

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ

М.А. Масчан, Н.В. Мякова

ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии МЗ РФ,
ФГУ Российская детская клиническая больница МЗ РФ, Москва

Достижения последних десятилетий в области терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей являются одной из наиболее ярких страниц современной медицины. Принципиальная возможность излечения подавляющего большинства пациентов и их возвращение к полноценной жизни стали, безусловно, главным результатом серии клинических исследований, выполненных на протяжении четырех десятилетий в США и Европе. Методология проведения исследований, разработанная на модели ОЛЛ, остается ориентиром для разработки программ медикаментозной терапии в клинической онкологии. В настоящем обзоре сделана попытка суммировать современные принципы диагностики и терапии ОЛЛ у детей.

Эпидемиология

ОЛЛ — самое распространенное злокачественное заболевание у детей. В структуре педиатрической онкологической патологии доля ОЛЛ составляет до 25% всех опухолей и до 75% всех гемобластозов. Заболеваемость ОЛЛ претерпевает существенные географические вариации, составляя в среднем 30–40 случаев на 1 млн населения в год. Характерной особенностью является так называемый младенческий пик — увеличение заболеваемости ОЛЛ до 75 на млн в год в возрасте от 2 до 5 лет. Более низкая заболеваемость ОЛЛ отмечается в странах Африки и Средней Азии, относительно более высокая — в Китае, Японии, США, Европе. Чаше заболевают мальчики (соотношение 1,6:1 для В-линейного и 4:1 для Т-линейного ОЛЛ). Риск развития ОЛЛ у детей ассоциирован с рядом факторов, наиболее значимыми из которых являются [1, 2]:

- мужской пол;
- возраст от 2 до 5 лет;
- высокий социально-экономический статус родителей;
- внутриутробная экспозиция к рентгеновскому облучению (диагностическому);
- лучевая терапия;
- синдром Дауна;
- нейрофиброматоз I типа;
- синдром Блума;
- синдром Швахмана — Даймонда;
- синдром Ниймеген;
- атаксия-телеангиэктазия;
- большая масса тела при рождении;
- естественное вскармливание.

Существование множества факторов, находящихся в слабой ассоциации с риском развития ОЛЛ, свидетельствует в пользу модели ОЛЛ как результата сложного взаимодействия полиморфных генетических систем и элементов окружающей среды.

Клиническая характеристика ОЛЛ у детей

Клиническая презентация ОЛЛ у детей весьма вариабельна и обусловлена опухолевой инфильтрацией и нарушением функции пораженных органов [3]. Интоксикационный синдром проявляется астенией, лихорад-

кой, недомоганием, потерей массы тела и утратой психомоторных навыков у детей раннего возраста.

Дисфункция костного мозга проявляется анемическим синдромом: бледностью, тахикардией, снижением толерантности к физической нагрузке. Геморрагический синдром может быть обусловлен как тромбоцитопенией, так и коагулопатией, особенно при гиперлейкоцитарных вариантах ОЛЛ, и проявляется пурпурой, носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями. Лихорадка может быть обусловлена собственно лейкозом или течением бактериальной, вирусной либо грибковой инфекции, особенно у детей с абсолютной нейтропенией.

Гиперпластический синдром включает увеличение периферических лимфоузлов в виде пальпируемых плотных безболезненных конгломератов. Инфильтрация печени и селезенки приводит к гепатоспленомегалии и может проявляться болями в животе, увеличением объема живота, тошнотой, анорексией. Лейкемическая инфильтрация надкостницы и суставной капсулы, инфаркты кости и опухолевое увеличение объема костного мозга приводят к развитию болей в костях [4]. При этом на рентгенограммах обнаруживаются характерные изменения, особенно в трубчатых костях, возле крупных суставов. Первым проявлением заболевания могут быть патологические переломы трубчатых костей или позвоночника. Артралгии и отек суставов могут быть ошибочно приняты за симптомы ревматоидного артрита или других заболеваний, а поражение костей — за остеомиелит.

Инициальное увеличение яичек у мальчиков отмечается в 5–30% случаев ОЛЛ; это безболезненные, плотные, одно- или двусторонние инфильтраты. Истинная частота поражения яичников у девочек неизвестна, но, по данным некоторых исследований, она составляет от 17 до 35%. Особенно часто это бывает при гиперлейкоцитозе и Т-клеточном варианте ОЛЛ [5].

Известны случаи значительного увеличения почек в результате лейкемической инфильтрации, при этом клинические симптомы поражения почек могут отсутствовать. Редкими осложнениями являются инфильтрация миокарда и выпотной перикардит при обструкции путей лимфооттока между эндокардом и эпикардом.

Расстройства дыхания могут быть связаны с увеличением лимфоузлов средостения (характерным для Т-линейного ОЛЛ), приводящим к развитию «синдрома верхнего средостения» — сдавлению верхних дыхательных путей [6]. Иногда встречаются лейкемическая инфильтрация легочной ткани и/или кровоизлияния в нее.

Поражение глаз при ОЛЛ проявляется выпадением полей зрения, связанным с кровоизлиянием в сетчатку, инфильтрацией сосудов. Слепота может развиваться при поражении зрительного нерва.

Лейкемическое поражение кожи встречается у детей до 1 года в виде синюшных плотных безболезненных инфильтративных элементов (лейкемид).

Таблица 1. Прогностические факторы при ОЛЛ у детей

Фактор	Благоприятное значение	Неблагоприятное значение
Возраст на момент диагноза	>1 года и <10 лет	>1 года и >10 лет
Пол	Женский	Мужской
Инициальный лейкоцитоз	< 50х10 ⁹ /л	> 50х10 ⁹ /л
Иммунофенотип	Common ОЛЛ	Pro-B, Т-линейный ОЛЛ
Поражение ЦНС	Нет (ЦНС 1)	Да (ЦНС 3), травматичная спинномозговая пункция
Генетические аномалии	Гипердиплоидность (> 50 хромосом, ДНК индекс > 1,16), t(12;21)	Гиподиплоидность (< 46 хромосом), t(9;22), t(4;11)
Ранний ответ на терапию периферическая кровь костный мозг	< 1х10 ⁹ /л бластных клеток на 7-й день монотерапии преднизолоном < 5% бластов в костном мозге (М1) на 7-й и 15-й день терапии индукции	> 1х10 ⁹ /л бластных клеток на 7-й день монотерапии преднизолоном > 25% (М3) на 7-й и/или 15-й день индукции или 5–25% (М2) бластов на 15-й день
Статус ремиссии после терапии индукции	Полная ремиссия	Отсутствие ремиссии
Минимальная остаточная болезнь*	<0,01% через 6–8 нед терапии	>0,01% через 6–8 нед терапии

Примечание. *Числовое значение варьирует в зависимости от метода определения МОБ, программы лечения и сроков оценки.

Поражение ЦНС проявляется симптомами внутричерепной гипертензии: рвотой, головными болями, а также парезами черепных нервов.

Диагностика

Диагноз ОЛЛ устанавливается при обнаружении более 25% лимфобластов в костном мозге. Цитохимическое исследование выявляет популяцию PAS-позитивных клеток, негативных в реакции на миелопероксидазу. Центральная роль в диагностике ОЛЛ принадлежит проточной цитометрии [7]. В минимальную панель антител включают по крайней мере один линейно-специфичный маркер для верификации линейной принадлежности лейкоза (CD3 для Т-ОЛЛ, CD79a/b или CD22 для В-ОЛЛ, MPO для острого миелоидного лейкоза, CD61/41 для острого мегакариоцитарного лейкоза, CD235 для эритролейкемии) и набор линейно-ассоциированных маркеров, позволяющих более точно охарактеризовать стадию дифференцировки [8–10]. Состав панели определяется задачами конкретного исследования и может варьировать от минимального, необходимого в рутинной диагностике, до расширенного, позволяющего идентифицировать мишень для исследования минимальной остаточной болезни (МОБ).

Современная диагностика ОЛЛ должна включать цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование, а также определение ДНК-индекса — цитометрического показателя, отражающего количественные хромосомные аномалии в опухолевых клетках. Развернутое цитогенетическое исследование ОЛЛ — крайне трудоемкий процесс, доступный далеко не каждой клинике. На практике более оправданной представляется целенаправленная идентификация клинически значимых генетических aberrаций, таких как t(9;22) и t(4;11), при помощи стандартной либо мультиплексной полимеразной цепной реакции [11–15].

На этапе диагностики обязательно выполнение спинномозговой пункции с целью выявления клинически скрытого поражения мозговых оболочек. Критерии

поражения ЦНС варьируют в различных протоколах и более подробно рассмотрены ниже.

Биология ОЛЛ у детей

Лейкемический фенотип как совокупность специфических биологических свойств опухолевого клона является продуктом комплексного генетического дефекта. Согласно одной из принятых моделей лейкемогенеза, злокачественная трансформация рассматривается как ступенчатый процесс последовательного накопления генетических аномалий в опухолевом клоне. Кооперация различных типов генетических дефектов в опухолевых клетках приводит к блоку нормальной дифференцировки, нарушению сопряжения процессов пролиферации и апоптоза, обретению аномальной способности к миграции и тканевой инвазии.

К основным типам генетических аномалий при ОЛЛ относятся количественные аномалии, т.е. нарушения ploидности, и структурные аномалии, к которым относятся транслокации, инверсии, делеции, дупликации и точковые мутации [16, 17]. Хромосомные транслокации являются, как правило, первичными генетическими событиями, формирующимися на ранних этапах лейкемогенеза и определяющими уникальную клинко-морфологическую характеристику субварианта ОЛЛ, в то время как точковые мутации, делеции чаще оказываются вторичными аномалиями, приобретенными в результате клональной эволюции.

