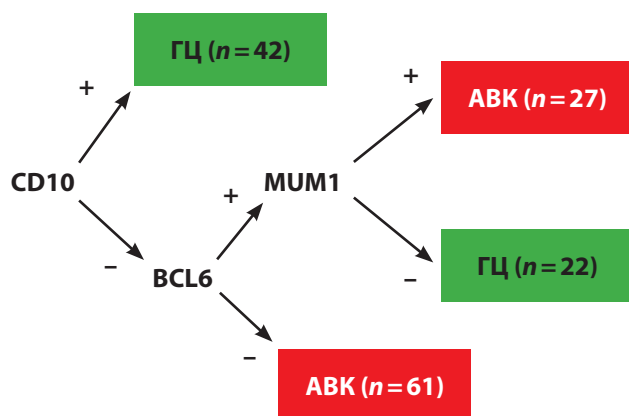


Рис. 3. Иммуногистохимический алгоритм (цитируется по С.Р. Hans et al., 2004, [46]).

Примечание: ГЦ — герминальный вариант ДВККЛ;
АВК — постгерминальный (из активированных В-клеток).

мощью режимов, применяемых в педиатрической практике [47]. В период с 06.2006 г. по 04.2009 г. 28 (мужчины — 14, женщины — 14) молодым пациентам с ДВККЛ была проведена интенсивная терапия по протоколам BFM-B-NHL-90m и B-NHL-2004M по поводу первичной ДВККЛ. Медиана возраста на момент начала терапии составила 21,0 год (15–38 лет). Молекулярный вариант ДВККЛ удалось определить в 15 (54 %) случаях: 6 (40 %) — герминальный и 9 (60 %) — постгерминальный. Полной ремиссии достигли все пациенты с герминальной и 8 (89 %) — с постгерминальной ДВККЛ. Среди пациентов с герминальным вариантом не было случаев первичной рефрактерности или рецидивов заболевания, все пациенты пребывают в полной продолжительной ремиссии (медиана наблюдения — 5,2 года). Пятилетняя БСВ и ОВ составили $1,0 \pm 0,0$. В группе постгерминальной ДВККЛ зарегистрирован 1 (11 %) случай рефрактерности к терапии и 3 (33 %) рецидива ($p < 0,05$). Один (11 %) пациент умер от осложнений терапии. В полной продолжительной ремиссии находятся лишь 4 (44 %) пациента при медиане наблюдения 1,5 года; 5-летняя БСВ составила $0,44 \pm 0,17$ ($p < 0,05$); ОВ — $0,58 \pm 0,20$ [48]. Выполнимость интенсивных педиатрических протоколов лимитируется возрастной переносимостью и может быть рекомендована лишь для лечения подростков и молодых пациентов [47].

Саркомы мягких тканей и костей

Отдельные варианты сарком мягких тканей встречаются преимущественно у подростков и молодых взрослых. Особым феноменом этой возрастной группы является наличие специфических цитогенетических нарушений, обнаруживаемых при синовиальной саркоме — $t(X;18)(p11.2;q11.2)$, альвеолярной мягкотканой саркоме — $der(17)t(X;17)(p11.2;q25)$ и десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли — $t(11;22)(p13;q12)$ [49]. Две из трех наиболее часто встречающихся сарком костей — остеосаркома и саркома Юинга — являются преимущественно опухолями подростков и молодых взрослых. При саркоме Юинга почти всегда имеет место транслокация $t(11;22)(q24;q12)$. Удлинение 1q или потеря 16q при саркоме Юинга ассоциируются с крайне неблагоприятным прогнозом и встречаются в 2–2,5 раза чаще у пациентов ≥ 15 лет по сравнению с детьми: 5-летняя БСВ 39 % против 56 % ($p = 0,018$) и 38 % против 74 % ($p = 0,092$) соответственно. Утрата 16q коррелирует с инициальной диссеминированностью опухолевого процесса, а удлинение 1q ухудшает прогноз независимо от клинической стадии. Биологическое значение изменений 1q и 16q до конца не ясно, но предполагается, что они могут быть ответственными за резистентность опухолевых клеток к ифосфамиду и этопозиду, которая часто наблюдается у подростков и молодых взрослых с саркомой Юинга, в отличие от детей с данной патологией [50].

