

УДК 6181-082-086

## ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ПОДРОСТКОВ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

**Багиров И.А.**

*НИИ Гематологии и трансфузиологии, Баку, e-mail: khalafli@mail.ru*

Проведенными исследованиями впервые получены данные по лечению ОЛЛ у подростков Азербайджана за период с ноября 2002 по ноябрь 2008 гг., определены половые группы, наиболее подверженные данной патологии, что позволяет планировать стратегию и программные мероприятия по раннему выявлению гемобластозов в республике. Полученные результаты должны привлечь внимание педиатров к группам подростков, наиболее уязвимых по развитию ОЛЛ (принадлежность к мужскому полу) и будут способствовать своевременному выявлению пациентов с подозрением на лейкоз. Данные отдельных международных исследований свидетельствуют о более высокой эффективности лечения подростков с ОЛЛ при использовании протоколов, применяемых в педиатрической практике. Полученные нами данные свидетельствуют о несомненном преимуществе программного лечения пациентов возрастных групп от 15 до 18 лет по сравнению с непрограммным лечением. Результаты нашего исследования обосновывают рациональность использования протокола ALL-MB-2002 для лечения подростков его высокой эффективностью лечения по высокой частоте достижения полной ремиссии (93,7%).

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

## OPTIMIZATION OF TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AT TEENAGERS IN AZERBAIJAN

**Bagirov I.A.**

*Scientific research institute of Hematology and Transfusiology, Baku, e-mail: khalafli@mail.ru*

Thus, for the first time data on acute lymphoblastic leukemia treatment at teenagers of Azerbaijan from November 2002 till November, 2008 are obtained by the conducted researches, the sexual groups which are most subject to this pathology that allows to plan strategy and program actions for early identification hemoblastosis in the republic are defined. The received results have to draw attention of pediatricians to groups of teenagers, the most vulnerable on acute lymphoblastic leukemia development (belonging to a male) and will promote timely identification of patients with suspicion on a leukemia. Data of separate international researches testify to higher efficiency of treatment of teenagers with acute lymphoblastic leukemia when using the protocols applied in pediatric practice. The data obtained by us testify to undoubted advantage of program treatment of patients of age groups from 15 to 18 years in comparison with non-program treatment. Results of our research prove rationality of use of the ALL-MB-2002 protocol for treatment of teenagers by its high efficiency of treatment on the high frequency of achievement of full remission (93,7%).

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia, prevalence, medical assessment

Достижения, полученные в последние годы в терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей можно признать значительными. Благодаря применению современных клинических протоколов лечения, удается добиваться 5-летней бессобытийной выживаемости у 4/5 общего числа таких больных (79–82%). При увеличении числа детей, фактически излеченных от ОЛЛ, все больше внимания специалистов привлекает проблема изучения отдаленных последствий лечения и возможные меры по снижению их частоты [1, 2, 3]. Рефрактерность к проведенной терапии является значимым фактором снижения выживаемости пациентов. Анализ инициальных клинических характеристик больных, не ответивших на терапию, особенно в зависимости от протокола лечения, в рамках исследуемых протоколов дает возможность выявить и систематизировать признаки, обуславливающие резистентное течение болезни. Ранняя интенсификация или изменение тактики терапии у таких пациентов, возможно, позволит уменьшить число рефрактерных пациентов [4, 5].

Анализ характера рецидивов, а также анализ результативности терапии рецидивов в зависимости от первичного протокола лечения имеет основной целью определить особенности клинического течения рецидива в зависимости от характера программы терапии первичного ОЛЛ [6, 7, 8]. Особый интерес представляет анализ эффективности лечения ОЛЛ у подростков, т.к. данные исследования до настоящего в Азербайджане не проводились.

**Цель исследования** – улучшение результатов лечения ОЛЛ в мультицентровом рандомизированном исследовании у подростков в Азербайджане на основании анализа различных протоколов лечения.

### **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 гг. Эпидемиологические исследования лейкозов детского возраста проводили на базе НИИ гематологии г. Баку (Республика Азербайджан). На основании цитохимических, иммунологических, цитогенетических исследований уточнялся вариант заболевания. В исследование включен 31 пациент, граждане республики Азербайджан.

жан, в возрасте от 15 до 18 лет с первично установленным диагнозом ОЛЛ, получавших протокольное лечение с ноября 2002 по ноябрь 2008 г. (по протоколу ALL-MB-2002 – 16 пациентов и по протоколу GMALL 05/93 – 15 пациентов). Группу сравнения составили 16 пациентов, такого же возраста без применения каких-либо программ лечения. Они получали гормоны, некоторые цитостатические препараты, а также сопроводительную терапию.