Лейкозы, несущие одинаковый первичный генетический дефект, формируют самостоятельную биологическую подгруппу с характерным иммунофенотипом, клиническими особенностями и ответом на терапию. Глобальный анализ при экспрессии генов в образцах с различными первичными генетическими аномалиями подтверждает, по крайней мере, для некоторых подгрупп, четкую биологическую обособленность [18–20].

Данные о наиболее распространенных хромосомных аномалиях, клиническая и прогностическая характе-

ристика соответствующих генетических субвариантов ОЛЛ суммированы в табл. 1.

Сбалансированные транслокации приводят к обмену генетическим материалом между хромосомами. С точки зрения механизма трансформации результатом такого обмена могут стать два принципиально различных события: образование химерного гена, продуктом экспрессии которого является химерный белок, обладающий онкогенным потенциалом. Наиболее характерными примерами таких транслокаций являются $t(12;21)$ с образованием химерного гена *TEL-AML* и $t(9;22)$ с образованием химерного гена *BCR-ABL*. Второй тип транслокаций приводит к перемещению структурно интактного гена, продукт которого участвует в регуляции пролиферации и апоптоза, под контроль сильного регуляторного элемента (промотора / энхансера), активного в данной ткани. Результатом такого перемещения являются аномально высокая экспрессия онкогенного белка и, как следствие, aberrантная регуляция фундаментальных процессов жизнедеятельности клетки. Примером таких транслокаций являются хромосомные перестройки $t(8;14)(q24.1;q32)$ при В-клеточном ОЛЛ, переносящие *MYC*-онкоген под контроль регуляторных элементов в локусе *IGH*, и $t(1;14)(p32;q11.2)$ при Т-линейном ОЛЛ, переносящие ген *TAL1* под контроль регуляторных элементов в локусе *TCR A/D*.

Формирование хромосомных перестроек — результат ошибок в работе сложных ферментативных систем, контролирующих метаболизм ДНК. Анализ нуклеотидных последовательностей в точках разрыва и ряд экспериментальных работ указывают на вероятную роль в образовании транслокаций при ОЛЛ механизмов, участвующих в V(D)J-рекомбинации в процессе лимфопоэза, а также на возможную роль таких ферментов, как топоизомераза II и апоптотические эндонуклеазы.

Чрезвычайный интерес представляют работы последнего десятилетия, указывающие на пренатальное происхождение большинства случаев ОЛЛ у детей [21–26]. Косвенные указания на внутриутробное происхождение ОЛЛ у детей были получены в исследованиях близнецов: при лейкозах у детей раннего возраста, ассоциированных с $t(4;11)$, конкордантность превышает 50% и возраст манифестации заболевания практически совпадает, в то время как при ОЛЛ с $t(12;21)$ конкордантность составляет около 10%, а возраст манифестации может различаться на несколько лет. За исключением близнецов, развитие семейных случаев ОЛЛ у сиблингов пациентов с ОЛЛ является исключительной редкостью [23, 27]. Эти наблюдения позволили предположить, что конкордантное развитие ОЛЛ у близнецов является следствием общего первичного генетического события, происшедшего внутриутробно и не связанного с наследственной предрасположенностью. Доказательства пренатального формирования первичной генетической аномалии были получены при исследовании образцов крови, взятых у пациентов с ОЛЛ при рождении, задолго до развития клинических проявлений болезни [24, 26]. Химерные транскрипты *TEL-AML* и *MLL-AF4* были обнаружены в значительной части таких образцов, при этом латентный период, т.е. срок до клинической манифестации, составлял до 9,5 года в парах с *TEL-AML* и до 4 лет в парах с *MLL-AF4*. Различный латентный период обусловлен, очевидно, специфическими особенностями механизмов трансформации, природой и скоростью накопления вторичных генетических анома-

лий. Так, для ОЛЛ с $t(12;21)$ было показано, что наиболее часто встречающейся вторичной аномалией является делеция короткого плеча хромосомы 12. Анализ образцов крови пациентов с транскриптом *TEL-AML* показал, что $del 12p$ отсутствовала в образцах при рождении, что доказывает ее вторичную природу [28]. Прямым следствием данных работ стала современная модель развития ОЛЛ у детей, согласно которой первичное генетическое событие, такое как формирование химерного гена *TEL-AML*, происходит внутриутробно вследствие экспозиции к лейкемогенным факторам, или, более вероятно, в результате спонтанных ошибок в процессе репликации и репарации ДНК. Популяция клеток, несущих химерный ген, является прелейкемическим клоном, экспансия которого в постнатальном периоде и обретение вторичных генетических дефектов ведут к проявлению полноценного злокачественного фенотипа и клиническому оформлению болезни. Неполная конкордантность развития ОЛЛ с $t(12;21)$ у близнецов указывает на то, что эффективность клональной эволюции относительно невысока, образование прелейкемического клона далеко не всегда завершается развитием острого лейкоза и является существенно более частым событием. Доказательства этого положения были получены при исследовании образцов пуповинной крови. В этих работах было показано, что частота выявления химерного гена *TEL-AML* в пуповинной крови составила 1 на 100, что примерно в 100 раз выше частоты развития *TEL-AML*-позитивного ОЛЛ (~ 1 на 12000) [23].

Принципы терапии

Основным итогом первых успешных протоколов лечения ОЛЛ у детей стала принципиальная демонстрация излечимости большинства пациентов [29, 30]. Анализ исходных клинических и лабораторных показателей в соотношении с отдаленными результатами терапии позволил сформулировать представление о биологической гетерогенности заболевания и возможности выделения на основании исходных характеристик так называемых групп риска — групп пациентов, характеризующихся достоверно различной вероятностью сохранения ремиссии заболевания при проведении идентичной терапии. Следствием этого представления стала концепция риск-адаптированной терапии, согласно которой интенсивность и, следовательно, токсичность терапии должны соответствовать группе риска, т.е. пациенты с прогностически благоприятными исходными характеристиками должны получать минимально токсичную терапию и не подвергаться риску развития тяжелых осложнений, в то время как пациенты с неблагоприятными формами заболевания получают высокоинтенсивную терапию, что увеличивает шансы на излечение.

Все исследовательские протоколы последних двух десятилетий основаны на идее риск-адаптированной терапии. Прогностическая стратификация, т.е. разделение пациентов на группы риска, построена на ограниченном наборе значимых исходных параметров, обозначаемых как факторы риска. Подходы к стратификации существенно эволюционировали за три десятилетия от использования простых клинических и лабораторных показателей, таких как возраст, инициальный лейкоцитоз, иммунофенотип бластных клеток и ранний ответ на терапию, до оценки таких сложных параметров, как специфические генотипические характеристики лейкемических клеток и кинетика исчезновения остаточной опухолевой популяции [31–36]. В табл. 2 представлены основные па-

Таблица 2. Клиническая, иммунофенотипическая и прогностическая характеристика генетических субвариантов ОЛЛ у детей

Генетическая аномалия	Частота встречаемости, %	Молекулярный продукт	Иммунофенотип	Клиническая характеристика	5-у pEFS, %
Гипердиплоидный кариотип (>50 хромосом)	25–30	—	CD45/CD34±CD10+ CD24+CD33-/CD13±	Возраст 1–10 лет, низкое число лейкоцитов, благоприятный прогноз, эффективность терапии антиметаболитами, высокая чувствительность к метотрексату	85–90
t (12;21)(p13;q22)	20–25	TEL-AML	CD34±CD19+CD10+ CD24+CD13±CD33±CD9-	Возраст 1–10 лет, благоприятный прогноз, особенно при интенсивном использовании L-аспарагиназы, эффективность терапии антиметаболитами	80–90
t (9;22)(q34;p13.3)	3–5	BCR-ABL	CD34±CD10+CD24+ CD13±CD33±CD9+	Старший возраст, гиперлейкоцитоз, плохой прогноз, возможность использования направленной терапии (иматиниб)	30–40
t (1;19)(q23;p13.3)	5–6	E2A-PBX	CD34-CD19+CD10+CD24+ cyIgμ+sIgμ±CD15+	Высокий лейкоцитоз, инициальный нейрорлейкоз, благоприятный прогноз при интенсивной многокомпонентной терапии	80–90
t (4;11)(q21;q23)	2 (80% у детей раннего возраста)	MLL-AF4	CD34+CD19+CD10- CD24-CD15+CD65+	Дети до 1 года, гиперлейкоцитоз, инициальный нейрорлейкоз, плохой прогноз	30–40
t(8;14)(q24;q32)	1–2 (90% при зрелых В-ОЛЛ)	Транспозиция MYC в локус IGH	CD34-CD19+CD10± CD24+cyIgμ+sIgμ+	Зрелый В-ОЛЛ, L3 морфология, объемный экстрамедуллярный компонент, благоприятный прогноз при высокоинтенсивной терапии с включением высоких доз метотрексата, цитарабина и циклофосамида аналогично лимфоме Беркитта	75–85
Аномалии 1p32	6 (50% Т-ОЛЛ)	Аномалии TAL1	cyCD3+ или sCD3+ CD1a+	Мужской пол, гиперлейкоцитоз, массивный объем в средостении, плохой прогноз	60–70

раметры, использующиеся при прогностической стратификации.

Следует подчеркнуть, что влияние конкретного параметра на прогноз в значительной степени определяется интенсивностью и составом терапии. С течением времени ряд факторов риска, таких как мужской пол, африканская раса, инициальный нейрорлейкоз, потеряли самостоятельное негативное значение, что обусловлено применением более интенсивной терапии. Благоприятное значение некоторых биологических характеристик реализуется в наибольшей степени при определенных условиях. Так, оптимальные результаты терапии в группе с t(12;21) достигнуты в программах, построенных на интенсивном использовании L-аспарагиназы. Таким образом, отнесение пациента в группу высокого риска говорит не о принципиальной возможности излечения, но, в большей степени, об интенсивности терапевтического воздействия, необходимой для достижения этой цели.