Фертильность

Достигнутые успехи в лечении детей при использовании дозоинтенсивных протоколов практически сразу породили вопросы долговременной токсичности подобного «сильного» лечения. Гормональное здоровье, репродуктивное здоровье, риск развития вторичных опухолей. Особенно актуальны данные проблемы в группе излеченных пациентов, которым предстоит прожить еще много 10-летий. Это инициировало вторую волну исследований, направленных на снижение токсичности лечения при сохранении его эффективности. Во многом эти вопросы решены в «детской» практике, но сохраняют актуальность во «взрослой», особенно в группе молодых взрослых.

Психологические особенности

Обобщенное рассмотрение подростков и молодых взрослых целесообразно в силу целого ряда причин. Возраст от 15 до 29 лет является переходным между детством и взрослой жизнью, характеризуется завершением физиологического и психологического формирования личности, получением профессионального образования и финансовой самостоятельности. Работа медицинского персонала с пациентами-подростками во многом сложнее, чем с детьми или взрослыми. Ощущается их эмоциональная незрелость, определенная мнительность и нежелание соответствовать «привычным» для врачей стандартам поведения больных. Молодые люди с онкологическими заболеваниями сталкиваются не только с проблемами, свойственными подростковому возрасту, — физическое, познавательное, психосоциальное становление, но и с проблемами, которые ставят перед ними само заболевание и последствия, возникающие после лечения. Частые и продолжительные периоды госпитализации могут прервать посещение школы и нарушить общение со сверстниками. Воздействие болезни и лечение способны изменить внешность (облысение, калечащие операции, рубцы, плохая кожа), что является особенно тяжелым психотравмирующим фактором в этой возрастной группе. Как следствие, нередко формируется анозогнозический тип поведения — это активное отбрасывание мысли об опасном заболевании и возможных последствиях, объяснение симптомов случайными обстоятельствами с отказом от обследования и лечения. Подобная внутренняя картина заболевания связана с формированием у больных сильных механизмов психологической защиты, и требуются время и усилия специалистов для подведения больного к объективному осознанию реальности [51, 52].

Приведем клинический случай. Пациент М., 19 лет, из социально адаптированной семьи, поступил в гематологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина 5 августа 2009 г. На момент поступления предъявлял жалобы на боли в горле, высокую лихорадку, быструю утомляемость. Поставлен диагноз ОЛЛ на основа-

нии стандартных исследований костного мозга, начата терапия по протоколу ALL-MB-2008. На 15-й день индукционной терапии при контрольном исследовании костного мозга бластных клеток обнаружено не было. Пациент чувствовал себя удовлетворительно и решил самостоятельно прекратить лечение, в чем получил поддержку со стороны своих родственников. Продолжительные беседы врачей с пациентом и его мамой о необходимости продолжения лечения результатов не дали. Спустя 2 месяца бригадой скорой медицинской помощи молодой человек был вновь доставлен в гематологическое отделение в тяжелом состоянии за счет фебрильной лихорадки до 39 °С, нарастающей слабости. Результаты проведенного обследования выявили прогрессирование заболевания с субтотальной инфильтрацией костного мозга бластными клетками. На настоящий момент пациент получает высокодозную противорецидивную химиотерапию, состояние его стабилизировано. Признание больного: «Я принял свою болезнь, но не сразу, мне потребовалось время. Изменилось восприятие мира, а также я сам. Я сожалею о своем поступке. Я очень хочу вылечиться». Подобные случаи отказов от лечения подростков, которые попали во взрослый стационар, к сожалению, не редкость.

Молодые взрослые пациенты также весьма требовательны в отношении искренности, тактичности и уважительности к неприкосновенности частной жизни. Помимо физиологических и психологических проблем, вообще присущих данному возрасту, еще существует тяжелая реальность онкологического заболевания, необходимость длительного лечения и болезненных диагностических процедур, возникновение неблагоприятных последствий терапии, изоляция от сверстников, часто невозможность реализации образовательных и финансовых устремлений. Таким образом, психологическая и социальная поддержка является очень важным аспектом лечения молодых онкологических пациентов, определяющим уникальность этой возрастной категории [53, 54].

Выводы

Опухоли — основная причина смерти в возрастной группе подростков и молодых взрослых.

За последние 20 лет в мире не было достигнуто прогресса при лечении опухолевых заболеваний у больных в возрасте от 15 до 29 лет. В то же время у детей и в старшей возрастной группе прогресс очевиден.

В качестве объяснения этого факта ведущими экспертами предлагаются следующие варианты:

— ограниченное включение данных больных в контролируемые исследования;

— отсутствие «биологического» понимания того, какую стратегию — «детскую» (более интенсивную) или «взрослую» (менее токсичную) — сле-

дует взять за основу при лечении подростков и молодых взрослых;

— недостаток знаний о фармакокинетике и фармакогеномике противоопухолевых препаратов в пограничной (да и в детской) возрастной группе;

— недостаток внимания к психологическим особенностям переходного возраста, приводящим к резкому падению дисциплины лечения этих пациентов.