Диагноз ОЛЛ подтвержден клинико-лабораторными исследованиями; отсутствовало тяжёлое сопутствующее заболевание, не позволяющее проводить лечение по протоколу; получено согласие родителей или других законных представителей пациента на лечение.

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

Клиническая презентация ОЛЛ у подростков весьма вариабельна и обусловлена опухолевой инфильтрацией и нарушением функции пораженных органов. Интоксикационный синдром проявлялся общей слабостью (72,4%), бледностью кожных покровов (75,5%), увеличением лимфоузлов и паренхиматозных органов (95,5%), геморрагическим синдромом (88,7%). Сведения об абсолютном количестве больных с ОЛЛ, показатели распространенности у подростков по полу представлены в табл. 1.

Таблица 1

Количественная характеристика больных ОЛЛ в половом аспекте ( $n = 47$ )

Показатели	ALL-MB-2002		GMALL 05/93		Not program		p (1–2)	p (1–3)	p (2–3)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Всего	16	34	15	32	16	34			
Пол									
Мужчины	10	62,5	9	60	9	56,3	0,89	0,72	0,87
Женщины	6	37,5	6	40	7	43,7			

Анализ результатов лечения проводился на основании оценки историй болезни пациентов. Была создана база данных в среде Visual Fox Pro (версия 7.0). 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 экстрamedулярных лейкоэмических проявлений ОЛЛ на 36-й день протокола ALL-MB-2002 и на 29-й день протокола GMALL 05/93m.

– смерть в индукции (СИ) – ранняя смерть регистрировалась у пациентов, погибших до 29-го дня от начала лечения (протокол GMALL 05/93 m) и 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 по наличию экстрamedулярных 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). 15 пациентов получали лечение по поводу ОЛЛ по протоколу GMALL 05/93 m (модифицированный). Модификация от оригинального протокола отличалась тем, что все пациенты получали один и тот же протокол, независимо от групп риска, а также препарат «тенипозид» был заменен на этопозид, вследствие его отсутствия в Азербайджане. Общая продолжительность лечения по протоколу GMALL 05/93 составляет 30 месяцев от момента диагноза. 16 пациентам, не получавшим лечение ОЛЛ по вышеописанным протоколам, применялись на фоне приема стероидов различные комбинации цитостатических препаратов, таких как винкристин и рубомицин еженедельно с последующим введением цитозара и аспарагиназы в различных дозировках.

Минимальный срок наблюдения для всей группы пациентов с ОЛЛ составил 23 месяца. В табл. 2 представлены результаты терапии подростков (15–18 лет) в зависимости от полученного протокола лечения.

Смерть в индукции наблюдалась в группах протокольных пациентов, однако рефрактерность к проводимой индукционной терапии отмечена только в группе непротокольных пациентов (у 5 из 16 пациентов – 31,3%). Эти различия повлияли на частоту выхода в ремиссию, так, в группе пациентов на протоколе ALL-MB-2002 частота полных ремиссий составила 93,7%, на протоколе GMALL 05/93 – 86,7% и у непротокольных пациентов – 68,8%.

**Таблица 2**

Результаты терапии ОЛЛ у подростков в зависимости от полученных протоколов лечения

Показатели	ALL-MB-2002		GMALL 05/93		Not program		p (1–2)	p (1–3)	p (2–3)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Всего	16	100	15	100	16	100	0,51	0,31	0,13
Смерть в индукции	1	6,3	2	13,3	0	0	–	0,015	0,018
Отсутствие ответа на терапию	0	0	0	0	5	31,3	0,51	0,07	0,23
Достигли полной ремиссии	15	93,7	13	86,7	11	68,8	0,51	1,0	0,51
Смерть в ремиссии	1	6,3	2	13,3	1	6,3	0,35	0,06	0,35
Рецидив	3	18,8	5	33,4	8	50,0	–	–	–
Вторая опухоль	0	0	0	0	0	0	–	–	–
LFU	0	0	0	0	2	12,5	–	0,144	0,157
Полная продолжительная ремиссия	11	68,8	6	40,0	0	0	0,11	0,001	0,005

Рецидивы были основной причиной неудач в группах непротокольных пациентов и в протоколе GMALL 05/93 (33,4 и 50,0% соответственно). Статистически значимых различий в частоте смерти в ремиссии в исследуемых группах подростков не отмечено.

