

Опыт лечения острого лимфобластного лейкоза у лиц молодого возраста по протоколу ALL-MB-Minsk 2010

А.С.Лелей, О.И.Быданов, О.В.Алейникова

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии
Минздрава Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь

Целью исследования был анализ результатов лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у лиц молодого возраста (18–29 лет) по модифицированному педиатрическому протоколу ALL-MB 2008 – протоколу ALL-MB-Minsk 2010 в период с января 2010 г. по декабрь 2014 г. В исследование были включены 47 пациентов в возрасте от 18 до 29 лет (медиана возраста 22,2 года). Полная ремиссия была достигнута у 46 (97,9%) пациентов. Рецидив развился у 6 (12,7%) пациентов. Умерли 7 (15,2%) пациентов, из них 1 – на этапе индукционной терапии, 3 – от инфекционных осложнений в полной ремиссии заболевания, 3 – от прогрессии основного заболевания в рецидиве заболевания. 5-Летняя бессобытийная выживаемость составила $68 \pm 10\%$, 5-летняя общая выживаемость – $84 \pm 6\%$ с медианой наблюдения 2,2 года. Результаты исследования обосновывают рациональность использования протокола ALL-MB-Minsk 2010 для лечения лиц молодого возраста с ОЛЛ.

Ключевые слова: лица молодого возраста, острый лимфобластный лейкоз, протокол ALL-MB-Minsk 2010, выживаемость

Experience in the treatment of young adults with acute lymphoblastic leukemia by ALL-MB-Minsk 2010 protocol

A.S.Lelei, O.I.Bydanov, O.V.Aleinikova

Republican Center of Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology, Minsk, Belarus Republic

Modified pediatric ALL-MB 2008 protocol – protocol ALL-MB-Minsk 2010 was used in the treatment of young adults (18–29 years) with acute lymphoblastic leukemia (ALL) from January 2010 to December 2014. The study group consisted of 47 patients aged 18–29 years (median 22.2 years). Complete remission was attained in 46 (97.9%) patients. Six (12.7%) patients developed relapses. Seven (15.2%) patients died: 1 during induction therapy, 3 from infectious complications in complete remission, and 3 from the disease progression in relapse. 5-Year event-free survival was $68 \pm 10\%$, 5-year overall survival – $84 \pm 6\%$, with the observation median of 2.2 years. The results demonstrate the efficacy of ALL-MB-Minsk 2010 protocol in therapy of young adults with ALL.

Key words: young adults, acute lymphoblastic leukemia, ALL-MB-Minsk 2010 protocol, survival

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – наиболее распространенное злокачественное новообразование у детей. По данным детского канцер-субрегистра Республики Беларусь, ОЛЛ составляет 26,5% от всех злокачественных новообразований у детей и лишь около 2% от злокачественных новообразований у взрослых по данным взрослого канцер-регистра. Прогресс, достигнутый за последние десятилетия в лечении ОЛЛ у детей, базируется на открытии ряда эффективных противоопухолевых препаратов, обладающих антилейкемической активностью, а также на разработке риск-адаптированных терапевтических протоколов,

регламентирующих оптимальные дозовые и временные режимы использования комбинаций химиопрепаратов. В настоящее время общая выживаемость (overall survival – OS) детей с ОЛЛ в странах, применяющих современные протоколы полихимиотерапии, составляет 80–90% [1–3]. К сожалению, результаты терапии ОЛЛ у взрослых менее обнадеживающие. В 2000-х годах в развитых странах OS взрослых пациентов с ОЛЛ составляла около 35–45%, в Республике Беларусь – лишь 20% [4–6]. Это связано как с особенностями ОЛЛ у взрослых пациентов (большая частота прогностически неблагоприятных вариантов заболевания с t(9;22) и t(4;11), редкая встречаемость прогностически благоприятных мутаций, таких как t(12;21), так и с тем, что программное лечение у данной категории больных применяется редко, в большинстве случаев не соблюдаются временные режимы введения химиопрепаратов и принципы сопроводительной терапии. Кроме того, протоколы лечения взрослых больных ОЛЛ разработаны без учета возраста и одинаковы как для пациентов молодого, так и пожилого возраста. Интенсивность терапии, предусмотренная в протоколах,

Для корреспонденции:

Лелей Анастасия Сергеевна, врач-гематолог онкогематологического отделения №5 Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь
Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
Телефон: (375-017) 265-4988
Факс: (375-017) 265-4222
E-mail: kachan1982@mail.ru

Статья поступила 13.03.2015 г., принята к печати 20.03.2015 г.