Основными направлениями достижения прогресса можно считать:

1. Создание контролируемых протоколов лечения, ориентированных на данную возрастную группу и ставящих целью сравнение «взрослых» и «детских» подходов в проспективных исследованиях.

2. Создание банков биологических образцов основных неоплазий в данной возрастной группе для детального анализа результатов контролируемых исследований.

3. Проведение исследований по фармакокинетике противоопухолевых препаратов в группе пациентов 15–29 лет.

4. Внедрение программ психологической помощи в данной возрастной группе.

5. Внедрение программ предохранения фертильной функции.

6. Создание эффективных протоколов, исходя из опыта и результатов, показанных различными исследовательскими группами.

Л и т е р а т у р а

1. Bleyer A., O'Leary M., Barr R., Ries L.A.G. Cancer Epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age, including SEER incidence & survival 1975–2000. Pub. NCI 2006.
2. Семочкин С.В. Оптимизация технологий лечения лимфопролиферативных заболеваний у подростков и лиц молодого возраста. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
3. Thomas D.M., Seymour J.F., O'Brien T. et al. Adolescent and young adult cancer: a revolution in evolution? Intern Med J 2006;36(5):302–7.
4. Демографический ежегодник России. 2009: Стат. сб. / Росстат. М., 2009. 557 с.
5. Bleyer A. The adolescent and young adult gap in cancer care and outcome. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2005;35(5):182–217.
6. Downs-Canner S., Shaw P.H. A comparison of clinical trial enrollment between adolescent and young adult (AYA) oncology patients treated at affiliated adult and pediatric oncology centers. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31(12):927–9.
7. Relling M.V., Dervieux T. Pharmacogenetics and cancer therapy. Nat Rev Cancer 2001;1:99–108.
8. Pieters R., den Boer M.L., Durian M. et al. Relation between age, immunophenotype and *in vitro* drug resistance in 395 children with acute lymphoblastic leukemia-implications for treatment of infants. Leukemia. 1998;12:1344–6.
9. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009;20(3): прил. 1.
10. Agaram N.P., Laquaglia M.P., Ustun B. et al. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors. Clin Cancer Res 2008;14(10):3204–15.
11. Platell C., Zeps N., Joseph D. et al. Tumour banking as part of routine clinical practice. ANZ J Surg. 2010;80(4):203–4.
12. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и практические вопросы). Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Шеплягиной. М.: Гэотар-Медиа, 2006, том 1. 416 с.
13. Pacifici G.M. Clinical pharmacokinetics of aminoglycosides in the neonate: a review. Eur J Clin Pharmacol 2009;65(4):19–27.
14. Ginsberg G., Hattis D., Sonawane B. Incorporating pharmacokinetic differences between children and adults in assessing children's risks to environmental toxicants. Toxicol Appl Pharmacol 2004;198(2):164–83.
15. McLeod H.L., Relling M.V., Crom W.R. et al. Disposition of antineoplastic agents in the very young child. Br J Cancer Suppl 1992;18:23–9.
16. Groninger E., Proost J.H., de Graaf S.S. Pharmacokinetic studies in children with cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2004;52(3):173–97.
17. Румянцев А.Г., Варфоломеева С.П., Осипов С.Г. и др. Основные инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии. Вopr гематол онкол и иммунопатол педиатр 2009;8(1):5–17.
18. Sala A., Mattano L.A. Jr., Barr R.D. Osteonecrosis in children and adolescents with cancer — an adverse effect of systemic therapy. Eur J Cancer 2007;43(4):683–9.
19. McCarville M.B., Adelman C.S., Li C. et al. Typhlitis in childhood cancer. Cancer 2005;104:380–7.
20. Prucker C., Attarbaschi A., Peters C. et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. Leukemia 2009;23(7):1264–9.
21. Balducci L. Management of chemotherapy-induced neutropenia in the older cancer patient. Oncology (Williston Park) 2006;20(14, Suppl 9):26–31.
22. Huguet F., Leguay T., Raffoux E. et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. J Clin Oncol 2009;27(6):911–8.
23. Pui C.H. Toward a total cure for acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2009;27(31):5121–3.
24. Möricke A., Zimmermann M., Reiter A. et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. Leukemia 2010;24(2):265–84.
25. Thomas X., Boiron J.M., Huguet F. et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. J Clin Oncol 2004;22:4075–86.
26. Göekbuget N., Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Semin Hematol 2009;46(1):64–75.
27. Gaynon P.S., Angiolillo A.L., Carroll W.L. et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. Leukemia 2010;24(2):285–97.
28. Nachman J., Sather H.N., Buckley J.D. et al. Young adults 16-21 years of age at diagnosis entered on Children's Cancer Group acute lymphoblastic leukemia and acute myeloblastic leukemia protocols. Results of treatment. Cancer 1993;71:3377–85.
29. Vilmer E., Suciu S., Ferster A. et al. Long-term results of three randomized trials (58831, 58832, 58881) in childhood acute lymphoblastic leukemia: a CLCG-EORTC report. Leukemia 2000;14:2257–66.
30. Gleissner B., Gukbuget N., Bartram C.R. et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. Blood 2002;99:1536–43.
31. Mancini M., Scappaticci D., Cimino G. et al. A comprehensive genetic classification