В большинстве современных протоколов можно выделить три основных этапа терапии: индукцию ремиссии, интенсивную постремиссионную терапию и поддерживающую терапию, суммарная длительность которых составляет от 24 до 36 мес. Попытки уменьшить продолжительность лечения приводят к ухудшению результатов, с другой стороны, продолжение терапии более 3 лет не увеличивает эффективности лечения [37]. Терапевтические элементы, направленные на контроль нейрорлейкемии, пронизывают все этапы лечения и являются одной из важнейших составляющих успеха. Принципиальные результаты ряда исследовательских протоколов представлены в табл. 3 [38–45].

Индукция ремиссии — первый этап терапии. Целью индукции является уничтожение основной массы опухолевых клеток, восстановление функции костного мозга и других органов. Базовыми препаратами во всех протоко-

лах являются винкристин и кортикостероиды, третьим препаратом — L-аспарагиназа либо препараты антрациклинового ряда, в ряде протоколов в индукцию включают четыре препарата. Индукция тремя препаратами позволяет достичь полной клинико-гематологической ремиссии у 97–98% пациентов. У 1–2% пациентов заболевание оказывается резистентным к терапии, около 1% умирает от ранних осложнений, чаще всего — бактериальных и грибковых инфекций. Несмотря на сходство в построении индукционной терапии, остается ряд спорных вопросов, по-разному решаемых в различных протоколах. Исторически основным кортикостероидом в терапии ОЛЛ являлся преднизолон, однако в ряде протоколов в качестве базового кортикостероида применяется дексаметазон. Основанием этого выбора стала высокая эффективность последнего в отношении профилактики менингеального поражения. Побочные эффекты кортикостероидов, такие как стероидный диабет, асептический некроз кости, психотические реакции, несколько более выражены у дексаметазона, чем у преднизолона. Основанием для рационального выбора кортикостероида в будущем должно стать прямое сравнение эффективности и токсичности препаратов в биологически эквивалентных дозах.

Дозы и сроки введения L-аспарагиназы и антрациклинов, а также выбор конкретного препарата варьируют в разных протоколах. В целом интенсивная индукция с включением четырех препаратов является стандартом для пациентов группы высокого риска. Для пациентов группы промежуточного/низкого риска индукция тремя препаратами представляется необходимой и достаточной. В ряде наиболее успешных протоколов сразу после 4–6 нед индукции следует фаза так называемой ранней интенсификации (вторая фаза протокола I в протоколе группы BFM), включающая дополнительные препараты: циклофосфамид, цитарабин и 6-меркаптопурин.

Таблица 3. Результаты клинических исследований ОЛЛ у детей

Исследование	5-летняя бессобытийная выживаемость, %	Основные выводы
AIEOP-91 (1991–1995)	70,8	Инtrateкальная терапия эффективна в качестве ЦНС-профилактики у пациентов промежуточного риска; высокодозная терапия «блоками» не улучшает прогноз в группе высокого риска
AIEOP-95 (1995–1999)	—	Двойная интенсивная реиндукция (II протокол) улучшает прогноз в группе высокого риска
BFM-86 (1986–1990)	72	Интенсивная реиндукция (II протокол) улучшает результаты терапии во всех группах, включая группу низкого риска; высокие дозы метотрексата (5 г/м ²) улучшают результаты терапии Т-ОЛЛ
BFM-90 (1990–1995)	78,0	Краниальное облучение в дозе 12 Гр эффективно в качестве ЦНС-профилактики во всех группах, включая группу высокого риска
BFM-95 (1995–1999)	79,0	Травматичная спинномозговая пункция является неблагоприятным прогностическим фактором
CCG-1800 (1989–1995)	75,0	Отсроченная интенсификация терапии нивелирует прогностическое значение плохого раннего ответа на терапию; двойная отсроченная интенсификация улучшает результаты терапии в группе промежуточного риска
CCG-1922 (1993–1995)	81	Дексаметазон уменьшает частоту ЦНС-рецидивов и улучшает EFS; внутривенное введение меркаптопурина не улучшает исход терапии и неблагоприятно влияет на результаты терапии рецидивов
COALL-92 (1992–1997)	76,9	Применение тиогуанина в поддерживающей терапии ассоциировано с увеличением миелотоксичности и не улучшает результаты терапии
DCLSG ALL-6 (1984–1988)	72	Дексаметазон, тройная intrateкальная терапия и промежуточные дозы метотрексата (2 г/м ²) позволяют отказаться от краниального облучения в группе низкого и промежуточного риска
DCLSG ALL-8 (1991–1996)	73,0	Отказ от краниального облучения не ухудшает результаты терапии; внутривенное введение высоких доз 6-меркаптопурина не улучшает результаты терапии
DFCI 91-01 (1991–1995)	83,0	Интенсивное использование аспарагиназы и дексаметазона улучшает результаты терапии; ПЭГ-аспарагиназа и аспарагиназа <i>E. coli</i> равноэффективны
POG (1986–1994)	70,9	Внутривенное введение метотрексата во время интенсификации имеет преимущество в сравнении с пероральным введением; терапия «блоками» не улучшает прогноз у пациентов высокого риска; интенсивная консолидация с использованием аспарагиназы улучшает прогноз при Т-ОЛЛ
SJCRH 13 (1991–1998)	81,0	Ранняя интенсификация intrateкальной терапии в соответствии с ЦНС-статусом улучшает результаты лечения
SJCRH 15 (2000)	92 (4-летняя)	Интенсивная риск-адаптированная терапия позволяет излечивать > 90% детей с ОЛЛ; нивелировано неблагоприятное прогностическое значение высокого лейкоцитоза, Т-клеточного иммунофенотипа
МБ-91 (1991–1998)		Терапия со сниженной интенсивностью, основанная на применении дексаметазона и аспарагиназы, позволяет достичь результатов, сопоставимых с таковыми более интенсивной терапии (BFM-90), в стране с ограниченными ресурсами

Важной задачей индукционной терапии является оценка чувствительности опухолевой популяции *in vivo*. Сокращение опухолевой массы в ответ на терапию, определяемое стандартными цитологическими методами или более чувствительными методами оценки МОБ, является интегральным показателем, отражающим чувствительность лейкомической популяции, индивидуальные особенности метаболизма химиопрепаратов, соблюдение предписанной программы лечения и, косвенно, токсичность терапии.

В ряде исследований было продемонстрировано прогностическое значение раннего ответа на терапию [46–50]. В протоколах группы BFM ранний ответ на терапию оценивался на 8-е сутки монотерапии преднизо-

лоном на основании редукции бластоа в периферической крови. Пациенты с количеством бластов менее 1000 на 1 мкл составили группу хорошего ответа (PGR, prednisone good response), при бластоа более 1000 на 1 мкл — группу плохого ответа (PPR, prednisone poor response). В ряде протоколов ранний ответ оценивается по количеству бластов в костном мозге на 7-й и 15-й день индукции. Пациенты с количеством бластов в костном мозге менее 5%, 5–25% и более 25% формируют группы M1, M2 и M3 соответственно. Вне зависимости от критериев оценки хороший ранний ответ (PGR или M1 статус на 15-й день) позволяет выделить группу с 5-летней rEFS более 80%, в то время как плохой ранний ответ (PPR или M3 статус на 15-й день) определяет группу с 5-летней rEFS менее 40%.

Статус ремиссии через 4–6 нед терапии также является важнейшим фактором прогноза. Вероятность долгосрочной бессобытийной выживаемости пациентов, не достигших ремиссии на этом сроке, не превышает 30%. Группа пациентов, достигших ремиссии, более гетерогенна. В этой группе дальнейшая оценка ответа на терапию и прогностическая стратификация стали возможны при помощи методов мультипараметрической проточной цитометрии и молекулярно-биологического анализа.

В соответствии с результатом индукционной терапии уточняется прогностическая стратификация, пациенты с плохим ранним ответом на терапию переводятся в группу высокого риска, пациенты, не достигшие ремиссии к контрольному сроку, становятся кандидатами на выполнение аллогенной трансплантации вне зависимости от исходных прогностических факторов.

По достижении клинко-гематологической ремиссии наступает этап постремиссионной терапии, который в разных протоколах обозначается как интенсификация или реиндукция. Эффективность повторения интенсивной терапии, сходной по набору препаратов, дозам и режиму введения с терапией индукции, через 3 мес от начала лечения была впервые убедительно продемонстрирована в протоколе BFM 76 и подтверждена многократно в исследованиях CCG и других кооперативных групп. Один или два блока «отсроченной интенсификации» улучшают результаты терапии у пациентов высокого и промежуточного риска, включая пациентов с плохим ранним ответом [51–56].

В ряде работ были получены данные о роли конкретных препаратов и режимов введения для определенных биологических подгрупп: интенсивное применение L-аспарагиназы улучшает прогноз пациентов с Т-линейным ОЛЛ и пациентов с t(12;21). Важную роль в терапии Т-ОЛЛ играет использование высоких доз метотрексата (5 г/м^2), что обусловлено улучшенным накоплением активных форм препарата, полиглутаматов метотрексата, в бластных клетках.

