

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В МУЛЬТИЦЕНТРОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ В ПРОТОКОЛАХ МОСКВА—БЕРЛИН

Ю.В. Румянцева¹, А.И. Карачунский¹, О.В. Алейникова², Л.Г. Фечина³, А.В. Шамардина⁴,
Д.В. Литвинов^{1,5}, Н.И. Пономарева^{1,5}, Э.Г. Бойченко⁶, Л.В. Сидоренко⁷, С.А. Дудкин⁸,
О.В. Стренева³, К.Л. Кондратчик⁹, Е.Г. Мансурова¹, Л.М. Минкина¹⁰, Е.С. Лапотентова²,
Е.В. Инюшкина¹¹, Н.Б. Юдина¹², Г.П. Павлова¹³, Е.В. Жуковская¹⁴, О.П. Хлебникова³,
С.Н. Лагойко¹, Е.В. Башарова¹⁴, Р.Э. Денисов¹⁴, В.Д. Злобина¹⁵, Е.С. Банщикова¹⁶,
К.С. Асланян¹⁷, Е.В. Кондакова¹⁸, Е.В. Целоусова¹⁹, Н.В. Мякова^{1,5}, Т.В. Турובה²⁰,
О.В. Рыскаль²¹, Н.Ф. Чипсанова²², С.Р. Варфоломеева¹, А.Г. Румянцев¹

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва;

²РНПЦ детской онкологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь; ³Центр онкологии и гематологии
Областной детской клинической больницы №1, Екатеринбург; ⁴Областная детская клиническая больница,

Нижний Новгород; ⁵Республиканская детская клиническая больница, Москва; ⁶Детская городская
больница №1, Санкт-Петербург; ⁷Детский онкологический центр Оренбургского областного
клинического диспансера; ⁸Городская детская клиническая больница №4, Новокузнецк;

⁹Морозовская детская городская клиническая больница, Москва; ¹⁰Детская городская клиническая
больница, Владивосток; ¹¹Московский областной онкологический диспансер, Балашиха;

¹²Областная детская клиническая больница №1, Воронеж; ¹³Республиканская детская клиническая
больница МЗСР Чувашской Республики, Чебоксары; ¹⁴Областная детская клиническая больница, Челябинск;

¹⁵Центральная районная больница, Новосибирск; ¹⁶Республиканская больница №1 — Национальный
центр медицины, Якутск; ¹⁷Областная детская клиническая больница, Ростов-на-Дону;

¹⁸Сургутская окружная клиническая больница УХМАЮ — Югры; ¹⁹Кировский НИИ гематологии
и переливания крови; ²⁰Областная детская клиническая больница, Архангельск; ²¹Областная детская
клиническая больница, Пермь; ²²Коми республиканский кардиологический диспансер, Сыктывкар

Контакты: Юлия Васильевна Румянцева j.roumiantseva@niidg.ru

Проанализирована значимость прогностических факторов эффективности терапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), получающих терапию по протоколу ALL-MB-2002, в зависимости от группы риска. В исследование были включены 1544 первичных больных ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет, получавших лечение в 36 клиниках России и Беларуси в период с 15 апреля 2002 г. до 1 января 2008 г. Из 1544 больных, включенных в анализ, пациенты группы стандартного риска (SRG) составили 69,2%, промежуточного риска (ImRG) — 24,5% и 6,3% пациентов были отнесены к группе высокого риска.

Анализ, проведенный у пациентов SRG, продемонстрировал резкие различия в выживаемости между отдельными подгруппами больных. Выявлены достоверные различия в показателях выживаемости пациентов в зависимости от возраста (старше и младше 10 лет), инициального лейкоцитоза (более и менее $30 \times 10^9/\text{л}$), инициального пальпаторного увеличения селезенки (более и менее 4 см из-под края реберной дуги) и параметров раннего ответа на терапию (8-й и 15-й день). При ретроспективном определении больных, относящихся к SRG, с использованием новых критериев (инициальный лейкоцитоз $< 30 \times 10^9/\text{л}$; селезенка < 4 см), прогностическая значимость раннего ответа на терапию нивелировалась.

Среди пациентов ImRG не обнаружено никаких достоверных различий в показателях бессобытийной, общей и безрецидивной выживаемости и риске развития изолированных нейрорецидивов в зависимости от инициального иммунофенотипа бластных клеток (Т-ОЛЛ/не-Т-ОЛЛ). Шестилетний кумулятивный риск развития изолированных нейрорецидивов не различался у пациентов с Т- и не-Т-ОЛЛ, однако был выше у больных с инициальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ независимо от иммунофенотипа. Наихудшие показатели выживаемости отмечены у пациентов с не-Т-ОЛЛ и количеством лейкоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ — бессобытийная выживаемость в этой подгруппе составила всего $58 \pm 7\%$. При проведении многофакторного анализа выявлено, что для пациентов с Т-ОЛЛ независимое прогностическое влияние на выживаемость оказывает только величина инициального лейкоцитоза ($p=0,0333$), тогда как для больных не-Т-ОЛЛ независимое значение имеют возраст ($p=0,0063$), инициальный лейкоцитоз ($p=0,0066$) и наличие поражения центральной нервной системы ($p=0,0112$).

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, химиотерапия, ALL-MB-2002, прогностические факторы

PROGNOSTIC FACTORS OF CHILDREN'S ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA THERAPY IN MOSCOW—BERLIN PROTOCOLS

J.V. Roumiantseva¹, A.I. Karachunsky¹, O.V. Aleinikova², L.G. Fechina³, A.V. Schamardina⁴, D.V. Litvinov^{1,5}, N.I. Ponomareva^{1,5}, E.G. Boichenko⁶, L.V. Sidorenko⁷, S.A. Dudkin⁸, O.V. Strenева³, K.L. Kondratchik⁹, E.G. Mansurova¹, L.M. Minkina¹⁰, E.S. Lapotentova², E.V. Inuschkina¹¹, N.B. Yudina¹², G.P. Pavlova¹³, E.V. Zhukovskaya¹⁴, O.P. Chlebnikova³, S.N. Lagoiko¹, E.V. Bascharova¹⁴, R.E. Denisov¹⁴, V.D. Zlobina¹⁵, E.S. Banchikova¹⁶, K.S. Aslanyan¹⁷, E.V. Kondakova¹⁸, E.V. Celousova¹⁹, N.V. Myakova^{1,5}, T.V. Turobova²⁰, O.V. Riska²¹, N.F. Chipsanova²², S.R. Varfolomeeva¹, A.G. Rumiantsev¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow; ²Republic Centre of Paediatric Oncology and Haematology, Minsk, Belarus; ³Regional Centre for Paediatric Oncology and Haematology, Yekaterinburg, Russia; ⁴Regional Clinical Children Hospital, N. Novgorod, Russia; ⁵Russian Children Clinical Hospital, Moscow, Russia; ⁶Municipal Children Hospital №1, St-Petersburg, Russia; ⁷Children Oncology Center, Orenburg Regional Clinical Dispanser, Orenburg, Russia; ⁸Clinical Children Hospital №4, Novokuznetsk, Russia; ⁹Morozov Children Clinical Hospital, Moscow, Russia; ¹⁰Clinical Children Hospital, Vladivostok, Russia; ¹¹Moscow Regional Oncology Dispanser, Balashicha, Russia; ¹²Regional Children Clinical Hospital №1, Voronezh, Russia; ¹³Republic Children Clinical Hospital, Cheboksary, Russia; ¹⁴Regional Children Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; ¹⁵Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia; ¹⁶Republic Hospital №1 — National Medicine Centre, Yakutsk, Russia; ¹⁷Regional Children Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia; ¹⁸Regional Children Clinical Hospital, Surgut, Russia; ¹⁹Kirov Research Centre of Hematology and Transfusiology, Kirov, Russia; ²⁰Regional Children Clinical Hospital, Archangelsk, Russia; ²¹Regional Children Clinical Hospital, Perm, Russia; ²²Regional cardiological dispanser, Syktyvkar, Russia

Prognostic significance of different risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treating according to ALL-MB 2002 protocol depending on risk group is analyzed. 1544 primary patients aged from 1 to 18 years, treating in 36 clinics of Russia and Belarus from April, 15th, 2002 to January, 1th, 2008, was included in the study. From 1544 patients included, 69.2% were standard risk group (SRG), 24.5% — intermediate risk group (ImRG) and 6.3% — high risk group.

The expressed differences in survival rate between certain patient's subgroups were revealed. Significant survival differences according to age (older and younger 10 years), initial leukocyte count (more and less than $30 \times 10^9/l$), spleen size (more and less 4 cm below a costal arch at a palpation) and early therapy response (8th and 15th days of induction) are revealed. At retrospective definition of SRG patients with use of new criteria (initial leukocytosis $< 30 \times 10^9/l$ and spleen size < 4 cm), prognostic significance of therapy response was leveled in this subgroup of patients.

