

Прогностические факторы в мультицентровом исследовании лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в Азербайджане

И.А.Багиров

НИИ гематологии и трансфузиологии
Баку, Азербайджан

Представлены факторы прогноза и результаты лечения острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL-MB-2002 у детей Азербайджана. Проведенный анализ выявил достоверно значимое влияние уровня сопроводительной терапии на выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом. Укрепление материально-технической базы, улучшение трансфузиологической помощи и адекватная диагностика и лечение инфекционных осложнений в Азербайджанском центре будут способствовать нивелированию различий в выживаемости детей с острым лимфобластным лейкозом. В то же время ранний ответ на терапию имеет общебиологический смысл и не утратит своего значения для прогноза детей с острым лимфобластным лейкозом у детей независимо от места проведения и вида терапии.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, распространенность, медицинская оценка.

ВВЕДЕНИЕ

К 90-м годам XX века в ряде развитых стран была достигнута 70% бессобытийная выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Успехи в лечении ОЛЛ продемонстрировали возможности современной высокодозной химиотерапии, роль сопроводительной терапии, важную роль мультицентровых рандомизированных клинических исследований [1, 2, 3, 4]. На долю ОЛЛ приходится 75-80% всех опухолевых заболеваний кроветворной системы у детей (3-4 случая на 100 тыс. детей в год). Именно ОЛЛ — самое распро-

страненное онкологическое заболевание у детей. Чаще всего ОЛЛ возникает в возрасте до 14 лет; пик детской заболеваемости приходится на возраст 2-5 лет.

Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей является одной из самых драматических страниц детской гематологии/онкологии. Именно успехи в лечении этой болезни в полной мере продемонстрировали возможности современной высокодозной химиотерапии и роль сопроводительной терапии для ее успеха. Значительные успехи, достигнутые в последние десятилетия в диагностике и лечении острых лейкозов у детей, позволили перевести ОЛЛ из разряда фатального в категорию излечиваемого с возможностью полного выздоровления у 75-80% больных [5, 6, 7]. Однако вопросы распространенности этой патологии на различных территориях, выявление факторов риска остаются актуальными и по-прежнему являются предметом повышенного внимания специалистов [8]. Особый интерес представляет анализ факторов прогноза ОЛЛ у детей, т.к. данные исследования до настоящего в Азербайджане не проводились.

Целью исследования было проанализировать факторы прогноза и результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей Азербайджана за период с 2002 по 2008 гг. с учетом возраста и пола детей по протоколу ALL-MB-2002.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы исследования составили сведения о численности детского населения, полученные в Центральном статистическом комитете Республики Азербайджан за период с 2002 по 2008 г. Всего в Азербайджане за период 2002-2008 гг. под наблюдением было 54 боль-

ТАБЛИЦА 1

**Результаты выживаемости пациентов с ОЛЛ (дети 1-14 лет)
в зависимости от раннего ответа на терапию**

Показатели	M1	M2	M3	P M1-M2	P M1-M3	P M1-M3
ОВ	0,92±0,02	0,81±0,06	0,80±0,10	0,026	0,077	0,926
БСВ	0,87±0,03	0,74±0,07	0,66±0,12	0,016	0,008	0,548
БРВ	0,90±0,02	0,84±0,06	0,76±0,12	0,182	0,059	0,529

ных детей в возрасте от 1 до 14 лет с впервые установленным диагнозом ОЛЛ. Эпидемиологические исследования лейкозов детского возраста проводили на базе Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии, г. Минск (РНПЦДОГ) — 32 пациента и НИИ гематологии г. Баку (Республика Азербайджан) — 22 пациента. На основании цитохимических, иммунологических, цитогенетических исследований уточнялся вариант заболевания. Лечение проводилось по протоколу ALL-MB-2002 по ветвям для групп SRG (группа стандартного риска) и ImRG (группа промежуточного риска). Статистический анализ данных осуществлялся с помощью программы электронных таблиц Microsoft Excel, которые были сформированы в соответствии с запросами проводимого исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что начальные симптомы ОЛЛ у детей крайне вариабельны: в большинстве случаев заболевание начинается остро и клинические симптомы отражают степень поражения костного мозга и экстрамедуллярного распространения злокачественного процесса. В группе азербайджанских пациентов явления злокачественной гиперплазии, а вследствие этого более выраженных проявлений угнетения нормального кроветворения статистически значимо отличались от таковых у белорусских детей. По-видимому, это связано с более поздним обращением в специализированные медицинские учреждения пациентов азербайджанской группы.