разработанных для всей взрослой популяции, недостаточна для лечения лиц молодого возраста (до 30 лет). Поэтому на сегодняшний день в развитых странах мира протоколы лечения ОЛЛ у лиц молодого возраста приближены к тем, что используют у детей [6–9]. С учетом успехов в лечении детей с ОЛЛ в 2010 г. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГИ) Минздрава Республики Беларусь (Минск) выступил с инициативой применения «детских» протоколов для лечения ОЛЛ у лиц молодого возраста (в возрасте 18–29 лет). Согласно приказу Минздрава Республики Беларусь №53 от 23.01.2010 все пациенты с ОЛЛ в возрасте от 18 до 29 лет получают лечение в РНПЦ ДОГИ Минздрава Республики Беларусь.

Цель настоящего исследования – анализ факторов прогноза и результатов лечения ОЛЛ у лиц молодого возраста в Республике Беларусь.

Пациенты и методы

В исследование были включены пациенты с впервые установленным диагнозом ОЛЛ в возрасте 18–29 лет, получавшие лечение в РНПЦ ДОГИ Минздрава Республики Беларусь в период с января 2010 г. по декабрь 2014 г. Обязательными критериями включения в исследование были: возраст 18–29 лет, впервые установленный диагноз ОЛЛ, неприменение химиотерапии до включения в исследование, наличие письменного информированного согласия на лечение по протоколу ALL-MB-Minsk 2010. Пациентов с ОЛЛ из зрелых В-клеток (морфология L3) в исследование не включали. Протокол ALL-MB-Minsk 2010 является модификацией протокола ALL-MB 2008 для лечения детей с ОЛЛ [10]. Взрослые пациенты с ОЛЛ получали лечение для группы промежуточного риска (ImRG) или для группы высокого риска (HRG). Модификация протокола ALL-MB 2008 заклю-

чалась в следующем: пациенты ImRG получали метотрексат в дозе 2 г/м² за 24 ч и краниальное облучение в дозе 18 Гр при инициальном поражении центральной нервной системы (ЦНС) или метотрексат в дозе 2 г/м² и дополнительные люмбальные пункции при отсутствии инициального поражения ЦНС. К HRG относили пациентов с гиперлейкоцитозом (количеством лейкоцитов свыше 100,0 × 10⁹/л), отсутствием ремиссии на 36-й день терапии, наличием t(4;11). Пациенты (n = 5) с Ph-позитивным вариантом ОЛЛ получали лечение согласно ImRG с применением иматиниба.

За анализируемый период в исследование были включены 47 пациентов в возрасте от 18 до 29 лет (медиана возраста 22,2 года). Среди пациентов преобладали лица мужского пола (33 мужчины и 14 женщин), соотношение по полу составило 2,4 : 1. Распределение пациентов по иммунофенотипу было следующим: Т-линейный ОЛЛ – 13 (27,7%) пациентов, В-линейный ОЛЛ – 33 (70,2%) пациента. У 1 (2,1%) пациента был диагностирован лейкоз из NK-клеток – редкая форма ОЛЛ, характеризующаяся агрессивной пролиферацией натуральных киллеров. Среди 47 пациентов 3 (6,4%) имели прогностически неблагоприятную t(4;11), 5 (10,6%) пациентам был поставлен диагноз Ph-позитивного ОЛЛ.