- of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood* 2005;105:3434–41.
32. Семочкин С.В., Лория С.С., Куликова С.С. и др. Современные подходы к терапии острого лимфобластного лейкоза у подростков и лиц молодого возраста. *Вопр гематол онкол и иммунопатол педиатр* 2009;8(1):26–32.
33. Stock W., La M., Sanford B. et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 2008;112(5):1646–54.
34. Boissel N., Auclerc M.F., Lheritier V. et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003;21:774–80.
35. De Bont J.M., Holt B., Dekker A.W. et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 2004;18:2032–5.
36. Ribera J.M., Oriol A., Sanz M.A. et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol* 2008;26(11):1843–9.
37. Usvasalo A., Rätty R., Knuutila S. et al. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults in Finland. *Haematologica* 2008;93(8):1161–8.
38. Goldstone A.H., Richards S.M., Lazarus H.M. et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008;111:1827–33.
39. Ramanujachar R., Richards S., Hann I., Webb D. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: emerging from the shadow of paediatric and adult treatment protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(6):748–56.
40. Harrison C.J. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2009;144(2):147–56.
41. Shipp M.A., Harrington D.P., Anderson J.R. et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329(14):987–94.
42. Самочатова Е.В. Неходжкинские лимфомы у детей: от патогенетической классификации к успешной терапии. *Вопр гематол онкол и иммунопатол педиатр* 2007;6(4):5–12.
43. Reiter A., Schrappe M., Parwaresch R. et al. NHL of childhood and adolescence: Results of a Treatment stratified for biologic subtypes and stage. A report of the BFM Group. *J Clin Oncol* 1995;13(2):359–72.
44. Klapper W., Szczepanowski M., Burkhardt B. et al. Molecular profiling of pediatric mature B-cell lymphoma treated in population-based prospective clinical trials. *Blood* 2008;112(4):1374–81.
45. Lenz G., Wright G.W., Emre N.C. et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(36):13520–5.
46. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C. et al. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Blood* 2004;103(1):275–82.
47. Семочкин С.В., Бобкова М.М., Лория С.С. и др. Опыт терапии подростков и взрослых больных с неходжкинскими лимфомами по педиатрическому протоколу NHL-BFM-90m. *Вопр гематол онкол и иммунопатол педиатр* 2007;6(1):18–25.
48. Бобкова М.М., Семочкин С.В., Иванова В.Л. и др. Эффективность применения интенсивной полихимиотерапии в лечении молодых больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой из клеток герминального центра. *Онкогематология* 2009;4:4–11.
49. Jain S., Xu R., Prieto V.G., Lee P. Molecular classification of soft tissue sarcomas and its clinical applications. *Int J Clin Exp Pathol* 2010 Apr 23;3(4):416–28.
50. Hattinger C.M., Pötschger U., Tarkkanen M. et al. Prognostic impact of chromosomal aberrations in Ewing tumours. *Br J Cancer* 2002 Jun 5;86(11):1763–9.
51. Evan E.E., Zeltzer L.K. Psychosocial dimensions of cancer in adolescents and young adults. *Cancer* 2006;107:1663–71.
52. Clinton-McHarg T., Carey M., Sanson-Fisher R. et al. Measuring the psychosocial health of adolescent and young adult (AYA) cancer survivors: a critical review. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:25.
53. Freyer D.R., Brugieres L. Adolescent and young adult oncology: transition of care. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50 (5 Suppl):1116–9.
54. Subbiah V. Adolescent oncology: who cares?-the new KID on the block. *Support Care Cancer* 2010;18(6):771–3.