Among ImRG patients any significant differences in EFS, OS, RFS and cumulative risk of isolated CNS (CIR_{IN}) relapse according to blast cells immunophenotype (T-ALL/non-T-ALL) were not shown. 6-years CIR_{IN} was not different between patients with T-ALL and non-T-ALL, however was high in patients with initial leukocyte count $\geq 100 \times 10^9/l$ irrespective to immunophenotype. The worst survival appeared in patients with non-T-ALL and leukocyte count $\geq 100 \times 10^9/l$ — EFS in this subgroup was only $58 \pm 7\%$. Only initial leukocytosis had prognostic significance for patients with T-ALL ($p=0.0333$), whereas age ($p=0.0063$), initial leukocytosis ($p=0.0066$) and CNS involvement ($p=0.0112$) as independent prognostic factors for patients with non-T-ALL in multifactorial analysis was revealed.

Key words: acute lymphoblastic leukemia (ALL), children, chemotherapy, ALL-MB 2002, prognostic factors

Введение

Основным принципом современной химиотерапии (ХТ) острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) является разделение пациентов на группы риска в зависимости от вероятности развития рецидива и/или токсических осложнений. Те, кто может быть вылечен с помощью менее токсичной ХТ, не должны получать более токсичное лечение, а для тех, чья вероятная выживаемость невысока, интенсификация терапии может быть шансом на излечение [1, 2]. Идентификация прогностических факторов стала существенным элементом проведения и анализа клинических исследований лейкемии у детей за последние два десятилетия. Эти факторы, главным образом, включают клинические и биологические характеристики, которые подлежат оценке в момент проведения диагностики [3—6]. Многие исследовательские группы расценивают параметры раннего ответа на терапию как прогностический фактор для определения дальнейшей тактики лечения [7]. Продолжающиеся исследования клинических, биологических, иммунологических и генетических аспек-

тов ОЛЛ идентифицировали множество факторов, имеющих прогностический потенциал.

С 1991 г. НИИ детской гематологии (ныне Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава-соцразвития России) использует для лечения детей с ОЛЛ оригинальный отечественный протокол Москва—Берлин, созданный в сотрудничестве с клиникой Шарите (Берлин, Германия), основными характеристиками которого являются замена преднизолона (Pred) на дексаметазон (Dexa), применение длительного режима терапии аспаргиназой (Asp) и использование пролонгированной интратекальной терапии тремя препаратами [8, 9]. Основными предпосылками для создания нового протокола лечения ОЛЛ у детей в России являлись неудовлетворительные результаты терапии и недостаток инфраструктуры и опыта проведения высокодозной терапии в клиниках России на тот момент. В связи с этим специальные требования к новому протоколу содержали отказ от применения высокодозной интенсивной ХТ и, как следствие этого, лечение больных

в основном в амбулаторных условиях, уменьшение потребности в сопроводительной терапии и трансфузиях компонентов крови, а также отказ от краниального облучения у большей части пациентов.

В нашем первом исследовании ALL-MB-91 пациенты были разделены всего на 2 группы — группу стандартного риска (SRG) и группу риска (RG). В основу определения групп риска были положены 2 основных фактора — возраст и инициальный лейкоцитоз, так как они были приняты на рабочем совещании в Риме в 1986 г. [3, 7, 10]. Именно они, в отличие от других факторов риска, меньше всего зависели от конкретной программы терапии. При этом отсутствие ремиссии на 36-й день индукционной терапии рассматривалось как первичная резистентность («non responder») и считалось событием при анализе результатов исследования. Несмотря на то что при наличии Т-клеточных маркеров ОЛЛ конкретный больной также относился к группе риска, проведение иммунофенотипирования не являлось обязательной диагностической процедурой при стратификации в тот период времени.

Результаты этого исследования показали, что, несмотря на отсутствие интенсивной высокодозной терапии, протокол ALL-MB-91 оказался в условиях России при равной эффективности менее токсичным, чем модифицированный протокол ALL-BFM-90m. Следующим шагом в оптимизации терапии ОЛЛ в России стало создание нового протокола — ALL-MB-2002, целями которого были дальнейшее увеличение эффективности, снижение токсичности и стоимости лечения. Совершенствование принципов сопроводительной терапии, увеличение опыта и квалификации медицинского персонала позволили нам использовать в новом протоколе у отдельных пациентов более интенсивные элементы терапии. Так, была дополнительно выделена подгруппа больных высокого риска (HRG), главной особенностью которых является первичная резистентность ОЛЛ к ХТ. По своим параметрам она соответствовала группе высокого риска протоколов группы BFM. Однако принципы стратификации остальных групп риска (в этом исследовании они стали называться SRG и группа промежуточного риска — ImRG) остались прежними.

Все педиатрические кооперативные группы при анализе результатов терапии обязательно оценивают влияние различных прогностических факторов на эффективность терапии и выживаемость пациентов. Удивительным является тот факт, что до последнего времени у детей, в отличие от взрослых, факторы прогноза всегда оценивались у всех больных в целом, без учета группы риска, несмотря на то, что фактически все они ассоциированы с типом и интенсивностью применяемой терапии.

В данном исследовании впервые проведена оценка значимости прогностических факторов внутри каждой группы риска, т.е. среди пациентов,

получавших одинаковую терапию. Целью данного анализа является оценка прогностического значения различных факторов риска для пациентов SRG и ImRG. Это может уменьшить влияние терапии и внутри каждой группы риска определить подгруппы пациентов, требующих ее изменения.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование включены первичные больные ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет, получавшие лечение в 36 клиниках России и Беларуси в период с 15 апреля 2002 г. до 1 января 2008 г. К категории первичных были отнесены пациенты, которые не получали ХТ до начала лечения по данному протоколу либо получили лечение Pred длительностью ≤ 10 дней, поскольку такая терапия могла быть приравнена к циторедуктивной предварительной фазе.

Диагностика и определение событий

Диагностика ОЛЛ проводилась во всех случаях общепринятыми методами путем цитологического и цитохимического исследования мазков костного мозга (КМ) с морфологической оценкой согласно Франко-Американо-Британской (FAB) классификации. Диагноз ОЛЛ ставился при наличии $>25\%$ лимфобластов в КМ. Иммунофенотипирование лейкоэмических клеток было выполнено 1342 пациентам согласно стандартизированным процедурам. Диагноз инициальной нейрорлейкемии устанавливали при следующих показателях: наличие бластных клеток при цитологическом исследовании ликвора при цитозе $\geq 5/\text{мм}^3$; наличие паралича черепно-мозговых нервов даже при отсутствии бластных клеток в ликворе и отсутствии внутримозгового образования по данным компьютерной томографии; выявление опухолевых образований в головном мозге и мозговой оболочке при помощи инструментальных методов обследования.

Увеличение селезенки определялось у больных в момент поступления в клинику методом поверхностной пальпации. Измеряли расстояние в см от края реберной дуги до края селезенки по среднеключичной линии. Ранний ответ на терапию оценивали на 8-й день («хороший» ответ $<1000/\text{мкл}$ бластных клеток в периферической крови; «плохой» — $\geq 1000/\text{мкл}$) и на 15-й день («хороший» ответ $<10\%$ бластных клеток в КМ; «плохой» — $\geq 10\%$).

Ремиссию констатировали при наличии в пунктате КМ $\leq 5\%$ бластных клеток при полиморфной цитологической картине, нормальном анализе крови и ликвора и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкоза.

Изолированный костномозговой рецидив регистрировали при наличии 25% лимфобластов в КМ без признаков экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрацией комбинированный костномозговой рецидив диагностировали при наличии $>5\%$ лимфобластов в КМ. Изоли-