**Заключение**

Таким образом, проведенными исследованиями впервые получены данные по лечению ОЛЛ у подростков Азербайджана за период с ноября 2002 по ноябрь 2008 г., определены половые группы, наиболее подверженные данной патологии, что позволяет планировать стратегию и программные мероприятия по раннему выявлению гемобластозов в республике. Полученные результаты должны привлечь внимание педиатров к группам подростков, наиболее уязвимых по развитию ОЛЛ (принадлежность к мужскому полу) и будут способствовать своевременному выявлению пациентов с подозрением на лейкоз. Данные отдельных международных исследований свидетельствуют о более высокой эффективности лечения подростков с ОЛЛ при использовании протоколов, применяемых в педиатрической практике [1, 3, 6]. Полученные нами данные свидетельствуют о несомненном преимуществе программного лечения пациентов возрастных групп от 15 до 18 лет по сравнению с непрограммным лечением. Результаты нашего исследования обосновывают рациональность использования протокола ALL-MB-2002 для лечения подростков его высокой эффективностью лечения по высокой частоте достижения полной ремиссии (93,7%).

**Список литературы**

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2001. – 571 с.
2. Дорогценко В.Н. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями детей Брянской области за 1981–2000 годы // Брянский медицинский вестник. – 2003. – Т.8. – № 3. – С. 35–42.
3. Савва Н.Н., Зборовская А.А., Алейникова О.В.. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь: заболеваемость, выживаемость, смертность и паллиативная помощь. – Минск: РНМБ, 2008. – 182 с.
4. 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 др. // Онкогематология. – 2010. – № 1. – С. 37–49.

5. Nina S., Kadan-Lottick Kirsten K., Ness S. B. et al. Survival Variability by Race and Ethnicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia // JAMA. – 2003. – Vol. 290(15). – P. 2008–2014.

6. Smita Bhatia, Harland N., Nyla A. et al. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia // Blood. – 2002. – Vol. 15. – P. 1957–1964.

7. Shultz K.R., Pullen D.J., Sather H.N. et al. 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) // Blood. – 2007. – Vol. 109. – P. 926–935.

8. Volkan Hazar, Gulsun Tezcan Karasu, Vedat Uygun et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Turkey: Factors Influencing Treatment and Outcome. A Single Center Experience // J Pediatr Hematol Oncol. – 2010. – Vol. 32. – P. 317–322.

**References**

1. Volkova M.A. Klinicheskaja onkogematologija: Rukovodstvo dlja vrachej M.: Medicina, 2001, 571 p.
2. Dorogcenko V.N. Analiz zaboлеваemosti zlokachestvennyimi novoobrazovanijami detej Brjanskoj oblasti za 1981–2000 gody // Brjanskij medicinskij vestnik, 2003, T. 8, no. 3, p. 35–42.
3. Savva N.N., Zborovskaja A.A., Alejnjkova O.V.. Zlokachestvennye novoobrazovanja u detej Respubliki Belarus': zaboлеваemost', vyzhivaemost', smertnost' i palliativnaja pomoshh'. Minsk, RNMB, 2008, 182 p.
4. Rumjanceva Ju.V., Karachunskij A.I., Alejnjkova O.V. i soavt. Prognosticheskie faktory v mul'ticentrovom issledovanii lechenija ostrogo limfoblastnogo lejkoza u detej v protokolah Moskva – Berlin // Onkogematologija, 2010, no. 1, pp. 37–49.
5. Nina S., Kadan-Lottick Kirsten K., Ness S. B. et al. Survival Variability by Race and Ethnicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia // JAMA, 2003, Vol. 290(15), pp. 2008–2014.
6. Smita Bhatia, Harland N., Nyla A. et al. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia // Blood, 2002, Vol. 15, pp. 1957–1964.
7. Shultz K.R., Pullen D.J., Sather H.N. et al. 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) // Blood, 2007, Vol. 109, pp. 926–935.
8. Volkan Hazar, Gulsun Tezcan Karasu, Vedat Uygun et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Turkey: Factors Influencing Treatment and Outcome. A Single Center Experience // J Pediatr Hematol Oncol, 2010, Vol. 32, pp. 317–322.

**Рецензенты:**

Магалов Ш.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и медицинской генетики АМУ Министерства здравоохранения Азерб. республики, г. Баку;

Агаев И.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эпидемиологии АМУ Министерства здравоохранения Азерб. республики, заслуженный деятель науки, г. Баку.

Работа поступила в редакцию 14.06.2013.