Инициальная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Результаты терапии оценивали по количеству пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия (ПР), количеству смертей в индукции, количеству смертей в ремиссии, количеству рецидивов, а также по количеству пациентов, находящихся в продолжительной ПР (ППР).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica, версия 6.0. Для оценки выживаемости пациентов применяли метод Каплана–Майера. За события принимали смерть пациента или рецидив заболевания. Различия в выживаемости в группах оценивали с помощью log-rank теста. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Цензурирование наблюдений произведено на 01.03.2015. Медиана длительности наблюдения составила 2,2 года.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты лечения лиц молодого возраста по протоколу ALL-MB-Minsk 2010 представлены в табл. 2.

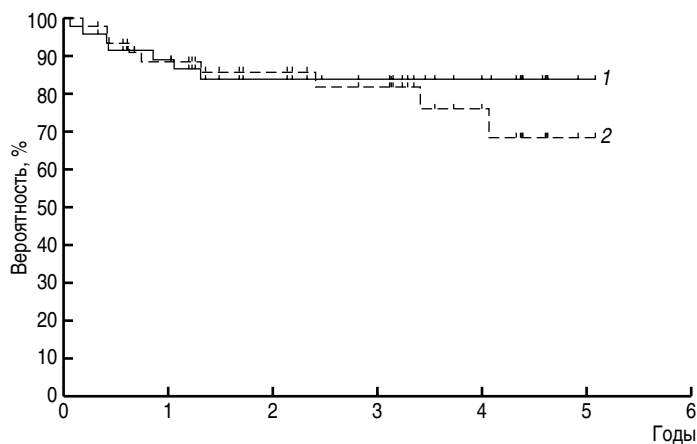
У 46 пациентов (97,9%) удалось достичь ПР, 1 (2,1%) пациент с лейкозом из NK-клеток умер на этапе индукционной терапии, 3 (6,4%) пациента умерли в ПР от инфекционных осложнений, у 6 (12,7%) пациентов развился рецидив заболевания.

Таблица 1. Инициальная характеристика лиц молодого возраста, получавших лечение по протоколу ALL-MB-Minsk 2010 в период с января 2010 г. по декабрь 2014 г.

Показатель	Количество пациентов	
	абс.	%
Пол:		
мужской	33	70,2
женский	14	28,8
Количество лейкоцитов, × 10 ⁹ /л:		
менее 50,0	34	72,3
50,0 и более	13	27,7
Поражение ЦНС:		
есть	1	2,1
нет	46	97,9
Имунофенотип:		
В-линейный	33	70,2
Т-линейный	13	27,7
NK-лейкоз	1	2,1
Молекулярно-генетические маркеры:		
t(9;22) или BCR-ABL	5	10,6
t(4;11) или MLL-AF4	3	6,4
SIL/TAL	2	4,2
не выявлены	37	78,8
Группа риска:		
ImRG	40	85,1
HRG	7	14,9
Ремиссия на 36-й день терапии:		
да	44	93,6
нет	3	6,4

Таблица 2. Результаты лечения лиц молодого возраста с ОЛЛ по протоколу ALL-MB-Minsk 2010

Показатель	Количество пациентов	
	абс.	%
Смерть в индукции	1	2,1
Отсутствие ответа на терапию (non-responder)	0	0
ПР	46	97,9
Смерть в ремиссии	3	6,4
Рецидивы	6	12,7
ППР	37	78,7



1 – OS, $n = 47$, живы 40, OS = $84 \pm 6\%$;
2 – EFS, $n = 47$, 37 в ППР, EFS = $68 \pm 10\%$.

Рис. 1. Общая и бессобытийная выживаемость лиц молодого возраста с ОЛЛ, получавших лечение по протоколу ALL-MB-Minsk 2010.

Все 3 пациента с выявленной прогностически неблагоприятной мутацией $t(4;11)$ умерли, из них от рецидива заболевания – 2 пациента, от инфекционных осложнений в ПР – 1 пациент.