За интенсивной фазой терапии следует этап поддерживающей терапии. Механизм противолейкемического действия низкодозной поддерживающей терапии остается невыясненным. Согласно одной из современных гипотез, эффект низкодозной «метрономной» терапии реализуется опосредованно через антиангиогенное действие и угнетение стромальных элементов. Основными препаратами на этом этапе являются пуриновые антиметаболиты и метотрексат. В большинстве протоколов применяется 6-меркаптопурин в дозе $50\text{--}75 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$, препарат назначается перорально во второй половине суток. Доза препарата подбирается индивидуально, ориентиром для модификации дозы служит уровень лейкоцитов, отражающий системную экспозицию к препарату. Стандартной рекомендацией является поддержание абсолютного числа лейкоцитов в диапазоне $2\text{--}3 \times 10^9/\text{л}$. Следует избегать чрезмерно интенсивной терапии, приводящей к миелосупрессии и, как следствие, к перерывам в терапии [57]. Исследование тиогуанина (6-ТГ) в качестве альтернативы 6-меркаптопурину показало, что при равной или несколько большей терапевтической эффективности применение 6-ТГ ассоциировано с избыточным числом осложнений, таких как тромбоцитопения и веноокклюзивная болезнь печени. Метотрексат вводится, как правило, еженедельно, путь введения и доза варьируют в различных протоколах. Основная роль метотрексата заключается в облегчении метаболической активации меркаптопу-

рина в клетках. Важную роль в адекватном проведении поддерживающей терапии играет генетический полиморфизм тиопуринметилтрансферазы (ТРМТ) – фермента, участвующего в инаktivации пуриновых аналогов [58]. Носители вариантов аллелей ТРМТ нуждаются в существенной редукции доз препаратов для избежания избыточной миелосупрессии и перерывов в терапии. Залогом успеха поддерживающей терапии является ее непрерывность, что подтверждено рядом исследований, согласно которым выполнение поддерживающей терапии в объеме менее 80% от требуемого (при вынужденных перерывах из-за осложнений или неадекватной дозировки) является неблагоприятным прогностическим фактором для развития рецидива [57, 59–62].

Во многих протоколах продленная поддерживающая терапия антиметаболитами прерывается короткими пульсами дексаметазона в комбинации с винкристином; эффективность этого терапевтического элемента была показана в протоколах CCG для пациентов низкого риска.

Длительность поддерживающей терапии составляет, как правило, от 18 до 30 мес, в зависимости от длительности предшествующего этапа лечения.

Нейролейкоз

Способность опухолевых клеток к инфильтрации мозговых оболочек является фундаментальной биологической характеристикой ОЛЛ. Частота инициального поражения ЦНС при ОЛЛ у детей составляет 5%, достигая 25% в подгруппах высокого риска, таких как пациенты с Т-клеточным иммунофенотипом, пациенты с гиперлейкоцитозом, дети первого года жизни [63].

Масштаб проблемы был в полной мере осознан в конце 1960-х годов, когда достижение полной клинко-гематологической ремиссии стало возможным у большинства пациентов. При продолжении наблюдения у значительного числа пациентов (до 80%, по данным некоторых исследований) регистрировался ЦНС-рецидив. Это наблюдение дало начало развитию представлений об оккультной нейролейкемии, т.е. об изначальном существовании клинически скрытого поражения мозговых оболочек у всех пациентов с ОЛЛ. Постулировалось, что недостаточная эффективность системной терапии обусловлена ограниченной проницаемостью гематоэнцефалического барьера для химиопрепаратов. Прямым следствием этих представлений стал тезис о необходимости проведения специфической терапии, направленной на контроль нейролейкоза, всем пациентам независимо от инициального ЦНС-статуса. Справедливость этого положения проверена временем, однако вопрос об оптимальных подходах к профилактике и терапии нейролейкоза остается предметом интенсивных дискуссий.

Исторически первым удачным опытом контроля поражения ЦНС было применение краниального облучения в дозе 24 Гр [63, 64]. Высокая эффективность этой меры была оплачена букетом тяжелых отдаленных побочных эффектов, таких как отставание в росте, психическом развитии, эндокринные дисфункции и вторичные опухоли головного мозга. Вторым важнейшим компонентом ЦНС-направленной терапии стало введение химиопрепаратов в спинномозговой канал (интратекальная терапия). Базовым препаратом для интратекальной терапии остается метотрексат, в качестве дополнительных препаратов используют цитарабин и кортикостероиды в рамках так называемой тройной интратекальной терапии [65].

Третьим методом улучшения контроля нейролейкемии является интенсификация системной терапии для пациентов высокого риска с включением терапевтических элементов, обладающих высокой активностью в отношении менингеального поражения, таких как высокие дозы метотрексата и цитарабина, продленная терапия L-аспарагиназой, применение дексаметазона в качестве основного кортикостероида [66, 67].

Очевидная необходимость дезэскалации терапии была последовательно реализована в исследовательских протоколах 1980–90-х годов. Основой для уменьшения токсичности лечения стало приложение принципов риска-адаптированной терапии, т.е. выделение групп пациентов с различной вероятностью развития нейрорецидива и модификация терапии в соответствии с группой риска. В большинстве современных протоколов пациенты подразделяются на 3 группы в соответствии с результатами первичного цитологического исследования спинномозговой жидкости. Пациенты с цитозом менее 5 в 1 мкл и отсутствием морфологически идентифицируемых бластов в цитопрепарате обозначаются как ЦНС-1, с цитозом менее 5 в 1 мкл и наличием морфологически идентифицируемых бластов в цитопрепарате — как ЦНС-2, с цитозом более 5 в 1 мкл и наличием морфологически идентифицируемых бластов в цитопрепарате — как ЦНС-3. Особую группу составляют пациенты с травматичной первичной спинномозговой пункцией. В ряде работ было убедительно показано, что травматичное выполнение диагностической спинномозговой пункции оказывает значимое неблагоприятное влияние на частоту нейрорецидивов и бессобытийную выживаемость [68]. Этот эффект обусловлен не только бластной контаминацией ликворного пространства, но, в большей степени, сложностью проведения дальнейшей интратекальной терапии из-за формирования спаек и ограничения распространения химиопрепаратов в спинномозговой жидкости.

Оптимизация ЦНС-направленной терапии достигается комбинацией базовых элементов и их дифференцированным приложением в соответствии с группой риска и идеологией конкретного исследования. Так, группа BFM, принципиально сохранив краниальное облучение для большинства пациентов, продемонстрировала возможность снижения дозы краниального облучения до 18 Гр, а затем до 12 Гр без ущерба эффективности профилактики нейролейкоза. Альтернативный подход исповедуют исследователи таких групп, как SJCRH и DLSG, показавшие, что интенсификация интратекальной терапии с включением трех препаратов позволяет в рамках интенсивной системной терапии полностью отказаться от краниального облучения, сохранив при этом чрезвычайно низкую частоту нейрорецидивов и высокую общую и бессобытийную выживаемость [69–72].

Минимальная остаточная болезнь

Под МОБ понимают популяцию опухолевых клеток, персистирующую в организме после достижения клинко-гематологической ремиссии. По определению, объем остаточной массы лейкоэмических клеток лежит за пределом чувствительности световой микроскопии.

Существует несколько принципиально различных методов выявления МОБ. Каждый из этих методов обладает определенными преимуществами и недостатками, и выбор метода диктуется клинической ситуацией и задачей исследования [73–77]. Мишенью при исследовании

МОБ является клоноспецифичная характеристика лейкоэмических клеток, позволяющая достоверно выявить и количественно охарактеризовать небольшую опухолевую популяцию на фоне избытка нормальных форменных элементов крови или костного мозга. Материалом для исследования служит, как правило, костный мозг. Важным исключением являются Т-ОЛЛ, при котором существует абсолютная корреляция между уровнем МОБ в костном мозге и периферической крови. При выборе метода определения МОБ необходимо учитывать такие характеристики, как чувствительность, универсальность, т.е. применимость к значительной части образцов, а также трудоемкость и стоимость исследования. Наиболее распространенными методами являются проточная цитометрия, молекулярно-биологическая детекция продукта реарранжировки генов иммуноглобулинов/ Т-клеточных рецепторов либо продукта специфических хромосомных перестроек. Подробное описание методов выявления МОБ выходит за рамки настоящего обзора, мы ограничимся лишь краткой характеристикой и суммируем принципиальные результаты их клинического применения.

Проточная цитометрия использует в качестве мишени аберрантный лейкоэмический иммунофенотип, представляющий собой характерный профиль экспрессии поверхностных антигенов, не встречающийся в нормальном костном мозге. Чувствительность метода достигает $1:10^4$, адекватную мишень для контроля МОБ удается выявить у 80% пациентов. К преимуществам данного метода можно отнести относительную доступность и возможность дистанционного анализа данных в референс-лаборатории [78].

Выявление продуктов реарранжировки генов иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора в качестве мишени использует уникальную последовательность нуклеотидов, образующуюся в результате перестройки в указанных локусах. Преимуществом данного метода является высокая чувствительность, достигающая $1:10^5$, и возможность применения у подавляющего большинства (до 98%) пациентов. К недостаткам относят трудоемкость, обусловленную необходимостью детального молекулярно-биологического анализа первичного образца и определения уникальной мишени для каждого пациента.

Общей проблемой при использовании аберрантного иммунофенотипа и продукта реарранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов в качестве маркера МОБ является нестабильность мишени, которая может привести к ложноотрицательным результатам и делает необходимым одновременное исследование нескольких маркеров.

Молекулярно-биологическое выявление химерных генов — наиболее чувствительный метод, предел чувствительности которого может достигать $1:10^6$, в качестве мишени используется химерный транскрипт, являющийся продуктом экспрессии химерных генов, таких как *BCR-ABL*, *TEL-AML* и др. [79]. Химерный транскрипт является абсолютно стабильной мишенью; единственным серьезным недостатком метода является отсутствие адекватного маркера у 65% пациентов с ОЛЛ. Альтернативным маркером могут служить гены, характеризующиеся аномально высокой экспрессией в лейкоэмических клетках, такие как *WT1* и *PRAME*. Парадоксально, но высокая чувствительность может усложнить клиническое применение метода, так как обнаружение экстремально малых количеств МОБ не всегда коррелирует с развитием рецидива

заболевания. В частности, в некоторых работах показана возможность персистенции транскрипта TEL-AML на сроках до 8 лет от начала заболевания.