При определении событий руководствовались критериями протокола:

– ремиссию заболевания констатировали при наличии в костном мозге (КМ) $\leq 5\%$ бластных клеток при нормальной или несколько сниженной клеточности КМ, нормальном анализе крови и ликвора и отсутствии экстрамедуллярных лейкоэмических проявлений ОЛЛ на 36-й день протокола ALL-MB-2002;

– смерть в индукции (СИ) — ранняя смерть регистрировалась у пациентов, погибших до 36-го дня от начала лечения (протокол ALL-MB-2002);

– смерть в ремиссии (СР) определялась как смерть от любых причин во время ремиссии основного заболевания;

– рецидив (Р) заболевания констатировали при наличии $\geq 25\%$ бластных клеток в КМ и/или наличии экстрамедуллярных лейкоэмических очагов;

– пациента считали выпавшим из-под наблюдения (lost of follow up — LFU) при отсутствии сведений о нем более 6 месяцев.

Результаты терапии оценивали по числу пациентов, достигших полной ремиссии (ПР), количеству индукционных смертей, количеству смертей в ремиссии, количеству рецидивов и выпавших из-под наблюдения, а также по числу пациентов, находящихся в полной продолжительной ремиссии (ППР). Общую (ОВ), бессобытийную (БСВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость рассчитывали по методу Каплан-Майера [9].

При анализе событий обращают на себя внимание выявленные различия в управляемых причинах летальности в 2-х исследуемых группах, связанных с терапией ОЛЛ. Так, в группе азербайджанских пациентов, лечившихся в Баку, количество смертей в ремиссии было статистически значимо выше по сравнению с пациентами, лечившимися в Минске ($p=0,008$). В НИИ ГА З (13,6%) пациента умерли от управляемых причин. У 2-х из 3-х умерших в Баку детей причиной смерти явился тяжелый геморрагический синдром вследствие ограничения возможности коррекции тромбоцитопении трансфузиями тромбоконцентрата. Один ребенок умер от сепсиса, развившегося в стадии ремиссии на фазе S2 консолидации.

Во многих исследованиях возраст больных старше 10 лет является неблагоприятным прогностическим фактором [4, 5, 6]. В нашем исследовании это подтвердилось только в отношении ОВ ($p=0,025$), в то время как БСВ и БРВ

ТАБЛИЦА 2

Регрессионный анализ Кокса

Прогностические факторы	Цензоры ОВ			Цензоры БРВ		
	Пропорциональный риск	Статистика Wald	р	Пропорциональный риск	Статистика Wald	р
Клиническая база	3,21	6,51	0,011	1,42	0,21	0,65
Ответ на 15 день <=5%	2,84	8,56	0,003	1,44	1,23	0,27
Инициальный лейкоцитоз >=50*10 ⁹ /л	2,05	3,74	0,053	2,28	2,43	0,12
Имунофенотип В/Т	1,32	0,50	0,48	1,54	0,55	0,46

достоверно значимо не отличались в младшей и старшей группах детей.

Одним из наиболее значимых факторов прогноза является ранний ответ на терапию (табл. 1), определяемый по исчезновению бластных клеток из периферической крови после 7-дневного лечения стероидами или характером ответа по уровню бластных клеток в КМ на 15-й день лечения (М1, М2 или М3).

В нашем исследовании наиболее неблагоприятным фактором в отношении ОВ, БСВ и БРВ являлось наличие более 25% бластных клеток в костном мозге (М3).

Для оценки независимого влияния факторов прогноза на эффективность терапии нами дополнительно были проанализированы с помощью многофакторного анализа (регрессионный анализ Кокса) все достоверно значимые в унивариантном анализе прогностические факторы относительно времен наблюдения и цензоров ОВ и БРВ (табл. 2).

Установлено, что независимое прогностическое влияние на БСВ оказывает только клиническая база, в которой проводилось лечение пациентов (р=0,0107), и ранний ответ на терапию (М1 статус на 15-й день — р=0,003), в то время как иммунофенотип потерял свое прогностическое значение. Для оценки БРВ независимых прогностических факторов не выявлено.

ВЫВОДЫ

В настоящей работе впервые представлены факторы прогноза и результаты лечения детей с острым лимфобластным лейкозом по протоколу ALL-MB-2002 у детей Азербайджана. Современные протоколы лечения острого лимфобластного лейкоза у детей нивелируют различия в степени распространенности злокачественного процесса в дебюте заболевания, однако для лечения пациентов промежуточной группы риска требуется больший объем химиотерапии и терапии осложнений.