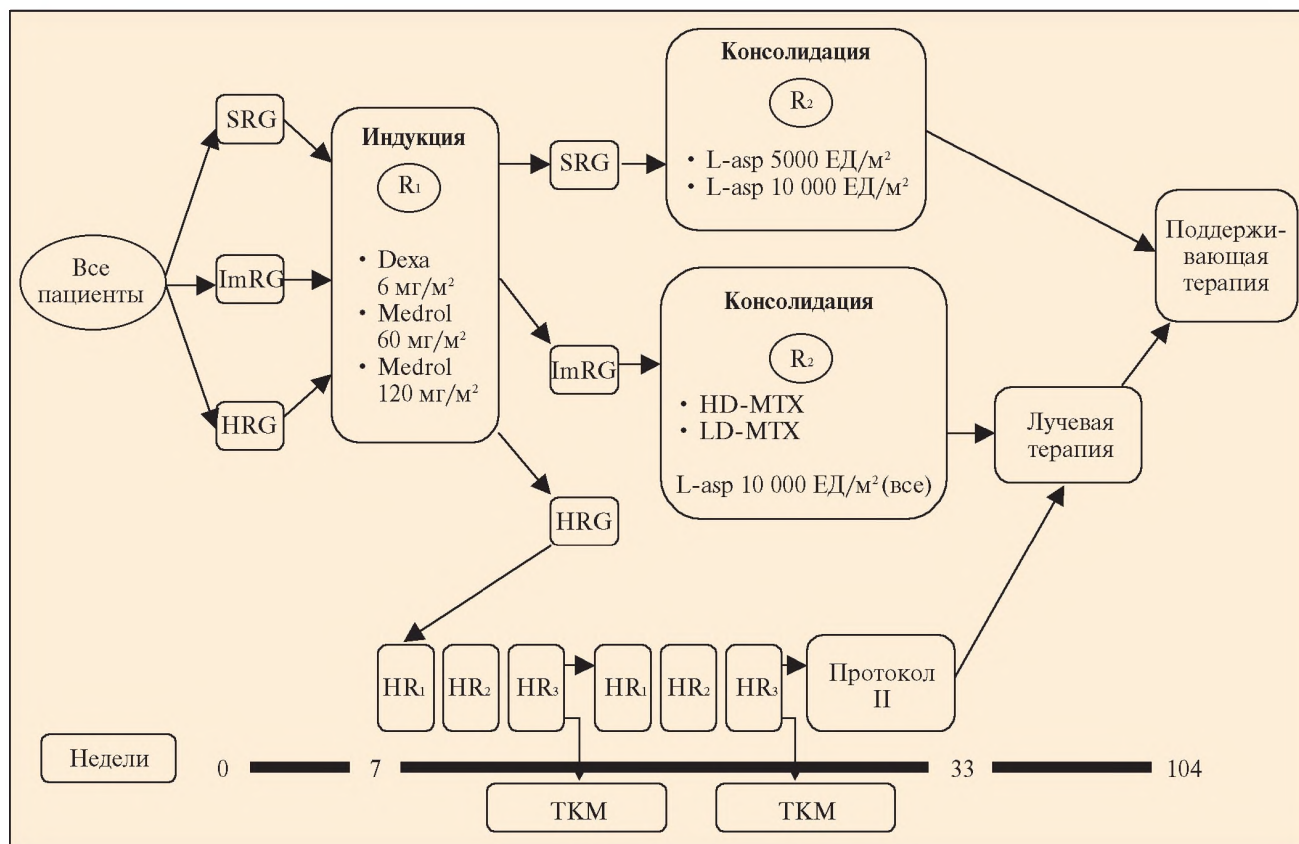


Рис. 1. Общая схема протокола ALL-MB 2002.

R₁ — рандомизация №1; R₂ — рандомизация №2; HD-MTX — высокие дозы метотрексата (2000 мг/м²); LD-MTX — низкие дозы (30 мг/м²); ЛТ — лучевая терапия; HR₁, HR₂, HR₃ — блоки высокого риска; Dexa — дексаметазон; Medrol — метилпреднизолон; Asp — аспарагиназа; TKM — трансплантация костного мозга

рованный экстрамедуллярный рецидив определяли при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкемии и отсутствии лейкемической инфильтрации ($\leq 5\%$ лимфобластов) в КМ. Диагноз нейрорецидива устанавливали при появлении при-

знаков поражения центральной нервной системы — ЦНС (критерии аналогичны критериям инициальной нейрорлейкемии) после констатации ремиссии.

Пациенты, не достигшие ремиссии к концу индукционной терапии (36-й день лечения), не считались не ответившими, а продолжали терапию по программе для больных HRG. Резистентность к терапии (non-responder) определялась как отсутствие ремиссии в КМ после первых 3 блоков высокодозной терапии согласно программе для HRG.

Смерть в индукции (ранняя смерть) регистрировалась у пациентов, погибших до окончания индукционной терапии или до момента констатации ремиссии.

Смерть в ремиссии констатировали при смерти детей от различных причин при отсутствии признаков лейкемии.

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

Пациента считали выпавшим из-под наблюдения (lost to follow-up — LFU) при отсутствии информации о нем в течение > 6 мес.

Лечение

Общая схема протокола представлена на рис. 1. Критерии распределения пациентов по группам риска отражены в табл. 1.

Таблица 1. Стратификация пациентов по группам риска протокола ALL-MB 2002

Группа	Критерии
SRG	Необходимо выполнение всех критериев: — инициальный лейкоцитоз $< 50 \times 10^9/\text{л}$ — отсутствие поражения ЦНС — возраст старше 1 года — не-Т-клеточный фенотип — отсутствие поражения средостения — отсутствие транслокаций t(4;11) и/или t(9;22) — достижение ремиссии на 36-й день терапии
ImRG	Отсутствие транслокаций t(4;11) и/или t(9;22) Достижение ремиссии на 36-й день терапии Наличие хотя бы одного из следующих критериев: — инициальный лейкоцитоз $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ — поражение ЦНС — Т-ОЛЛ и/или поражение средостения — возраст младше 1 года*
HRG	Наличие транслокаций t(4;11) и/или t(9;22) Отсутствие ремиссии на 36-й день терапии

*Пациенты младше 1 года в анализ, представленный в этой статье, не включены.

Таблица 2. Дозы и режимы проведения отдельных терапевтических компонентов протокола ALL-MB-2002 в зависимости от группы риска¹

Препарат	Доза	Путь	SRG		Доза	Путь	ImRG	
			Неделя	День			Неделя	День
Индукция								
Деха ²	6 мг/м ²	PO	1—4	1—28	6 мг/м ²	PO	1—4	1—28
Medrol ²	60 мг/м ²	PO	1—4	1—28	60 мг/м ²	PO	1—4	1—28
	120 мг/м ²	PO	1—4	1—28	120 мг/м ²	PO	1—4	1—28
Винкристин	1,5 мг/м ²	BB	1—6	8, 15, 22, 29, 36	1,5 мг/м ²	BB	1—4	8, 15, 22, 29, 36
Даунорубицин ³	45 мг/м ²	BB	1 (3)	8 (22)	45 мг/м ²	BB	1 (3)	8, 22
MTX, Aга-C, Pred	В зависимости от возраста ⁴	ИТ	1—6	1, 8, 15, 22, 29, 36	В зависимости от возраста ⁴	ИТ	1—6	1, 8, 15, 22, 29, 36
Консолидация I								
6-MP	50 мг/м ²	PO	7—12	43—84	50 мг/м ² (25 мг/м ²) ⁵	PO	7—12	43—84
MTX: LD	30 мг/м ²	BM	7—12	43, 50, 57, 64, 71, 78	30 мг/м ²	BM	7—12	43, 50, 57, 64, 71, 78
HD ⁶					2000 мг/м ² за 24 ч	BB	7, 9, 11	43, 58, 71
L-aspar	10 000 ЕД/м ² (5000 ЕД/м ²) ⁷	BM	7—12	44, 51, 58, 65, 72, 79	10 000 ЕД/м ²	BM	7—12	44, 51, 58, 65, 72, 79
Даунорубицин					30 мг/м ²	BB	7, 10, 13	43, 64, 85
Деха	6 мг/м ²	PO	13—14	85—94	6 мг/м ²	PO	13—14	85—94
Винкристин	1,5 мг/м ²	BB	13, 14	85, 92	1,5 мг/м ²	BB	13, 14	85, 92
MTX, Aга-C, Pred	В зависимости от возраста ⁴	ИТ	13	85	В зависимости от возраста ⁴	ИТ	7, 9, 11, 13	43, 58, 71, 85
Консолидация II (III) ⁸								
6-MP	50 мг/м ²	PO	15—20 (23—28)	99—140 (155—196)	50 мг/м ²	PO	15—20 (23—28)	99—140 (155—196)
MTX	30 мг/м ²	BM	15—20 (23—28)	99, 106, 113, 120, 127, 134 (155, 162, 169, 176, 183, 190)	30 мг/м ²	BM	15—20 (23—28)	99, 106, 113, 120, 127, 134 (155, 162, 169, 176, 183, 190)
L-aspar	10 000 ЕД/м ² (5000 Ед/м ²) ⁷	BM	15—20 (23—28)	100, 107, 114, 121, 128, 135 (156, 163, 170, 177, 184, 191)	10 000 ЕД/м ²	BM	15—20 (23—28)	100, 107, 114, 121, 128, 135 (156, 163, 170, 177, 184, 191)
Даунорубицин					30 мг/м ²	BB	16, 19	107, 128
Деха	6 мг/м ²	PO	21—22 (29—30)	141—150 (197—206)	6 мг/м ²	PO	21—22 (29—30)	141—150 (197—206)
Винкристин	1,5 мг/м ²	BB	21, 22 (29—30)	141, 148 (197, 204)	1,5 мг/м ²	BB	21—22 (29—30)	141, 148 (197, 204)
MTX, Aга-C, Pred	В зависимости от возраста ⁴	ИТ	21 (29)	141 (197)	В зависимости от возраста ⁴	ИТ	21 (29)	141 (197)
Краниальное облучение								
MTX, Aга-C, Pred					18 Гр (1—3 года — 12 Гр)			
					В зависимости от возраста ⁴	ИТ	2 введения 1 раз в неделю	
Поддерживающая терапия								
6-MP	50 мг/м ²	PO	9 6-недельных курсов (ежедневно)		50 мг/м ²	PO	9 6-недельных курсов (ежедневно)	
MTX	30 мг/м ²	BM	Еженедельно на фоне приема 6-MP		30 мг/м ²	BM	Еженедельно на фоне приема 6-MP	
Деха	6 мг/м ²	PO	8 2-недельных курсов		6 мг/м ²	PO	8 2-недельных курсов	
Винкристин	1,5 мг/м ²	BB	Еженедельно на фоне приема Деха		1,5 мг/м ²	BB	Еженедельно на фоне приема Деха	
MTX, Aга-C, Pred	В зависимости от возраста ⁴	ИТ	В 1-й день первых 4 курсов Деха		В зависимости от возраста ^{4,8}	ИТ	В 1-й день первых 4 курсов Деха	

Примечание. Ага-С — цитарабин, PO — per os, BB — внутривенно, BM — внутримышечно, ИТ — эндолумбально.