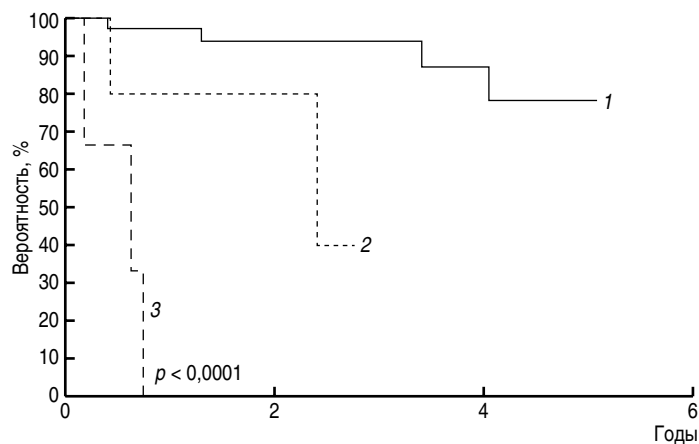
Из 5 пациентов с Rh-позитивным вариантом ОЛЛ 1 пациент умер в ПР от инфекционных осложнений, у 1 пациента развился рецидив заболевания. На сегодняшний день пациент с рецидивом заболевания после успешно проведенной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) находится во 2-й ремиссии. Остальные 3 пациента из данной группы находятся в 1-й ППР.

Основной причиной неудач в лечении лиц молодого возраста с ОЛЛ по протоколу ALL-MB-Minsk 2010 были рецидивы заболевания, которые развились у 6 (12,7%) пациентов. Из 6 пациентов с рецидивом заболевания 3 пациента умерли, двум пациентам выполнена алло-ТГСК (у одного пациента от родственного донора, у другого пациента от неродственного донора) и они находятся во 2-й ремиссии, 1 пациент получает лечение по противорецидивному протоколу.

5-Летняя бессобытийная выживаемость (event-free survival – EFS) лиц молодого возраста с ОЛЛ, получавших лечение по протоколу ALL-MB-Minsk 2010, составила $68 \pm 10\%$, 5-летняя OS – $84 \pm 6\%$ при медиане наблюдения 2,2 года (рис. 1).

5-Летняя EFS пациентов с наличием прогностически неблагоприятных транслокаций ($t(4;11)$ и $t(9;22)$) была статистически значимо ниже (40 ± 30 и 0% соответственно), чем пациентов без молекулярно-генетических маркеров или с наличием аберрации *SIL/TAL* ($78 \pm 11\%$; $p < 0,0001$; рис. 2).

Таким образом, получены предварительные данные по лечению ОЛЛ у лиц молодого возраста (18–29 лет) в Республике Беларусь, получавших лечение по протоколу ALL-MB-Minsk 2010 в период с января 2010 г. по декабрь 2014 г. Полученные результаты свидетельствуют о несомненном преимуществе лечения пациентов с ОЛЛ в возрасте 18–29 лет по педиатрическим протоколам. До 2010 г. лица молодого возраста с ОЛЛ в Республике Беларусь получали лечение по другим протоколам, по данным взрослого онкологического регистра, 5-летняя OS этих пациентов составляла $22 \pm 7\%$.

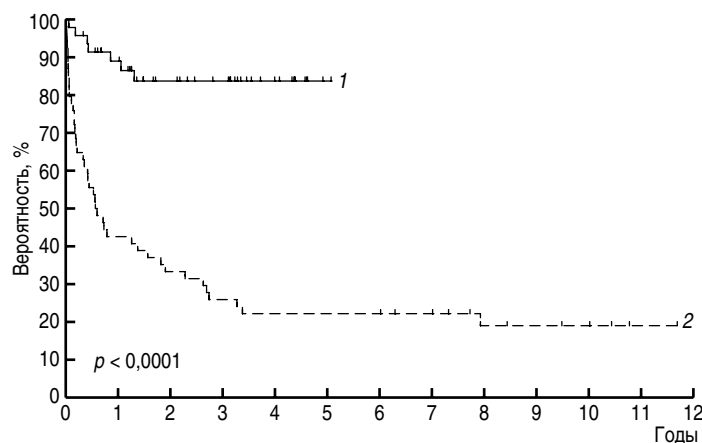


1 – Без транслокаций или *SIL/TAL*, $n = 39$, 34 в ППР, EFS = $78 \pm 11\%$;
2 – $t(9;22)$, $n = 5$, 3 в ППР, EFS = $40 \pm 30\%$;
3 – $t(4;11)$, $n = 3$, 0 в ППР, EFS = 0% .