Проведенный нами анализ прогностических факторов у пациентов с ОЛЛ, получив-

ших идентичное лечение в разных центрах, выявил достоверно значимое влияние уровня сопроводительной терапии на выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом. Укрепление материально-технической базы, улучшение трансфузиологической помощи и адекватная диагностика и лечение инфекционных осложнений в Азербайджанском центре будут способствовать нивелированию различий в выживаемости детей с острым лимфобластным лейкозом. В то же время ранний ответ на терапию имеет общебиологический смысл и не утратит своего значения для прогноза острого лимфобластного лейкоза у детей независимо от места проведения и вида терапии.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Автор выражает признательность коллективу сотрудников РНГЦ ДОГ и лично директору проф. О.В.Алейниковой за предоставленную возможность использовать данные о детях, страдающих ОЛЛ и лечившихся в РНГЦ, для сравнительного анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / М.А.Волкова. — М.: Медицина, 2001. — 571 с.
2. Дорогценко В.Н. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями детей Брянской области за 1981-2000 гг. // Брянский медицинский вестник. — 2003. — Т. 8, №3. — С. 35-42.
3. Савва Н.Н. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь: заболеваемость, выживаемость, смертность и паллиативная помощь / Н.Н.Савва, А.А.Зборовская, О.В.Алейникова. — Минск: РНМБ, 2008. — 182 с.
4. Румянцева Ю.В. Прогностические факторы в мультицентровом исследовании лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в протоколах Москва-Берлин / Ю.В.Румянцева, А.И.Карачунский, О.В.Алейникова и соавт. // Онкогематология. — 2010. — №1. — С. 37-49.

5. Nina S.Kadan-Lottick. Survival Variability by Race and Ethnicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia / Nina S.Kadan-Lottick, K.Kirsten, S.B.Ness et al. // JAMA. — 2003. — Vol. 290 (15). — P. 2008-2014.
6. Smita Bhatia. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia / Smita Bhatia, N.Harland, A.Nyla et al. // Blood. — 2002. — Vol. 15. — P. 1957-1964.
7. Shultz K.R. Risk and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combine analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children Cancer Group (CCG) / K.R.Shultz, D.J.Pullen, H.N.Sather et al. // Blood. — 2007. — Vol. 109. — P. 926-935.
8. Volkan Hazar. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Turkey: Factors Influencing Treatment and Outcome. A Single Center Experience / Volkan Hazar, Gulsun Tezcan Karasu, Vedat Uygun et al. // J. Pediatr Hematol Oncol. — 2010. — Vol. 32. — P. 317-322.

І.А.Багіров. Прогностичні фактори в мультицентровому дослідженні лікування гострого лімфобластного лейкозу у дітей в Азербайджані. Баку, Азербайджан.

Ключові слова: гострий лімфобластний лейкоз, поширеність, медична оцінка.

У статті наведені фактори прогнозу та результати лікування гострого лімфобластного лейкозу за протоколом ALL-MB-2002 у дітей Азербайджану. Проведений аналіз виявив достовірно значущий вплив рівня супровідної терапії на виживаність дітей з гострим лімфобластним лейко-

зом. Зміцнення матеріально-технічної бази, поліпшення трансфузіологічної допомоги й адекватна діагностика і лікування інфекційних ускладнень в Азербайджанському центрі сприятимуть нівелюванню відмінностей у виживаності дітей з гострим лімфобластним лейкозом. Водночас рання відповідь на терапію має загальнобіологічний сенс і не втрапить свого значення для прогнозу гострого лімфобластного лейкозу у дітей незалежно від місця проведення та виду терапії.

І.А.Багіров. Predictive factors in multicenter research of treatment of acute lymphoblastic leukemia of the leucosis at children in Azerbaijan. Baku, Azerbaijan.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, prevalence, medical assessment.

Predictive factors and results of treatment of acute lymphoblastic leukemia on the ALL protocol-MB-2002 at children of Azerbaijan are presented. The analysis of predictive factors at patients with acute lymphoblastic leukemia which have received identical treatment in the different centers, revealed authentically significant influence of level of accompanying therapy on survival of acute lymphoblastic leukemia at children. Strengthening of material base, improvement of the transfusion care both adequate diagnostics and treatment of infectious complications in the Azerbaijan center will promote leveling of distinctions in survival of acute lymphoblastic leukemia.

Надійшла до редакції 14.08.2013 р.