¹Терапия для HRG не представлена. Эти пациенты получали индукцию, аналогичную индукции для больных ImRG, затем 6 блоков интенсивной высокодозной терапии, II протокол (аналогичный II протоколу программы ALL-BFM-90), краниальное облучение в дозе 18 Гр и поддерживающую терапию. Некоторым больным после 3 блоков терапии проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. ²В зависимости от рукава рандомизации. ³У пациентов SRG на 22-й день вводится только при наличии > 10% бластных клеток в КМ на 15-й день терапии. ⁴Эндолумбально: MTX/Aга-C/Pred (мг) — SRG: 1—2 года — 8/20/8; 2—3 года — 10/26/10; > 3 лет — 12/30/12. ImRG: 1—2 года — 8/30/8; 2—3 года — 10/40/10; > 3 лет — 12/50/12. ⁵У пациентов, получающих HD-MTX, доза 6-MP снижена до 25 мг/м². ⁶У больных ImRG в зависимости от рукава рандомизации — высокие или низкие дозы MTX. ⁷Консолидации II и III аналогичны за исключением отсутствия даунорубицина на консолидации III у пациентов ImRG. ⁸После лучевой терапии MTX эндолумбально не вводился.

Пациенты SRG и ImRG получали индукционную терапию (недели 1—7-я) с базовым глюкокортикоидом в зависимости от «ветви» рандомизации: Деха в дозе 6 мг/м²/сут, Medrol в дозе 60 или 120 мг/м²/сут (табл. 2). В случае достижения ремиссии пациенты SRG рандомизировались на один из режимов консолидирующей терапии с L-aspr в дозе 5000 или 10 000 ЕД/м². Консолидация состоит из трех фаз: S1, S2 и S3. Каждая фаза представляет собой 6-недельную ежедневную терапию 6-МР с еженедельными введениями МТХ и L-aspr с последующей 2-недельной реиндукцией (Деха + винкристин + эндолумбальное введение 3 препаратов). После завершения консолидации больные получали поддерживающую терапию в течение 1,5 года.

В случае достижения ремиссии пациенты ImRG согласно рандомизации получали один из режимов консолидирующей терапии (консолидация I) с МТХ в дозе 30 мг/м² (LD-MTX) или 2 г/м² (HD-MTX) в течение 24 ч. При этом больным, получавшим LD-MTX, выполняли также 3 дополнительные лечебные люмбальные пункции. При использовании HD-MTX доза 6-МР была снижена и составляла 25 мг/м². Терапия консолидации II и III была идентичной: все пациенты получали LD-MTX. После завершения консолидации больным выполняли краниальное облучение в дозе 18 Гр (дети в возрасте 1—3 года — 12 Гр) и проводили поддерживающую терапию в течение 1,5 года.

Больные HRG после окончания индукции получали 5-дневные альтернирующие блоки интенсивной ХТ, краниальное облучение в дозе 18 Гр (дети в возрасте 1—3 года — 12 Гр) и поддерживающую терапию в течение 1,5 года.

Дозы и детали проведения отдельных терапевтических компонентов в зависимости от группы

Таблица 3. Включение пациентов в исследование

Показатель	Число больных
Всего зарегистрировано	1873
Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний	15
Смерть до начала терапии	12
Отказ от терапии	37
Смена терапии по решению врачей	58
Другие протоколы*	196
Продолжение терапии в клинике, не участвующей в исследовании	15
Пациенты, включенные в анализ	1544

*Пациенты, включенные в пилотное исследование эффективности PEG-aspr в индукции ($n=194$), и больные, получавшие протокол MLL-Baby по решению врачей в возрасте старше года ($n=2$).

риска представлены в табл. 3 за исключением лечения для больных HRG.

Организация исследования и статистический анализ

Больные, вошедшие в данное исследование, регистрировались в течение первых 3 сут после установления диагноза ОЛЛ и рандомизировались (R1; см. рис. 1) координационным центром исследования (Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии) согласно листу рандомизации с равными вероятностями для рукавов исследования. Семь клиник дали свое согласие на участие в рандомизированном исследовании эффективности 3 режимов стероидной терапии в индукции: Деха 6 мг/м², Medrol 60 мг/м² и Medrol 120 мг/м². Среди пациентов остальных клиник проводилась рандомизация только на 2 «ветви» — Деха 6 мг/м² и Medrol 60 мг/м². По окончании индукции в случае достижения пациентом ремиссии немедленно проводилась рандомизация (R2; см. рис. 1) на одну из «ветвей» исследования в зависимости от группы риска, а при отсутствии ремиссии больной переводился в HRG. Независимо от этого каждые 6 мес координационный центр активно запрашивал информацию по телефону и электронной почте о состоянии каждого больного.

База данных для статистической обработки была «заморожена» 1 июля 2009 г. Результаты терапии ОЛЛ оценивали по числу пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия (ПР), количеству ранних смертей, рецидивов, летальных исходов в ПР и числу пациентов, находящихся в полной продолжительной ремиссии (ППР), а также по показателям общей (ОВ), бессобытийной (БСВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости, рассчитанным по методу Каплана — Майера [11]. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический log-rank-критерий [12]. Выживаемость рассчитывалась от даты диагностики ОЛЛ до даты наступления неблагоприятного события или последнего контакта с пациентом. При оценке БСВ событиями считались: смерть в индукции, смерть в ремиссии, рецидив, вторая опухоль, рефрактерность к терапии (non-responder). У пациентов, не достигших ремиссии, датой наступления события считалась нулевая точка (дата постановки диагноза). При оценке ОВ событием являлась смерть больного от любой причины, при оценке БРВ — только регистрация рецидива ОЛЛ.

Оценку кумулятивных рисков развития рецидивов (CIR) проводили согласно методике J. Kalbfleisch, R. Prentice [13] с помощью специальной программы R. Для сравнения рисков использовали метод Грея [14].

Для оценки влияния нескольких независимых факторов на выживаемость использовали регрессионный анализ Кокса [15].

При сравнении групп пациентов по категориальным признакам применяли критерии χ^2 или Фишера.

Статистические вычисления были выполнены с помощью программ Prizma Graphpad версии 3.0 («GraphPad Software Inc», Сан-Диего, США), Statistica 6.0 («Statsoft Inc», Талса, США), и R — версия 2.4.0.

Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

В период с 15 апреля 2002 г. по 1 января 2008 г. в 36 клиниках России и Беларуси было зарегистрировано 1873 первичных больных ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет. 329 пациентов были исключены из анализа по различным причинам, указанным в табл. 3.

Из 1544 больных, включенных в анализ, пациенты SRG составили 69,2%, ImRG — 24,5% и только 6,3% пациентов были отнесены к HRG. БСВ и ОВ за 7 лет у больных SRG и ImRG оказались одинаковыми и составили 76 ± 2 и $81 \pm 2\%$ соответственно, при этом, если у пациентов ImRG произошло статистически значимое увеличение выживаемости по сравнению с протоколом ALL-MB-91, где она составляла всего $54 \pm 5\%$, то у больных SRG такого эффекта достигнуто не было [16].

SRG

При анализе выживаемости в отдельных подгруппах пациентов не обнаружено различий в зависимости от пола (табл. 4).

Отмечено достоверное снижение выживаемости у больных старше 10 лет за счет увеличения общего числа рецидивов, при этом показатели индукционной летальности (<10 лет — 4,13%; ≥ 10 лет — 3,18%; $p=0,654$) и летальности в ремиссии (<10 лет — 4,83%; ≥ 10 лет — 4,09%; $p=0,775$) не различались в зависимости от возраста. У подростков наблюдалось большее число костномозговых рецидивов, а вот СРР изолированных нейрорецидивов (CIR_{IN}) не различался в зависимости от возраста (<10 лет — $2,883 \pm 0,003\%$; ≥ 10 лет — $3,292 \pm 0,019\%$; $p=0,148$).