Результаты завершенных клинических исследований различных методов контроля МОБ в целом совпадают, что позволяет очертить область реального применения данной технологии [80–83].

Наибольшее значение имеет оценка МОБ по завершении первого этапа терапии. В серии крупных исследований было убедительно показано, что статус МОБ по завершении 4–6 нед интенсивной терапии является наиболее значимым прогностическим фактором, позволяющим выявить группу с низкой вероятностью рецидива (<5%) и группу с вероятностью рецидива, превышающей 75%. Как и ранний ответ на терапию, исследование МОБ является интегральным отражением биологических особенностей опухоли, ее чувствительности к проводимой терапии, а также индивидуальных вариаций метаболизма химиопрепаратов. В большинстве современных протоколов окончательное определение группы риска проводится в соответствии со статусом МОБ на исходе первого этапа терапии. Дополнительный контроль МОБ на более отдаленных сроках позволяет выявить группу пациентов, которым необходима максимальная интенсификация терапии, вплоть до выполнения пересадки кроветворных стволовых клеток в первой ремиссии.

Более спорным клиническим приложением МОБ является мониторинг пациентов в полной ремиссии на этапе поддерживающей терапии и после ее завершения. Эффективность такого мониторинга определяется чувствительностью метода. Как было указано выше, обнаружение незначительного уровня МОБ при помощи сверхчувствительных методов далеко не всегда ассоциировано с развитием рецидива. При использовании менее чувствительных качественных и количественных методов персистенция либо прогрессивное нарастание уровня МОБ достоверно предсказывает развитие рецидива. Теоретически раннее выявление рецидива заболевания предоставляет врачу больше возможностей для эффективного терапевтического воздействия и позволяет предотвратить жизнеугрожающие осложнения развернутого рецидива, однако убедительных практических доказательств этого положения пока не получено. Принимая во внимание нежелательность лишних инвазивных манипуляций, мониторинг МОБ у пациентов в ремиссии следует ограничить рамками исследовательских протоколов. Можно предположить, что этот подход найдет свое применение в группе пациентов с высокой вероятностью раннего рецидива, для которых упреждающая диагностика даст выигрыш во времени, необходимый для организации неродственной трансплантации костного мозга.

Важную роль играет исследование МОБ у пациентов, подлежащих трансплантации костного мозга. В ряде работ было убедительно показано, что выявление уровня МОБ > 0,1% перед трансплантацией ассоциировано с колоссальным риском рецидива заболевания (>80%). Согласно мнению некоторых исследователей, пациенты, у которых стандартная предтрансплантационная терапия не позволяет достичь адекватного сокращения опухолевой массы, являются фактически инкурабельными и им должна быть предоставлена возможность включения в исследования новых препаратов I фазы. У пациентов после транспланта-

ции мониторинг МОБ позволяет в части случаев своевременно модифицировать иммуносупрессивную терапию и выполнить инфузию донорских лимфоцитов с целью предотвращения развернутого рецидива заболевания.

Важным практическим приложением технологий мониторинга МОБ является клиническое исследование новых противоопухолевых препаратов. Принимая во внимание хорошие результаты стандартной терапии, внедрение в терапию новых препаратов представляет существенные организационные и этические трудности. Демонстрация эффективности нового препарата в группе пациентов с первичным ОЛЛ на основании стандартных критериев оценки, таких как общая и бессобытийная выживаемость, потребует нереалистично большой выборки и длительных сроков наблюдения. Использование МОБ в качестве суррогатного маркера эффективности терапии представляется перспективным и, возможно, позволит в более короткие сроки оценить потенциал новых медикаментов в лечении ОЛЛ у детей.

Ph-позитивный ОЛЛ

Особую сложность представляет терапия прогностически неблагоприятных вариантов ОЛЛ у детей, таких как Ph-позитивный лейкоз и ОЛЛ у детей раннего возраста.

На долю Ph-позитивного ОЛЛ у детей приходится не более 4% всех случаев заболевания. Эта группа больных является наиболее неблагоприятной в отношении всех основных критериев эффективности терапии, включая частоту достижения ремиссии, общую и бессобытийную выживаемость. Так, частота выхода в ремиссию составляет 82%, общая выживаемость — около 40%, бессобытийная выживаемость — около 30%. В большинстве современных протоколов диагноз Ph-позитивного ОЛЛ автоматически определяет пациента в группу высокого риска и является показанием к аллогенной трансплантации стволовых клеток в первой ремиссии, включая трансплантацию от неродственного донора [84–86].

В отличие от взрослых пациентов, дети с Ph-позитивным ОЛЛ представляют собой гетерогенную группу в отношении чувствительности к химиотерапии [87, 88]. Анализ большой группы пациентов, получавших терапию в рамках различных национальных протоколов, показал, что у пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ, не несущих прогностически неблагоприятных характеристик, бессобытийная выживаемость составляет около 50%. Исследование МОБ подтвердило существование небольшой группы пациентов, достигших молекулярной ремиссии к моменту окончания интенсивной фазы терапии. Существуют веские основания полагать, что в группе МОБ-негативных пациентов тактика постремиссионной терапии может быть пересмотрена, особенно для пациентов, не имеющих родственного совместимого донора. Принимая во внимание высокий риск трансплантационной летальности при пересадках от альтернативного донора, трансплантацию следует отложить на случай развития рецидива заболевания. Для остальных пациентов аллогенная трансплантация остается оптимальным способом сохранения ремиссии [89].

Особого внимания заслуживает вопрос о роли иматиниба мезилата (гливека) в терапии Ph-позитивного ОЛЛ. Первые опыты показали, что препарат обладает высокой активностью при Ph-позитивном ОЛЛ, однако при монотерапии гливеком клональная эволюция закономер-

но приводит к развитию вторичной резистентности и рецидива. Это клиническое наблюдение, а также данные о синергизме иматиноба с рядом традиционных химиопрепаратов *in vitro* сделали очевидной необходимость включения гливека в программы комбинированной терапии Ph-позитивного ОЛЛ. Первые работы, выполненные у взрослых пациентов, продемонстрировали высокую эффективность комбинированной терапии, вероятность достижения гематологической ремиссии 100%, высокую частоту достижения молекулярной ремиссии к моменту выполнения трансплантации, общую и безрецидивную выживаемость более 60% при сроке наблюдения 2 года [90, 91]. Эти данные свидетельствуют о целесообразности включения гливека в комбинированную терапию Ph-позитивного ОЛЛ, однако вопрос об оптимальном месте препарата требует более масштабного изучения.

Центральной неразрешенной проблемой остается возможность отказа от трансплантации в группе пациентов, достигших МОБ-негативности на фоне комбинированной терапии.

ОЛЛ у детей раннего возраста

Пациенты в возрасте до 12 мес составляют 3–5% от всех детей с ОЛЛ. Ряд специфических клинических и биологических характеристик, а также неудовлетворительные результаты стандартной терапии делают данную группу пациентов объектом особого внимания исследователей [92].

Центральной биологической характеристикой ОЛЛ у детей младшего возраста является высокая частота перестроек с вовлечением гена *MLL*, расположенного в регионе 11q23. Реаранжировки гена *MLL* встречаются у 70–80% пациентов, среди них до 70% несут химерный ген *MLL-AF4* — продукт транслокации (4;11). Иммунофенотипически бластная популяция в большинстве случаев соответствует ранним пре-B-лимфоцитам, лишь у 5% пациентов выявляется Т-клеточный иммунофенотип. Для пациентов с перестройкой 11q23 характерны коэкспрессия миелоидных маркеров CD15 и CD65 и отсутствие экспрессии CD10.

Характерными клиническими чертами являются инициальный гиперлейкоцитоз и поражение ЦНС: более чем у 60% пациентов уровень лейкоцитов на момент постановки диагноза превышает $50 \times 10^9/\text{л}$, а нейролейкоз, по данным разных авторов, выявляется у 10–25% пациентов.

Исторически пациенты младшего возраста составляли прогностически наиболее неблагоприятную группу [93–95]. Результаты терапии в рамках основных терапевтических протоколов 1980–90-х годов нельзя признать удовлетворительными. Пятилетняя бессобытийная выживаемость, по данным разных групп, составляет от 17 до 54%. Наиболее успешные программы основаны на интенсивной химиотерапии с включением высоких доз метотрексата и цитарабина, а также на применении дексаметазона в качестве базового кортикостероида. Частота достижения клинко-гематологической ремиссии в группе пациентов первого года жизни составляет 89–94%, что лишь немного ниже аналогичного показателя для больных ОЛЛ в целом, однако высокая частота ранних рецидивов и их резистентность к терапии второй линии резко ухудшают отдаленные результаты лечения. Причинами неэффективности стандартной химиотерапии являются особенности биологии заболевания, проявляющиеся первичной устойчивостью к ряду химиопрепаратов, а также особенности метаболизма лекарствен-

ных веществ у детей раннего возраста, которые могут приводить как к недостаточной экспозиции к химиопрепаратам, так и к избыточной их токсичности [95]. Единственно универсального подхода к дозированию химиопрепаратов у детей первого года жизни нет, и формулирование рациональных рекомендаций требует детальных фармакокинетических исследований.

Неблагоприятными прогностическими факторами для пациентов младшего возраста являются плохой ранний ответ на терапию, возраст менее 3 мес и перестройка 11q23. Значение *MLL*-статуса подчеркивается результатами недавних исследований, показавших, что при интенсификации терапии 5-летняя бессобытийная выживаемость в группе без перестройки гена *MLL* достигает 94%, в то время как при аналогичной терапии бессобытийная выживаемость в группе с реаранжировкой *MLL* составила 40% [96, 97].