Рис. 2. Бессобытийная выживаемость лиц молодого возраста с ОЛЛ, получавших лечение по протоколу ALL-MB-Minsk 2010, в зависимости от наличия молекулярно-генетических маркеров.

С 2010 г. все лица молодого возраста с ОЛЛ получают лечение по протоколу ALL-MB-Minsk 2010, что привело к статистически значимому улучшению OS (рис. 3). Результаты различных международных исследований также свидетельствуют о более высокой эффективности лечения лиц молодого возраста с ОЛЛ при использовании протоколов, применяемых в педиатрической практике [2, 3, 6].

Следует учитывать, что лица молодого возраста с ОЛЛ являются особым контингентом пациентов: в связи с высокой частотой прогностически неблагоприятных факторов они изначально относятся к ImRG и HRG. 5-Летняя EFS пациентов с $t(4;11)$ и $t(9;22)$ статистически значимо хуже, чем пациентов без молекулярно-генетических маркеров. Результаты нашего исследования обосновывают рациональность использования протокола ALL-MB-Minsk 2010 для лечения лиц молодого возраста с ОЛЛ. Частота достижения ПР (97,9%), показатели OS и EFS свидетельствуют о высокой эффективности лечения ОЛЛ у пациентов данной возрастной группы по педиатрическим протоколам.



1 – ALL-MB-Minsk 2010, $n = 47$, живы 40, OS = $84 \pm 6\%$;
2 – Другие протоколы, $n = 68$, живы 11, OS = $22 \pm 7\%$.

Рис. 3. Общая выживаемость лиц молодого возраста с ОЛЛ в зависимости от протокола лечения.

Литература/References

1. Gatta G, Rossi S, Foschi R, Trama A, Marcos-Gragera R, Pastore G, et al. Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. *Haematologica*. 2013;98(5):744-52.
2. Hallböök H, Gustafsson G, Smedmyr B, Söderhäll S, Heyman M; Swedish Adult Acute Lymphocytic Leukemia Group; Swedish Childhood Leukemia Group. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer*. 2006;107(7):1551-61.
3. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, Gaynon P, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood*. 2008;112(5):1646-54.
4. Brandwein JM. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Curr Oncol Rep*. 2011;13(5):371-8.
5. Pole JD, Darmawikarta D, Alibhai SM, Brandwein JM, Sung L. Differential survival improvement for patients 20-29 years of age with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2013;37(10):1258-64.
6. Ram R, Wolach O, Vidal L, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2012;87(5):472-8.
7. Al-Khabori M, Minden MD, Yee KW, Gupta V, Schimmer AD, Schuh AC, et al. Improved survival using an intensive, pediatric-based chemotherapy regimen in adults with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(1):61-5.
8. Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol*. 2003;21(5):774-80.
9. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, Goldstone A, Mitchell C, Vora A, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(3):254-61.
10. Карачунский АИ, Румянцева ЮВ, Румянцев АГ. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: критическое использование мирового опыта в России. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2011;10(2):15-31. / Karachunskiy AI, Romyantseva YuV, Romyantsev AG. Evolution of therapy for acute lymphoblastic leukemia in children: Critical use of experience, gained in the World, in Russia. *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2011;10(2):15-31 (In Russian).

Информация о соавторах:

Быданов Олег Иванович, медицинский статистик автоматизированной системы управления Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь
Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
Телефон: (375-017) 265-4222
Факс: (375-017) 265-4222
E-mail: budanov@oncology.by

Алейникова Ольга Витальевна, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь
Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
Телефон: (375-017) 265-4049
Факс: (375-017) 265-4222
E-mail: aleinikova2004@mail.ru