Одним из критериев принадлежности пациента к SRG в нашем исследовании являлся инициальный лейкоцитоз $<50 \times 10^9/\text{л}$ (см. табл. 1), однако это достаточно высокий уровень, и нам показалось интересным сравнить выживаемость пациентов SRG в зависимости от инициального количества лейкоцитов. Для этого мы сделали пошаговый анализ выживаемости в зависимости от инициального уровня лейкоцитов с интервалом 5 тыс. — с $5 \times 10^9/\text{л}$ и до $50 \times 10^9/\text{л}$. Максимальные различия в результатах терапии обнаружены между больными с числом лейкоцитов более и менее $30 \times 10^9/\text{л}$. Далее мы проводили сравнение между этими двумя подгруппами. У пациентов с инициальным лейкоцитозом $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ зарегистрировано снижение показателей БСВ и БРВ за счет двукратного увеличения количества рецидивов по сравнению с больными с лейкоцитозом $<30 \times 10^9/\text{л}$ ($<30 \times 10^9/\text{л}$ — 10,47%; $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ — 20,21%; $p=0,007$). Не установлено различий между подгруппами пациентов с разным

Таблица 4. Результаты лечения пациентов SRG в зависимости от инициальных характеристик и раннего ответа на терапию

Показатель	Число больных абс.	%	БСВ	<i>p</i>	ОВ	<i>p</i>	БРВ	<i>p</i>
Всего	1068	100	$0,76 \pm 0,02$		$0,81 \pm 0,02$		$0,84 \pm 0,01$	
Пол:								
мальчики	583	54,6	$0,75 \pm 0,02$	0,583	$0,83 \pm 0,02$	0,722	$0,83 \pm 0,02$	0,372
девочки	485	45,4	$0,77 \pm 0,02$		$0,79 \pm 0,04$		$0,85 \pm 0,02$	
Возраст, годы:								
< 10	848	79,4	$0,79 \pm 0,02$	0,002	$0,81 \pm 0,03$	0,198	$0,87 \pm 0,02$	$< 0,001$
≥ 10	220	20,6	$0,65 \pm 0,04$		$0,79 \pm 0,03$		$0,71 \pm 0,04$	
Инициальный лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$:								
< 30	974	91,2	$0,77 \pm 0,02$	0,047	$0,82 \pm 0,02$	0,098	$0,85 \pm 0,02$	0,002
≥ 30	94	8,8	$0,66 \pm 0,06$		$0,71 \pm 0,06$		$0,71 \pm 0,06$	
Размер селезенки, см:								
< 4	785	73,6	$0,79 \pm 0,02$	$< 0,001$	$0,86 \pm 0,02$	$< 0,001$	$0,86 \pm 0,02$	$< 0,001$
≥ 4 см	282	26,4	$0,67 \pm 0,03$		$0,68 \pm 0,08$		$0,76 \pm 0,03$	
Число бластных клеток в ПК* на 8-й день терапии, $\times 10^3/\text{мкл}$:								
< 1000	998	97,1	$0,78 \pm 0,02$	0,005	$0,83 \pm 0,02$	0,002	$0,85 \pm 0,01$	$< 0,001$
≥ 1000	30	2,9	$0,57 \pm 0,10$		$0,61 \pm 0,11$		$0,61 \pm 0,10$	
на 15-й день терапии, %:								
< 10	848	81,7	$0,81 \pm 0,02$	$< 0,001$	$0,86 \pm 0,02$	0,006	$0,87 \pm 0,02$	$< 0,001$
≥ 10	190	18,3	$0,66 \pm 0,04$		$0,73 \pm 0,06$		$0,72 \pm 0,04$	

ПК — периферическая кровь.

инициальным лейкоцитозом в локализации рецидивов, кроме числа изолированных нейрорецидивов, CIR которых был в 4 раза выше у больных с высоким начальным лейкоцитозом ($<30 \times 10^9/\text{л}$ — $1,960 \pm 0,003\%$; $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ — $8,108 \pm 0,104\%$; $p < 0,001$). Различий по времени возникновения рецидивов между этими подгруппами не выявлено.

Также фактором неблагоприятного прогноза оказалось увеличение селезенки. Для анализа влияния этого показателя на выживаемость мы также провели пошаговый анализ с интервалом 0,5 см — увеличение от 0 до 12 см и более от края реберной дуги. Максимальные различия в результатах терапии обнаружены между пациентами с увеличением селезенки более и менее 4 см. Далее проведено сравнение между этими двумя подгруппами. Показатели выживаемости больных с начальными размерами селезенки ≥ 4 см от края реберной дуги были приблизительно на 10% ниже таковых у пациентов с селезенкой < 4 см (см. табл. 4), причем как за счет увеличения числа рецидивов (< 4 см — $9,68\%$; ≥ 4 см — $15,96\%$; $p = 0,006$), так и за счет увеличения индукционной летальности (< 4 см —

$2,55\%$; ≥ 4 см — $7,45\%$; $p < 0,001$). Обращает на себя внимание увеличение количества рецидивов с поражением ЦНС (изолированных и с вовлечением КМ) среди больных с увеличением селезенки ≥ 4 см от края реберной дуги. CIR_н был в 2,5 раза выше в группе с увеличением селезенки > 4 см (< 4 см — $1,774 \pm 0,003\%$; ≥ 4 см — $4,661 \pm 0,021\%$; $p = 0,014$). В той же подгруппе зафиксировано увеличение числа ранних и очень ранних рецидивов.

При анализе ответа на лечение на 8-й день проведения индукционной терапии оказалось, что «хороший» ответ был ассоциирован с более высокими показателями выживаемости, в то время как при «плохом» раннем ответе на терапию 7-летняя БСВ составила только $57 \pm 10\%$, а БРВ — $61 \pm 10\%$. «Хороший» ответ на 15-й день индукции ремиссии был также связан с более высокими показателями БСВ и ОВ (см. табл. 4). При «плохом» ответе на терапию число рецидивов разных локализаций было одинаково увеличено, но при этом отмечено увеличение количества ранних и очень ранних рецидивов. При «плохом» ответе на 15-й день терапии также зафиксировано увеличение частоты ранних

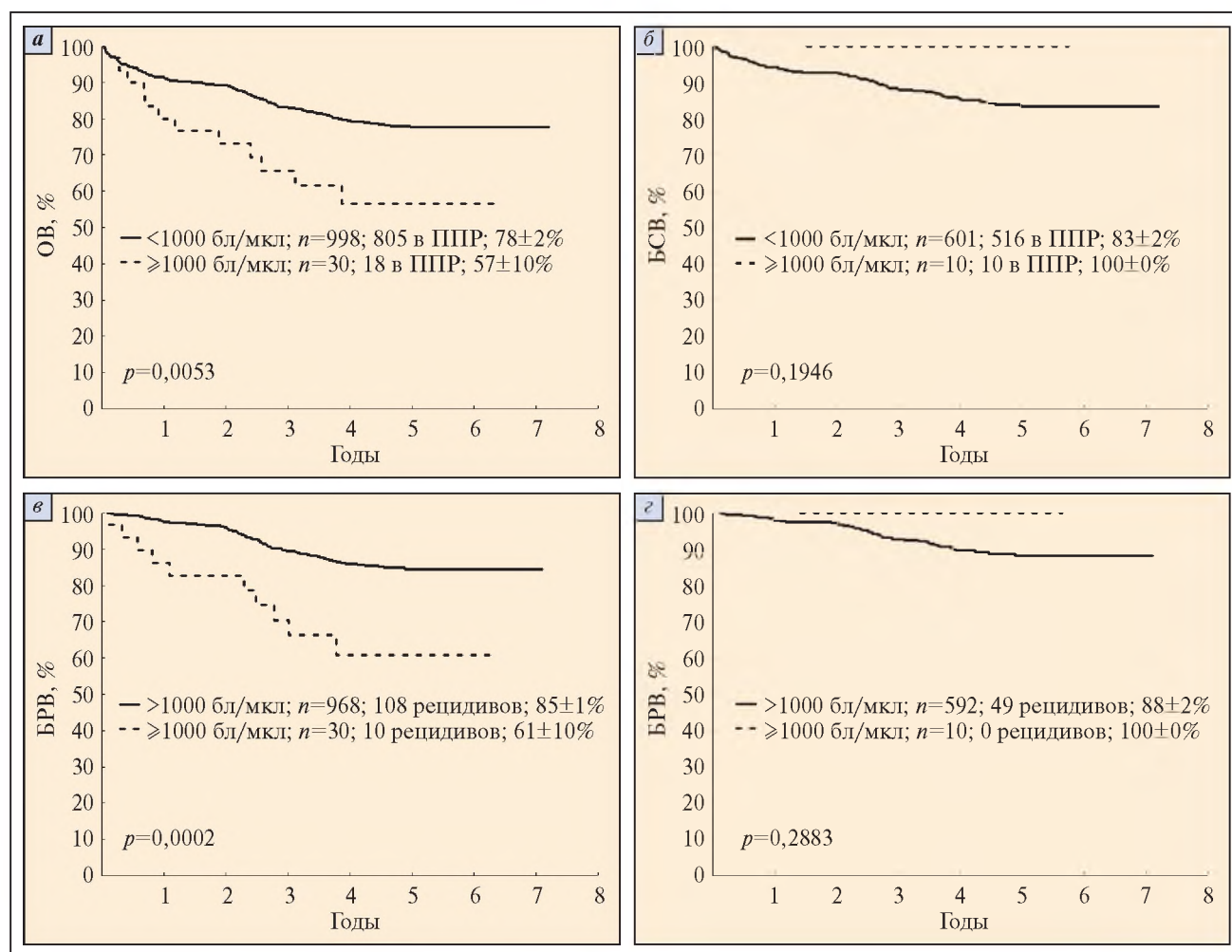


Рис. 2. Выживаемость пациентов SRG по «старой» и «новой» стратификации в зависимости от ответа на 8-й день терапии. БСВ: а — «старая»; б — «новая»; БРВ: в — «старая»; г — «новая» стратификация. бл/мкл — число бластных клеток в 1 мкл периферической крови (ПК), ППР — полная продолжительная ремиссия

смертей: «хороший» ответ — 1,77%; «плохой» — 4,21% ($p=0,07$).