Высокая частота инициального поражения ЦНС делает актуальным вопрос о методах терапии и профилактики нейролейкоза. Традиционно основой ЦНС-терапии у пациентов раннего возраста было краниальное облучение, однако анализ отдаленных результатов лечения показал, что, несмотря на эффективный контроль нейролейкоза, существенного влияния на частоту ранних рецидивов, а также на общую и бессобытийную выживаемость лучевая терапия не оказывает. Тяжелые последствия краниального облучения особенно выражены у детей до 1 года. Такие осложнения, как задержка роста, патология эндокринной системы, отставание в психомоторном развитии, а также риск формирования вторичных опухолей головного мозга стали основанием для полного отказа от краниального облучения в современных протоколах. Контроль нейролейкемии достигается применением интратекальной терапии и интенсификацией системной терапии с включением высоких доз антиметаболитов.

Одним из наиболее дискутируемых вопросов остаются показания к выполнению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [98–100]. Безусловно, ТГСК как метод радикальной интенсификации терапии представляется логичным выбором для пациентов высокого риска, однако убедительных доказательств эффективности ТГСК в данной группе пациентов до настоящего момента не получено, равно как не существует и веских доказательств обратного. Так, анализ небольших групп пациентов, получавших терапию в рамках стандартных протоколов, не выявил преимуществ трансплантации в сравнении с интенсивной химиотерапией. С другой стороны, ретроспективный анализ результатов трансплантаций, выполненных в крупных специализированных центрах, показал высокую противолейкемическую эффективность: 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 76% для пациентов, которым трансплантация выполнена в первой полной ремиссии, независимо от реаранжировки гена *MLL*.

Вероятно, часть острых вопросов, касающихся оптимальной тактики ведения пациентов раннего возраста с ОЛЛ, будет разрешена на основании результатов двух крупных мультицентровых исследований: международного Interfant и североамериканского протокола в рамках COG.

В настоящее время показанием для трансплантации в первой ремиссии от родственного совместимого донора является, на наш взгляд, выявление перестройки гена *MLL*. Показаниями для выполнения транспланта-

Таблица 4. Поздние осложнения терапии ОЛЛ у детей

Осложнение	Причина /факторы риска	Возможные пути преодоления
Задержка роста	Краниальное облучение, кортикостероиды	Исключение /снижение дозы краниального облучения, терапия гормоном роста (?)
Эндокринопатии	Краниальное облучение	Исключение /снижение дозы краниального облучения, своевременная заместительная гормональная терапия
Задержка психического развития и снижение интеллекта	Краниальное облучение, интенсивная интратекальная терапия, социальная депривация	Исключение /снижение дозы краниального облучения, оптимизация интратекальной терапии, программы психологической поддержки/развития
Остеопороз	Кортикостероиды, подростковый возраст, женский пол, ограничение физической нагрузки	Модификация дополнительных факторов риска (кальций, витамин D), терапия: (бисфосфонаты (?), аналоги паратормона(?), контролируемая физическая нагрузка
Асептический некроз костей	Кортикостероиды, подростковый возраст, женский пол	Оптимизация режимов введения кортикостероидов, ранняя МРТ-диагностика, агрессивная физиотерапия, ортопедическое пособие
Кардиопатия	Антрациклины	Ограничение кумулятивной дозы антрациклинов, применение кардиопротекторов (дексразоксан (?))
Вторичные опухоли ЦНС	Краниальное облучение, полиморфизм ТПМТ, ранний возраст	Исключение краниального облучения
Вторичный лейкоз	Краниальное облучение, применение алкилирующих агентов, эпиподофиллотоксинов	Исключение краниального облучения, отказ от применения эпиподофиллотоксинов
Иммунодефицит	Интенсивная полихимиотерапия, ранний возраст	Программа ревакцинации для избранных пациентов

Примечание. (?) — безопасность и эффективность терапии не изучены.

ции от альтернативного донора являются плохой ранний ответ на терапию и/или сохранение высокого уровня МОБ по завершении индукции/консолидации.

Сопроводительная терапия

В лечении ОЛЛ применяются противоопухолевые препараты с низким терапевтическим индексом, лечебный эффект которых неотделим от токсического воздействия. Краеугольным камнем успеха в лечении ОЛЛ у детей остается сопроводительная терапия — комплекс мер, направленных на минимизацию нежелательных последствий химиотерапии и предотвращение жизнеугрожающих осложнений основного заболевания [101]. Основными показателями качества сопроводительной терапии являются ранняя (индукционная) летальность и смерть в ремиссии. В современных западных протоколах эти показатели составляют суммарно около 3—4%, в то время как в развивающихся странах доля пациентов, умерших от осложнений в процессе лечения, составляет до 15%, что оказывает огромное влияние на результаты терапии в целом.

В области профилактики ранних метаболических осложнений стандартом являются адекватная внутривенная гидратация, защелачивание мочи, коррекция электролитных нарушений, назначение аллопуринола для профилактики уратной нефропатии. Для пациентов с высоким риском развития синдрома лизиса опухоли обязателен доступ к методам экстаркорпоральной поддержки. Важным достижением последних лет стало внедрение в клиническую практику рекомбинантной урат-оксидазы (Rasburicase) — препарата, эффективно предотвращающего развитие уратной нефропатии и острой почечной недостаточности у абсолютного большинства пациентов [102, 103].

Основная причина летальности в группе пациентов, достигших ремиссии, — инфекционные осложне-

ния, поэтому профилактика и лечение инфекций являются, безусловно, важнейшими элементами сопроводительной терапии. Базовые принципы антимикробной терапии детей с ОЛЛ включают универсальную профилактику пневмоцистной пневмонии триметоприм/сульфаметоксазолом на протяжении всего периода лечения; эмпирическую антимикробную терапию в соответствии с этапом лечения, уровнем и характером медикаментозной иммуносупрессии. Важнейшим условием успешной терапии нейтропенических инфекций является создание четких, обязательных к исполнению стандартов эмпирической терапии и круглосуточный доступ пациентов к оказанию стационарной помощи, включая отделения интенсивной терапии [104]. Современные противогрибковые препараты, такие как вориконазол, каспофунгин и липидные формы амфотерицина В, позволяют эффективно контролировать грибковую инфекцию, не прерывая противоопухолевую терапию и сводя на нет негативное влияние инвазивных микозов на исход лечения. Возможно, наибольшее значение для профилактики инфекций имеет обучение пациентов и их родителей элементарным принципам гигиены, таким как мытье рук и тщательный уход за полостью рта во время мукотоксической терапии.

Тактика трансфузионной поддержки у пациентов с ОЛЛ в целом соответствует стандартам, принятым в онкогематологии. Следует дополнительно подчеркнуть необходимость лейкодеплеции и γ-облучения компонентов крови, а также совершенствования обследования доноров на гемотрансмиссивные инфекции, в частности вирусные гепатиты. Внедрение тестирования на основе ПЦР в диагностику вирусных гепатитов позволило в развитых странах снизить частоту трансфузионных гепати-

тов до 1 на 300 000 трансфузий — цифры, фантастические для современной России.

Поздние осложнения

Цель современной терапии ОЛЛ у детей — не только биологическое выздоровление, т.е. полная эрадикация опухолей, но и полноценная социальная адаптация, важным условием которой является соматическое здоровье. Достижение предельной эффективности терапии, отраженной в показателях долгосрочной общей и бессобытийной выживаемости, превышающих 90%, смещает акцент будущих исследований в сторону снижения частоты инвалидизирующих последствий лечения [105–108]. Наиболее значимые поздние осложнения, их этиология и возможные пути преодоления суммированы в табл. 4.

Перспективы

Излечение ОЛЛ у 90% пациентов стало возможным благодаря последовательной оптимизации режимов программной химиотерапии, в состав которой входят 7 основных химиопрепаратов, внедренных в практику более 25 лет назад. Представляется, что предел эффективности стандартной химиотерапии достигнут, и прогресс в области терапии ОЛЛ у детей будет связан с

появлением нового поколения препаратов, разработанных исходя из расшифрованных молекулярных механизмов развития конкретного клинко-биологического варианта ОЛЛ. Можно предположить, что анализ профиля экспрессии ограниченного набора значимых генов на микрочипах позволит уже на ранних этапах диагностики предсказывать чувствительность опухолевых клеток к определенному набору химиопрепаратов, а также выявлять индивидуальные особенности метаболизма лекарственных препаратов, требующие коррекции доз и режимов введения. Внедрение в практику простых и надежных методов оценки остаточной опухолевой популяции позволит на первом этапе терапии достоверно выявлять группу пациентов высокого риска, требующих максимальной интенсификации терапии, включая выполнение ТГСК. Совершенствование режимов трансплантации сделает эту процедуру более безопасной и доступной.

Следует подчеркнуть, что высокие технологии и новые препараты в ближайшем будущем не отменяют необходимость развития элементарной инфраструктуры и соблюдения простейших принципов сопроводительной терапии.