Все прогностические факторы, для которых получены достоверные различия в показателях выживаемости, были дополнительно проанализированы с помощью многофакторного анализа (регрессионный анализ Кокса) для оценки их независимого влияния на эффективность терапии. Возраст ($p<0,0001$), инициальный лейкоцитоз ($p=0,0142$), увеличение селезенки ($p=0,0371$) и ранний ответ на терапию (8-й день — $p=0,0225$; 15-й — $p<0,0001$) сохранили свое значение для оценки БРВ. Для БСВ независимыми прогностическими факторами остались возраст ($p=0,0019$), размеры селезенки ($p=0,0009$) и параметры раннего ответа на терапию (8-й день — $p=0,0495$; 15-й — $p=0,0007$).

Предварительные результаты исследования ALL-MB-2002 легли в основу нового протокола ALL-MB-2008, критерии SRG в котором были пересмотрены: порог инициального количества лейкоцитов снижен до $30 \times 10^9/\text{л}$ и введен дополнительный критерий — инициальный размер селезенки < 4 см. Влияние на эффективность терапии и прогно-

стическое значение пересмотренных критериев были проанализированы нами ретроспективно для исследования ALL-MB 2002. Среди пациентов SRG, получивших терапию по протоколу ALL-MB-2002, новым критериям удовлетворяло 629 пациентов, среди которых было повторно проанализировано влияние описанных ранее факторов на выживаемость с помощью одно- и многофакторного анализа (рис. 2, 3). Оказалось, что все выявленные ранее прогностические факторы, в том числе и качество раннего ответа на терапию, утратили свое значение при оценке БСВ. При оценке БРВ независимым фактором прогноза по данным многофакторного анализа остался только возраст пациентов ($p=0,0101$). Доля пациентов, имевших плохой ответ на 8-й и 15-й дни терапии, не различалась по «старой» и «новой» стратификации (8-й день — $> 1 \times 10^9/\text{л}$ бластных клеток в ПК — «старая» стратификация — 2,9%; «новая» стратификация — 1,89%; $p=0,244$; 15-й день — $> 10\%$ бластных клеток в КМ — «старая» стратификация — 18,3%; «новая» стратификация — 16,9%; $p=0,413$), но показатели выживаемости среди больных, удовлетворяющих

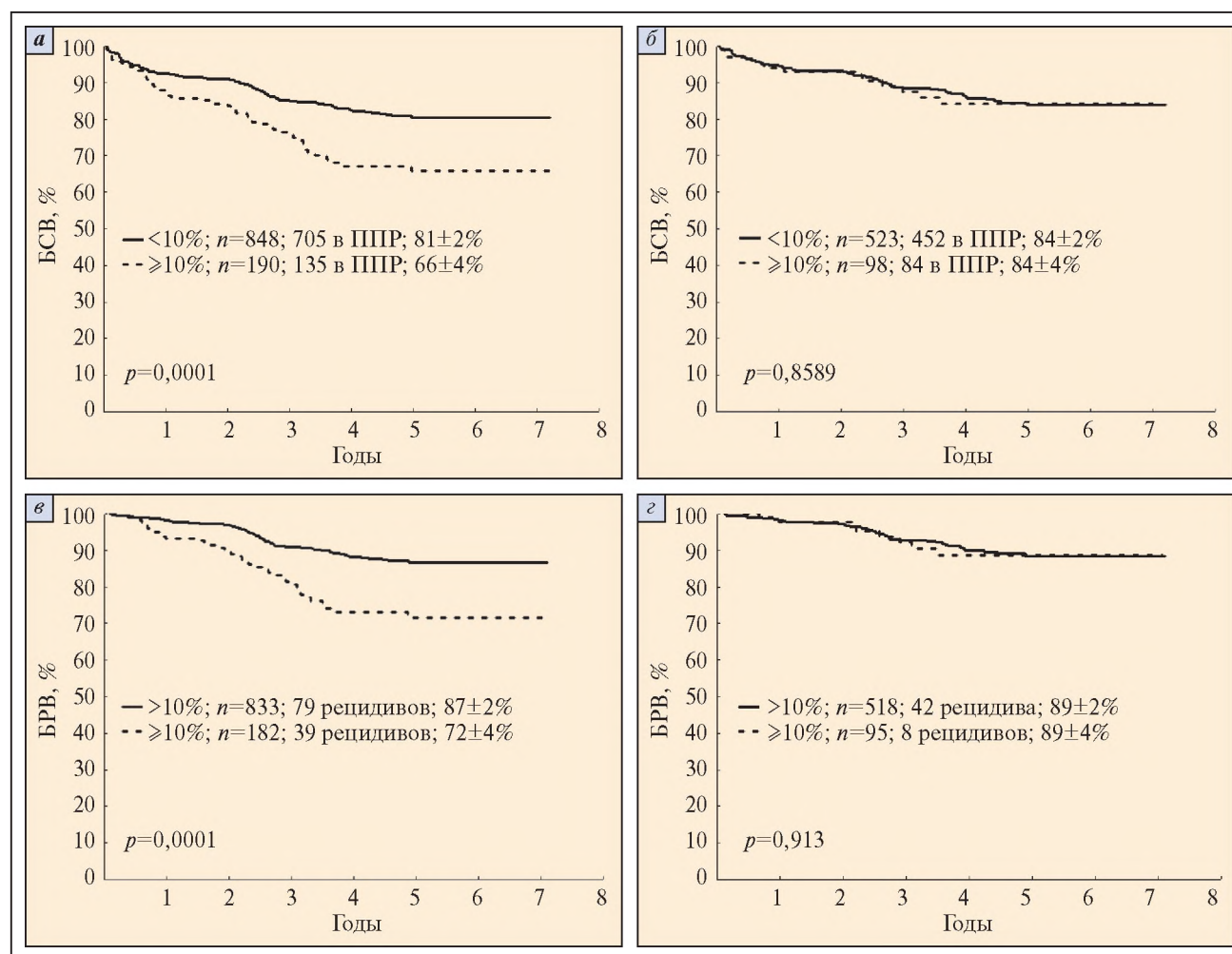


Рис. 3. Выживаемость пациентов SRG по «старой» и «новой» стратификации в зависимости от ответа на 15-й день терапии. БСВ: а — «старая»; б — «новая» стратификация; БРВ: в — «старая»; г — «новая» стратификация

новым критериям SRG и имевших плохой ответ на терапию, не отличались или даже превосходили таковые у пациентов, быстро ответивших на ХТ редукцией опухолевой массы (см. рис. 2, 3).

ImRG

Не обнаружено различий в выживаемости в зависимости от пола и наличия инициального поражения ЦНС (табл. 5).

В данной группе также отмечено достоверное снижение выживаемости пациентов старше 10 лет за счет двукратного увеличения общего числа рецидивов (<10 лет — 9,38%; ≥ 10 лет — 19,67%; $p=0,007$), и возрастания частоты летальности в ремиссии (<10 лет — 4,69%; ≥ 10 лет — 8,2%; $p=0,153$), при этом показатели индукционной летальности (<10 лет — 3,52%; ≥ 10 лет — 4,1%; $p=0,991$) не различались в зависимости от возраста. Так же как и среди пациентов SRG, у подростков наблюдалось большее число изолированных КМ-рецидивов, а CIR_{IN} не различался в зависимости от возраста (<10 лет — $4,135 \pm 0,022\%$; ≥ 10 лет — $4,047 \pm 0,04\%$; $p=0,823$).

При анализе влияния величины инициального лейкоцитоза на показатели выживаемости обнаружено, что только увеличение количества лейкоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$ приводит к выраженному достоверному снижению показателей выживаемости за

счет резкого повышения числа рецидивов ($<50 \times 10^9/\text{л}$ — 8,74%; $50 < 100 \times 10^9/\text{л}$ — 8,97%; $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ — 20%; $p=0,008$) и летальности в индукции ($<50 \times 10^9/\text{л}$ — 1,94%; $50 < 100 \times 10^9/\text{л}$ — 2,36%; $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ — 6,15%; $p=0,078$). Показатели выживаемости пациентов с количеством лейкоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ и $50 < 100 \times 10^9/\text{л}$ не различались между собой (см. табл. 5).

Не зарегистрировано достоверных различий в показателях БСВ, ОВ, БРВ и CIR_{IN} в зависимости от инициального иммунофенотипа бластных клеток (Т-ОЛЛ/не-Т-ОЛЛ), при этом показатели выживаемости у пациентов с Т-ОЛЛ были даже на 5–7% выше, чем при не-Т-ОЛЛ (см. табл. 5). Однако при Т-ОЛЛ отмечено значительно более частое развитие ранних и очень ранних рецидивов.

Мы проанализировали влияние величины инициального лейкоцитоза отдельно для Т-ОЛЛ и не-Т-ОЛЛ (рис. 4). Выявлено, что различия выживаемости в зависимости от количества лейкоцитов имеются как для больных с не-Т-ОЛЛ, так и для пациентов с Т-ОЛЛ, при этом наихудшие показатели выживаемости оказались у больных с не-Т-ОЛЛ и числом лейкоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$: БСВ в этой подгруппе составила всего $58 \pm 7\%$, ОВ — $60 \pm 7\%$, а БРВ — $68 \pm 7\%$ (см. рис. 4). Среди пациентов с Т-

Таблица 5. Результаты лечения пациентов ImRG в зависимости от инициальных характеристик и раннего ответа на терапию

Показатель	Число больных абс.	%	БСВ	<i>p</i>	ОВ	<i>p</i>	БРВ	<i>p</i>
Всего	378	100	$0,76 \pm 0,02$		$0,80 \pm 0,02$		$0,84 \pm 0,02$	
Пол:								
мальчики	244	64,6	$0,73 \pm 0,03$	0,123	$0,78 \pm 0,03$	0,153	$0,82 \pm 0,03$	0,093
девочки	134	35,4	$0,80 \pm 0,04$		$0,85 \pm 0,03$		$0,88 \pm 0,03$	
Возраст, годы:								
< 10	256	67,7	$0,81 \pm 0,03$	0,005	$0,85 \pm 0,02$	0,009	$0,89 \pm 0,02$	0,006
≥ 10	122	32,3	$0,65 \pm 0,05$		$0,71 \pm 0,04$		$0,75 \pm 0,05$	
Инициальный лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$:								
< 50	103	27,2	$0,82 \pm 0,04$	0,008	$0,85 \pm 0,04$	0,005	$0,90 \pm 0,03$	0,004
≥ 50 и < 100	145	38,4	$0,80 \pm 0,04$		$0,86 \pm 0,03$		$0,88 \pm 0,03$	
≥ 100	130	34,4	$0,66 \pm 0,05$		$0,70 \pm 0,04$		$0,74 \pm 0,05$	
Иммунофенотип:								
не-Т-ОЛЛ	212	62,5	$0,74 \pm 0,03$	0,170	$0,77 \pm 0,03$	0,194	$0,83 \pm 0,03$	0,497
Т-ОЛЛ	127	37,5	$0,81 \pm 0,04$		$0,85 \pm 0,03$		$0,88 \pm 0,03$	
Поражение ЦНС:								
нет	317	85,2	$0,77 \pm 0,03$	0,188	$0,83 \pm 0,02$	0,056	$0,85 \pm 0,02$	0,349
есть	55	14,8	$0,70 \pm 0,06$		$0,71 \pm 0,07$		$0,80 \pm 0,06$	
Размер селезенки, см:								
< 4	785	73,6	$0,79 \pm 0,02$	$< 0,001$	$0,86 \pm 0,02$	$< 0,001$	$0,86 \pm 0,02$	$< 0,001$
≥ 4	282	26,4	$0,67 \pm 0,03$		$0,68 \pm 0,08$		$0,76 \pm 0,03$	
Число бластных клеток в ПК на 8-й день терапии, $\times 10^9/\text{мкл}$:								
< 1000	998	97,1	$0,78 \pm 0,02$	0,005	$0,83 \pm 0,02$	0,002	$0,85 \pm 0,01$	$< 0,001$
≥ 1000	30	2,9	$0,57 \pm 0,10$		$0,61 \pm 0,11$		$0,61 \pm 0,10$	
в КМ на 15-й день терапии, %:								
< 10	848	81,7	$0,81 \pm 0,02$	$< 0,001$	$0,86 \pm 0,02$	0,006	$0,87 \pm 0,02$	$< 0,001$
≥ 10	190	18,3	$0,66 \pm 0,04$		$0,73 \pm 0,06$		$0,72 \pm 0,04$	

ОЛЛ не обнаружено достоверных различий ОВ в зависимости от количества лейкоцитов ($p=0,285$), при этом ухудшение показателей БСВ больных с лейкоцитами $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ сохраняется ($p=0,087$). Различия в БРВ среди пациентов с Т-ОЛЛ в зависимости от инициального лейкоцитоза достигли статистической значимости ($< 50 \times 10^9/\text{л}$ — $97 \pm 2\%$;

$\geq 50 < 100 \times 10^9/\text{л}$ — $90 \pm 7\%$; $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ — $75 \pm 8\%$; $p=0,013$). Шестилетний $\text{CIR}_{\text{м}}$ не различался у пациентов с Т- и не-Т-ОЛЛ, однако был выше у больных с инициальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ независимо от иммунофенотипа: $< 100 \times 10^9/\text{л}$: не-Т-ОЛЛ — $2,731 \pm 0,026\%$; Т-ОЛЛ — $0 \pm 0,0\%$; $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$: не-Т-ОЛЛ — $6,661 \pm 0,144\%$; Т-ОЛЛ — $7,387 \pm 0,173\%$.

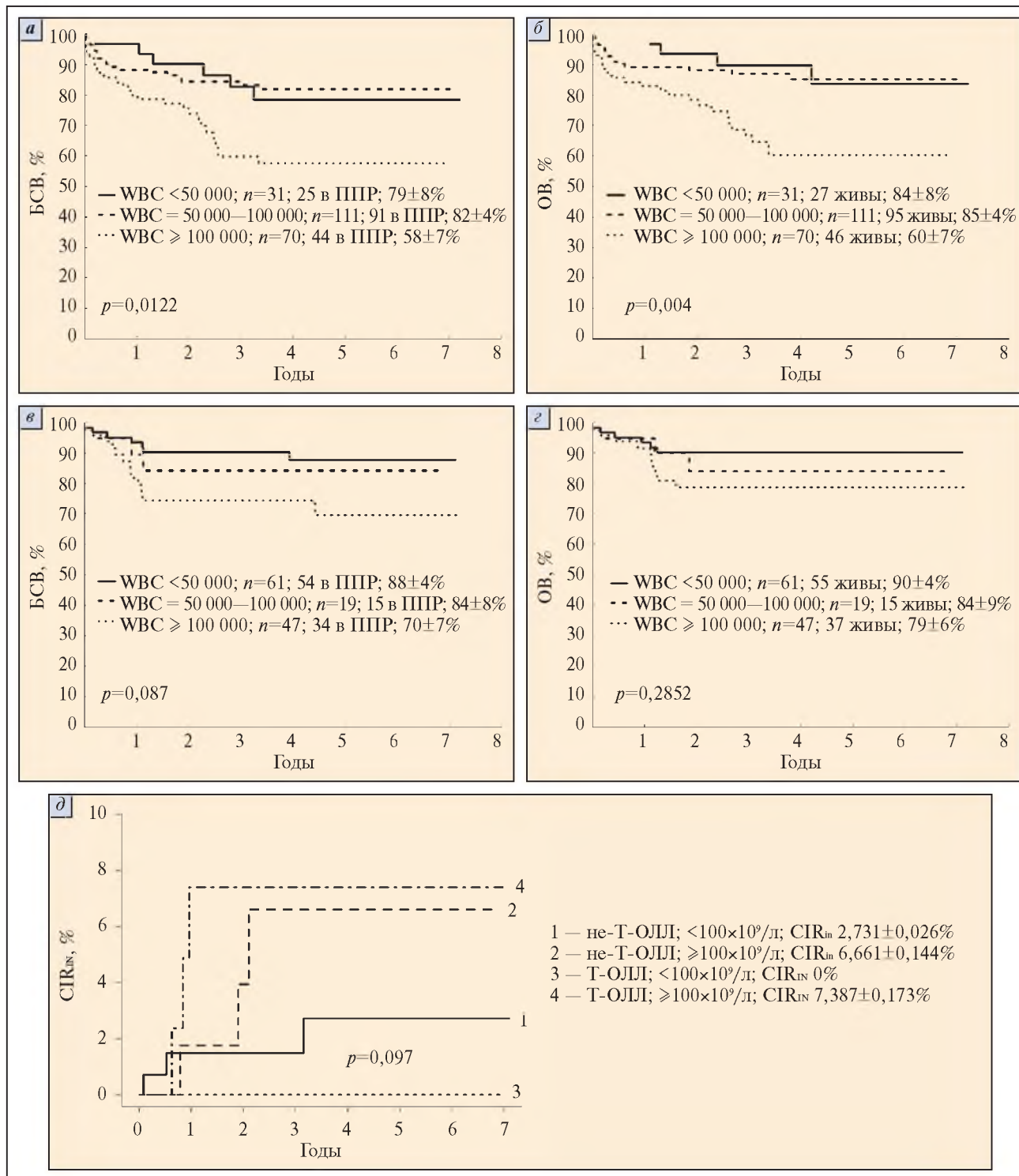


Рис. 4. Выживаемость пациентов ImRG в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток и инициального количества лейкоцитов в крови: а — БСВ, не-Т-ОЛЛ; б — ОВ, не-Т-ОЛЛ; в — БСВ, Т-ОЛЛ; г — ОВ, Т-ОЛЛ; д — $\text{CIR}_{\text{м}}$. WBC — число лейкоцитов в 1 мкл ПК

У пациентов ImRG не выявлено выраженных различий выживаемости в зависимости от инициального увеличения селезенки (см. табл. 5), однако отмечено увеличение частоты развития нейрорецидивов у больных с большой селезенкой (CIR_{in} : <4 см — $2,251 \pm 0,017\%$; ≥ 4 см — $5,879 \pm 0,038$; $p=0,074$).