Л и т е р а т у р а

- Shu X.O. Epidemiology of childhood leukemia. *Curr Opin Hematol* 1997;4(4):227–32.
- Spector L.G., Ross J.A., Robinson L.L. Epidemiology and Etiology. In: *Childhood leukemias*, C.-H. Pui (ed.), 2nd ed. Cambridge University Press, 2006.
- Pui C.-H. Acute lymphoblastic leukemia. In: *Childhood leukemias*. C.-H. Pui (ed.), 2nd ed. Cambridge University Press, 2006.
- Jonsson O.G., Sartain P., Ducore J.M., Buchanan G.R. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr* 1990;117(2 Pt 1):233–7.
- Gajjar A., Ribeiro R.C., Mahmoud H.H. et al. Overt testicular disease at diagnosis is associated with high risk features and a poor prognosis in patients with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1996;78(11):2437–42.
- Chicot R.R., Coccia P., Sather H.N. et al. Mediastinal mass in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1984;12(1):9–16.
- Riley R.S., Massey D., Jackson-Cook C. et al. Immunophenotypic analysis of acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16(2):245–99.
- Basso G., Buldini B., De Zen L., Orfao A. New methodologic approaches for immunophenotyping acute leukemias. *Haematologica* 2001;86(7):675–92.
- Farhi D.C., Rosenthal N.S. Acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lab Med* 2000;20(1):17–28.
- Ludwig W.D., Raghavachar A., Thiel E. Immunophenotypic classification of acute lymphoblastic leukaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1994;7(2):235–62.
- Reddy K.S., Perkins S.L. Advances in the diagnostic approach to childhood lymphoblastic malignant neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2004;122 (Suppl):S3–18.
- Mrozek K., Heerema N.A., Bloomfield C.D. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev* 2004;18(2):115–36.
- Harrison C.J., Foroni L. Cytogenetics and molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Rev Clin Exp Hematol* 2002;6(2):91–113.
- Pui C.H., Crist W.M., Look A.T. Biology and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1990;76(8):1449–63.
- Nasedkina T.V., Zharinov V.S., Isaeva E.A. et al. Clinical screening of gene rearrangements in childhood leukemia by using a multiplex polymerase chain reaction-microarray approach. *Clin Cancer Res* 2003;9(15):5620–9.
- Raimondi S.C. Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993;81(9):2237–51.
- Johansson B., Mertens F., Mitelman F. Clinical and biological importance of cytogenetic abnormalities in childhood and adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Med* 2004;36(7):492–503.
- Carroll W.L., Bhojwani D., Min D.J. et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia in the age of genomics. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(5):570–8.
- van Delft F.W., Bellotti T., Luo Z. et al. Prospective gene expression analysis accurately subtypes acute leukaemia in children and establishes a commonality between hyperdiploidy and t(12;21) in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2005;130(1):26–35.
- Moos P.J., Raetz E.A., Carlson M.A. et al. Identification of gene expression profiles that segregate patients with childhood leukemia. *Clin Cancer Res* 2002;8(10):3118–30.
- Teuffel O., Betts D.R., Dettling M. et al. Prenatal origin of separate evolution of leukemia in identical twins. *Leukemia* 2004;18(10):1624–9.
- Taub J.W., Ge Y. The prenatal origin of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2004;45(1):19–25.
- Greaves M.F., Maia A.T., Wiemels J.L., Ford A.M. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003;102(7):2321–33. Epub 2003 Jun 5.
- Yagi T., Hibi S., Tabata Y. et al. Detection of clonotypic IGH and TCR rearrangements in the neonatal blood spots of infants and children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000;96(1):264–8.
- Wiemels J.L., Cazzaniga G., Daniotti M. et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet* 1999;354(9189):1499–503.
- Gale K.B., Ford A.M., Repp R. et al. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(25):13950–4.
- Greaves M.F., Maia A.T., Wiemels J.L., Ford A.M. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003;102(7):2321–33. Epub 2003 Jun 5.
- Kempski H.M., Sturt N.T. The TEL-AML1 fusion accompanied by loss of the untranslocated TEL allele in B-precursor acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Leuk Lymphoma*

- 2000;40(1–2):39–47.
29. Pui C.H., Sandlund J.T., Pei D. et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004;104(9):2690–6.
30. Rivera G.K., Pinkel D., Simone J.V. et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. 30 years' experience at St. Jude Children's Research Hospital. *N Engl J Med* 1993;329(18):1289–95.
31. Maurus R., Boilletot A., Otten J. et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children with the BFM protocol: a cooperative study and analysis of prognostic factors. *Haematol Blood Transfus* 1987;30:466–70.
32. Pammond D., Sather H., Nesbit M. et al. Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1986;14(3):124–34.
33. Ludwig W.D., Harbott J., Bartram C.R. et al. Incidence and prognostic significance of immunophenotypic subgroups in childhood acute lymphoblastic leukemia: experience of the BFM study 86. *Recent Results Cancer Res* 1993;131:269–82.
34. Pui C.H., Behm F.G., Singh B. et al. Myeloid-associated antigen expression lacks prognostic value in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with intensive multiagent chemotherapy. *Blood* 1990;75(1):198–202.
35. Shuster J.J., Falletta J.M., Pullen D.J. et al. Prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1990;75(1):166–73.
36. Crist W., Boyett J., Jackson J. et al. Prognostic importance of the pre-B-cell immunophenotype and other presenting features in B-lineage childhood acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1989;74(4):1252–9.
37. Miller D.R., Leikin S.L., Albo V.C. et al. Three versus five years of maintenance therapy are equivalent in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989;7(3):316–25.
38. Maloney K.W., Shuster J.J., Murphy S. et al. Long-term results of treatment studies for childhood acute lymphoblastic leukemia: Pediatric Oncology Group studies from 1986–1994. *Leukemia* 2000;14(12):2276–85.
39. Silverman L.B., Declerck L., Gelber R.D. et al. Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981–1995). *Leukemia* 2000;14(12):2247–56.
40. Kamps W.A., Veerman A.J., van Wering E.R. et al. Long-term follow-up of Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG) protocols for children with acute lymphoblastic leukemia, 1984–1991. *Leukemia* 2000;14(12):2240–6.
41. Harms D.O., Janka-Schaub G.E. Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. *Leukemia* 2000;14(12):2234–9.
42. Gaynon P.S., Trigg M.E., Heerema N.A. et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983–1995. *Leukemia* 2000;14(12):2223–33.
43. Schrappe M., Reiter A., Zimmermann M. et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Berlin-Frankfurt-Munster. Leukemia* 2000;14(12):2205–22.
44. Карачунский А.А., Самочатова Е.В., Штакельберг А., Румянцев А.Г. Сравнение протоколов ALL-BFM-90 ALL-MB-91 для лечения острого лимфобластного лейкоза у детей. *Педиатрия* 1995;(2):10.
45. Schrappe M., Camitta B., Pui C.H. et al. Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000;14(12):2193–4.
46. Dordelmann M., Reiter A., Borkhardt A. et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999;94(4):1209–17.
47. Asselin B.L., Kreissman S., Coppola D.J. et al. Prognostic significance of early response to a single dose of asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21(1):6–12.
48. Steinherz P.G., Gaynon P.S., Breneman J.C. et al. Cyto-reduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia—the importance of early marrow response: report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14(2):389–98.
49. Miller D.R., Coccia P.F., Bleyer W.A. et al. Early response to induction therapy as a predictor of disease-free survival and late recurrence of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989;7(12):1807–15.
50. Reiter A., Schrappe M., Ludwig W.D. et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994;84(9):3122–33.
51. Hutchinson R.J., Gaynon P.S., Sather H. et al. Intensification of therapy for children with lower-risk acute lymphoblastic leukemia: long-term follow-up of patients treated on Children's Cancer Group Trial 1881. *J Clin Oncol* 2003;21(9):1790–7.
52. Nachman J.B., Sather H.N., Sensel M.G. et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 1998;338(23):1663–71.
53. Silverman L.B., McLean T.W., Gelber R.D. et al. Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: results from the Dana-Farber Cancer Institute Consortium. *Cancer* 1997;80(12):2285–95.
54. Nachman J., Sather H.N., Gaynon P.S. et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy abrogates the adverse prognostic significance of slow early response to induction chemotherapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2222–30.
55. Arico M., Valsecchi M.G., Conter V. et al. Improved outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia defined by prednisone-poor response treated with double Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II. *Blood* 2002;100(2):420–6.
56. Lange B.J., Bostrom B.C., Cherlow J.M. et al. Double-delayed intensification improves event-free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2002;99(3):825–33.
57. Relling M.V., Hancock M.L., Boyett J.M. et al. Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999;93(9):2817–23.
58. Relling M.V., Hancock M.L., Rivera G.K. et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(23):2001–8.
59. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children. *Childhood ALL Collaborative Group. Lancet* 1996;347(9018):1783–8.
60. Gale R.P., Butturini A. Maintenance chemotherapy and cure of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1991;338(8778):1315–8.
61. Schmiegelow K. Prognostic significance of methotrexate and 6-mercaptopurine dosage during maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1991;8(4):301–12. Erratum: *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9(2):following 198.
62. Koren G., Ferrazini G., Sulh H. et al. Systemic exposure to mercaptopurine as a prognostic factor in acute lymphocytic leukemia in children. *N Engl J Med* 1990;323(1):17–21.
63. Pinkel D., Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. *Blood* 1994;84(2):355–66.

64. Aur R.J., Simone J., Hustu H.O. et al. Central nervous system therapy and combination chemotherapy of Childhood lymphocytic leukemia. *Blood* 1971;37(3):272–81.
65. Sullivan M.P., Chen T., Dymont P.G. et al. Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: a pediatric oncology group study. *Blood* 1982;60(4):948–58.
66. Jones B., Freeman A.I., Shuster J.J. et al. Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1991;19(4):269–75.
67. Tubergen D.G., Gilchrist G.S., O'Brien R.T. et al. Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy: a Childrens Cancer Group report. *J Clin Oncol* 1993;11(3):520–6.
68. Gajjar A., Harrison P.L., Sandlund J.T. et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000;96(10):3381–4.
69. Dutch Childhood Oncology Group; te Loo D.M., Kamps W.A., van der Does-van den Berg A. et al. Prognostic significance of blasts in the cerebrospinal fluid without pleiocytosis or a traumatic lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia: experience of the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24(15):2332–6.
70. Pui C.H., Mahmoud H.H., Rivera G.K. et al. Early intensification of intrathecal chemotherapy virtually eliminates central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998;92(2):411–5.
71. Kamps W.A., Bokkerink J.P., Hakvoort-Cammel F.G. et al. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (1991–1996). *Leukemia* 2002;16(6):1099–111.
72. Relling M.V., Rubnitz J.E., Rivera G.K. et al. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 1999;354(9172):34–9.
73. Szczepanski T., Orfao A., van der Velden V.H. et al. Minimal residual disease in leukaemia patients. *Lancet Oncol* 2001;2(7):409–17.
74. van der Velden V.H., Hochhaus A., Cazzaniga G. et al. Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real-time quantitative PCR: principles, approaches, and laboratory aspects. *Leukemia* 2003;17(6):1013–34.
75. Szczepanski T., Flohr T., van der Velden V.H. et al. Molecular monitoring of residual disease using antigen receptor genes in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002;15(1):37–57.
76. San Miguel J.F., Ciudad J., Vidrales M.B. et al. Immunophenotypical detection of minimal residual disease in acute leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999;32(3):175–85.
77. Campana D. Determination of minimal residual disease in leukaemia patients. *Br J Haematol* 2003;121(6):823–38.
78. Campana D., Coustan-Smith E. Advances in the immunological monitoring of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002;15(1):1–19.
79. van Dongen J.J., Macintyre E.A., Gabert J.A. et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia* 1999;13(12):1901–28.
80. Coustan-Smith E., Sancho J., Behm F.G. et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100(1):52–8.
81. Coustan-Smith E., Sancho J., Hancock M.L. et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000;96(8):2691–6.
82. Biondi A., Valsecchi M.G., Seriu T. et al. Molecular detection of minimal residual disease is a strong predictive factor of relapse in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia with medium risk features. A case control study of the International BFM study group. *Leukemia* 2000;14(11):1939–43.
83. van Dongen J.J., Seriu T., Panzer-Grumayer E.R. et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 1998;352(9142):1731–8.
84. Uckun F.M., Nachman J.B., Sather H.N. et al. Poor treatment outcome of Philadelphia chromosome-positive pediatric acute lymphoblastic leukemia despite intensive chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 1999;33(1–2):101–6.
85. Uckun F.M., Nachman J.B., Sather H.N. et al. Clinical significance of Philadelphia chromosome positive pediatric acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary intensive therapies: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 1998;83(9):2030–9.
86. Cazzaniga G., Lanciotti M., Rossi V. et al. Prospective molecular monitoring of BCR/ABL transcript in children with Ph+ acute lymphoblastic leukaemia unravels differences in treatment response. *Br J Haematol* 2002;119(2):445–53.
87. Arico M., Valsecchi M.G., Camitta B. et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000;342(14):998–1006.
88. Schrappe M., Arico M., Harbott J. et al. Philadelphia chromosome-positive (Ph+) childhood acute lymphoblastic leukemia: good initial steroid response allows early prediction of a favorable treatment outcome. *Blood* 1998;92(8):2730–41.
89. Jones L.K., Saha V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Br J Haematol* 2005;130(4):489–500.
90. Druker B.J., Sawyers C.L., Kantarjian H. et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;344(14):1038–42. Erratum: *N Engl J Med* 2001;345(3):232.
91. Thomas D.A., Faderl S., Cortes J. et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004;103(12):4396–407.
92. Biondi A., Cimino G., Pieters R., Pui C.H. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000;96(1):24–33.
93. Chessells J.M., Harrison C.J., Watson S.L. et al. Treatment of infants with lymphoblastic leukaemia: results of the UK Infant Protocols 1987–1999. *Br J Haematol* 2002;117(2):306–14.
94. Ferster A., Benoit Y., Francotte N. et al. Treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Children Leukemia Cooperative Group--EORTC. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Blood* 2000;95(8):2729–31.
95. Ramakers-van Woerden N.L., Beverloo H.B., Veerman A.J. et al. In vitro drug-resistance profile in infant acute lymphoblastic leukemia in relation to age, MLL rearrangements and immunophenotype. *Leukemia* 2004;18(3):521–9.
96. Kosaka Y., Koh K., Kinukawa N. et al. Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004;104(12):3527–34.
97. Nagayama J., Tomizawa D., Koh K. et al. Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline MLL gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood* 2006;107(12):4663–5. Epub 2006 Feb 14.
98. Jacobsohn D.A., Hewlett B., Morgan E. et al. Favorable outcome for infant acute lymphoblastic leukemia after hematopoietic stem cell transplantation.

- Biol Blood Marrow Transplant 2005;11(12):999–1005.
99. Pui C.H., Gaynon P.S., Boyett J.M. et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 2002;359(9321):1909–15.
100. Sanders J.E., Im H.J., Hoffmeister P.A. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005;105(9):3749–56.
101. Supportive care of children with cancer: Current therapy and guidelines from the Children's Oncology Group The Johns Hopkins University Press. A.J. Altman (ed.). 3rd ed. 2004.
102. Macfarlane R.J., McCully B.J., Fernandez C.V. Rasburicase prevents tumor lysis syndrome despite extreme hyperleukocytosis. *Pediatr Nephrol* 2004;19(8):924–7.
103. Bosly A., Sonet A., Pinkerton C.R. et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer* 2003;98(5):1048–54.
104. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997;25(3):551–73.
105. Leung W., Hudson M., Zhu Y. et al. Late effects in survivors of infant leukemia. *Leukemia* 2000;14(7):1185–90.
106. Walter A.W., Hancock M.L., Pui C.H. et al. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1998;16(12):3761–7.
107. Bhatia S. Late effects among survivors of leukemia during childhood and adolescence. *Blood Cells Mol Dis* 2003;31(1):84–92.
108. Shusterman S., Meadows A.T. Long term survivors of childhood leukemia. *Curr Opin Hematol* 2000;7(4):217–22.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

А.В. Попа, С.А. Маякова

Институт детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

TREATMENT OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN CHILDREN

A.V. Popa, S.A. Mayakova

Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The results of treatment in children with acute myeloid leukemia (AML) have considerably improved in the past 15 years. Whether cranial irradiation, maintenance therapy, and hematopoietic stem cell transplantation should be used during the first remission remains unclear. This paper presents the history of development of AML treatment in children, the potentialities of current chemotherapy, and indications for allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in accordance with the data obtained by different groups of investigators, including ones from Russia. The Institute of Pediatric Oncology and Hematology (IPOH), Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, has developed and introduced an IPOH AML protocol in 2002. From July 2002 to January 2006, 40 patients were enrolled in this study and stratified into 3 risk groups: 1) a standard risk group ($n = 10 - 28.6\%$); 2) an intermediate risk group ($17 - 48.6\%$), and 3) a high risk group ($n = 8 - 22.9\%$). Three-year relapse-free survival was $40 \pm 12\%$.

Key words: acute myeloid leukemia in children, treatment

Результаты лечения детей, больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), за последние 15 лет существенно улучшились благодаря, в первую очередь, применению системной терапии.

Первые попытки создания рандомизированного протокола для лечения детей с ОМЛ были предприняты в США Научно-исследовательским детским госпиталем им. Св. Иуды в 1968 г. В исследование были включены 58 детей, и только один больной прожил 5 лет [1]. По данным голландских исследователей, из 57 детей, больных ОМЛ, лечившихся по протоколам, предназначенным для детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), ни один больной не выжил [2]. Во Франции и Великобритании дети с ОМЛ получали лечение согласно протоколам, предназначенным для взрослых больных, и также с плачевными результатами. В начале 1970-х годов был создан первый протокол группы CCG-102, состоявший из 4–7 курсов химиотерапии с интервалами между курсами 14 дней и поддерживающей терапии. Каждый курс химиотерапии состоял из винкристина, преднизолона, цитозинарабинозида (Ага-С), 6-тиогуанина (6-ТГ) и циклофосфамида. Поддерживающая терапия длилась от 3 до 5 лет и заключалась в ежедневном приеме 6-ТГ и четырехдневном назначении Ага-С в сочетании с циклофосфаном каждые 28 дней. Шестилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила всего 14% [3], несмотря на это

протокол CCG-102 решил одну из главных задач — был разработан режим химиотерапии. С этого времени интервал от 14 до 21 дня между курсами химиотерапии при лечении детей с ОМЛ стал стандартным. Ни профилактика лейкозного поражения ЦНС, ни различные виды трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) не были включены в это исследование. Более успешные результаты (6-летняя бессобытийная выживаемость — БСВ — 38%) были получены в Европе и США в середине 1970-х годов после применения протоколов терапии, основанных на применении антиметаболитов и антрациклиновых антибиотиков: 7+3 (Ага-С и даунорубомицин) или DAT (даунорубомицин, Ага-С, 6-ТГ) [4–6]. Следовательно, в 1970-х годах было показано, что основными препаратами для лечения детей с ОМЛ являются Ага-С (200 мг/м²/сут), даунорубомицин (60 мг/м²/сут) и 6-ТГ (50 мг/м²/сут), а интервалы между курсами химиотерапии должны быть не более 21 дня.

Группа исследователей BFM из Германии (Берлин — Франкфурт — Мюнстер) в протоколах AML-BFM 83 и AML-BFM 87 индукции ремиссии предложила увеличить суммарную дозу даунорубицина до 180 мг/м², сохраняя невысокие дозы Ага-С 100 — 200 мг/м²/сут в 1–8-й дни, и добавить этопозид в суммарной дозе 500 мг/м². Полная ремиссия была достигнута в 76,4% случаев в протоколе AML-BFM 83 и 74,9% в протоколе AML-BFM 87.