При анализе ответа на терапию среди больных ImRG не обнаружено различий в показателях выживаемости в зависимости от степени редукции бластных клеток в ПК на 8-й день проведения индукционной терапии. При наличии на 15-й день терапии $\geq 10\%$ бластных клеток в КМ зафиксировано выраженное снижение показателей БСВ за счет увеличения частоты развития рецидивов («хороший» ответ — $11,03\%$; «плохой» — $21,43\%$; $p=0,032$), при этом наиболее выражено было увеличение количества ранних костномозговых рецидивов.

Все прогностические факторы, для которых были получены достоверные различия в показателях выживаемости, также были дополнительно проанализированы с помощью многофакторного анализа. Для БСВ только возраст пациента старше 10 лет оказался независимым прогностическим фактором ($p=0,0153$); для оценки БРВ сохранили свое значение возраст ($p=0,0468$), инициальный лейкоцитоз ($p=0,0423$) и ответ на 15-й день терапии ($p=0,0521$). Мы провели многофакторный анализ отдельно для пациентов с Т-ОЛЛ и не-Т-ОЛЛ. Установлено, что для больных с Т-ОЛЛ независимое прогностическое влияние на выживаемость оказывает только величина инициального лейкоцитоза ($p=0,0333$), тогда как для пациентов с не-Т-ОЛЛ независимое значение имеют возраст ($p=0,0063$), инициальный лейкоцитоз ($p=0,0066$) и наличие поражения ЦНС ($p=0,0112$).

Обсуждение

Результаты нашего исследования ALL-MB-2002 показали, что, несмотря на отсутствие интенсивной высокодозной терапии, эффективность протокола оказалась достаточно высокой, а ОВ больных ОЛЛ соответствует стандартам, установленным в большинстве современных западных протоколов, и составляет 81% для SRG и 80% — для ImRG.

Впервые в мире мы провели анализ факторов риска не в целом среди детей с ОЛЛ, получивших терапию по данному протоколу, а внутри каждой группы риска, установленной согласно критериям данного исследования. Проведенный нами анализ прогностических факторов у пациентов SRG выявил ее «неоднородность», т.е. резкие различия в выживаемости между отдельными подгруппами пациентов. Оказалось, что пороговый уровень инициального лейкоцитоза для SRG ниже, чем используемый практически всеми педиатрическими кооперативными группами [3, 10], и составляет

$30 \times 10^9/\text{л}$, что совпадает с данными, полученными у взрослых больных [17, 18]. Описанные выше результаты стали основой для пересмотра критериев SRG. На основании полученных нами данных в исследовании ALL-MB-2008 использованы новые, «более строгие» критерии принадлежности пациентов к SRG. При ретроспективном определении больных, относящихся к SRG, с использованием новых критериев прогностическая значимость ответа на терапию нивелировалась в этой подгруппе пациентов.

Также при анализе полученных данных в ImRG выявлена подгруппа пациентов с недостаточно удовлетворительными результатами терапии. Это больные с высоким инициальным лейкоцитозом ($> 100 \times 10^9/\text{л}$) и не-Т-ОЛЛ. Данная подгруппа, безусловно, нуждается в оптимизации и интенсификации терапии.

Вообще иммунофенотип бластных клеток не являлся значимым прогностическим фактором в протоколе ALL-MB-2002. Показатели выживаемости при Т-ОЛЛ не ниже, а даже на 5—7% выше, чем у пациентов с не-Т-ОЛЛ, ухудшение выживаемости связано только с увеличением инициального лейкоцитоза, причем независимо от иммунофенотипа. Обращает на себя внимание тот факт, что у больных с Т-ОЛЛ и лейкоцитами $< 100 \times 10^9/\text{л}$ показатели выживаемости очень высокие при практически полном отсутствии рецидивов с поражением ЦНС (изолированные нейрорецидивы — 0, комбинированные нейрорецидивы — 1). При сравнении кривых CIR_{in} (см. рис. 4, г) при не-Т- и Т-ОЛЛ видно, что повышение риска их развития происходит при увеличении инициального лейкоцитоза независимо от иммунологического варианта, т.е. сам по себе Т-клеточный иммунофенотип не является фактором риска в данном случае.

Проведенный анализ показал, что возраст пациента старше 10 лет является независимым прогностическим фактором неблагоприятного прогноза независимо от группы риска, причем как за счет уменьшения эффективности терапии, так и по причине увеличения токсичности, и, как следствие, ранней и ремиссионной летальности.

Инициальное увеличение размеров селезенки является достоверным прогностическим фактором неуспешности терапии у больных SRG, однако оно не показало такой значимости у пациентов ImRG. Возможно, это связано с применением высоких доз MTX у части этих пациентов, так как их эффективность была особенно высока именно в этой подгруппе больных [19].

Полученные нами данные легли в основу новой стратификации на группы риска протокола ALL-MB-2008, целью которого является дальнейшая оптимизация лечения детей с ОЛЛ с помощью попытки решения проблем и задач, которые поставило перед нами исследование ALL-MB 2002.

Л и т е р а т у р а

- Schultz K.R., Pullen D.J., Sather H.N. et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007;109:926—35.
- Vrooman L.M., Silverman L.B. Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:1—8.
- Smith M., Arthur D., Camitta B. et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:18—24.
- Margolin J.F., Poplack D.G. Acute lymphoblastic leukemia. In: Principles and practice of pediatric oncology, 3rd ed. P.A. Pizzo, D.G. Poplack, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
- Ritter J., Schrappe M. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: Paediatric hematology, 2nd ed. J.S. Lilleyman, I.M. Hann, V.S. Blanchette, eds. London: Churchill Livingstone, 1999.
- Pui C.-H., Robison L.L., Look A.T. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2008;371:1030—43.
- Schrappe M., Stanulla M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. In: Treatment of acute leukemias. C.-H. Pui, ed. New Jersey, Totowa: Humana Press, 2003.
- Карачунский А.И., Штакельберг А., Мякова Н.В. и др. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: 6-летние результаты нерандомизированного многоцентрового исследования с минимальным сроком наблюдения 2 года. *Гематол трансфузиол* 1997;5:14—8.
- Мякова Н.В., Карачунский А.И., Штакельберг А. и др. Сравнительный анализ токсичности полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколам ALL-BFM-90m и ALL-MB-91. *Педиатрия* 1997;4:29—34.
- Mastrangelo R., Poplack D.G., Bleyer W.A. et al. Report and recommendations of the Rome Workshop Concerning Poor-Prognosis Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: Biologic bases for staging, stratification, and treatment. *Med Pediatr Oncol* 1986;14:191—4.
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457—81.
- Wellek S. A log-rank test for equivalence of two survivor functions. *Biometrics* 1993;49:877—81.
- Kalbfleisch J., Prentice R. The statistical analysis of failure time data. NY: John Wiley & Sons, 1980.
- Gray R.J. A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988;16:1141—54.
- Cox D.R. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972;34:187.
- Карачунский А.И., Мякова Н.В., Румянцев Ю.В. и др. Результаты мультицентрового исследования лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB 91/ALL-BFM 90m: анализ эффективности и токсичности. *Тер арх* 2007;(7):19—26.
- Verma A., Stock W. Management of adult acute lymphoblastic leukemia: moving toward a risk-adapted approach. *Curr Opin Oncol* 2001;13(1):14—20.
- Cataland S.R., Larson R.A. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. In: Treatment of acute leukemias. C.-H. Pui, ed., New Jersey, Totowa: Humana Press, 2003.
- Румянцев Ю.В., Козлова О.Б., Бойченко Э.Г. и др. Применение высоких доз метотрексата у детей с острым лимфобластным лейкозом: промежуточные результаты лечения по протоколу ALL-MB-2002. *Вопр гематол онкол иммунопатол педиатр* 2009;8(1):18—26.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У БОЛЬНЫХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТА С И В

Г.И. Сторожаков¹, В.А. Хайленко², В.М. Шерстнев²

¹Кафедра госпитальной терапии №2; ²кафедра онкологии факультета усовершенствования врачей РГМУ, Москва

Контакты: Виктор Михайлович Шерстнев vicont@list.ru

Представлены результаты обследования 59 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ), инфицированных вирусами гепатита С и В. Для сравнения была сформирована контрольная группа пациентов, в которую вошли 59 больных ДВКЛ без вирусных маркеров.

Полученные результаты свидетельствуют о возможной этиопатогенетической роли вируса гепатита С в развитии ДВКЛ, что клинически проявляется более частым поражением селезенки, а также улучшением общей выживаемости в этой подгруппе больных.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, вирус гепатита С, вирус гепатита В

DIFFUSE LARGE B-CELLS LYMPHOMA CLINICAL FEATURES IN PATIENTS WITH HEPATITIS B AND C INFECTION

G.I. Storozhakov¹, V.A. Khailenko², V.M. Scherstnev²

¹Russian State Medical University, Moscow; ²Russian State Medical University: Faculty of Postgraduate education, Moscow

Examination results of 59 patients with diffuse large B-cells lymphoma (DLBCL) and hepatitis C and B infection are presented. Control group was constituted by 59 patients with DLBCL without virus markers.

The obtained results suggest possible etiopathogenetic role of hepatitis C virus in DLBCL development that clinically displayed more frequent spleen lesion and overall survival improvement in this subgroup of patients.

Key words: Diffuse large B-cells lymphoma, hepatitis C virus, hepatitis B virus