

**С.Б. Донська**, к.м.н., завідувач Центру дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

# Результати лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей в Україні

**Г**остра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) є найбільш поширеним онкологічним захворюванням дитячого віку – у 30% усіх випадків онкопатології встановлюється саме цей діагноз. Саме тому лікування цієї групи хворих є дуже важливим у боротьбі з онкологічними захворюваннями дитячого віку, а результати цієї боротьби є маркером оцінки стану дитячої онкології в будь-якій країні світу.



С.Б. Донська

Оптимальні програми використання набору протипухлинних медикаментів у лікуванні ГЛЛ почали розвиватись у світі з 1950-х рр.: перший успішний протокол лікування дітей із цим захворюванням був розроблений у США Д. Пінкелем у 1960-х рр. і дозволив досягти довготривалої ремісії хвороби у 50% хворих. (Підтримання

останньої протягом 5 років дозволяє говорити про повне одужання пацієнта.) Цей прорив був першим успіхом такого рівня в онкології: стало очевидним, що для хіміочутливої злоякісної пухлини можливо підібрати таку комбінацію протипухлинних препаратів і такий режим їх введення, які дозволять досягти практично повного знищення новоутворення. Це, у свою чергу, стимулювало створення численних протоколів для терапії як онкогематологічних захворювань, так і злоякісних пухлин іншого гістогенезу.

Перший успіх у лікуванні став приводом для організації багатьох професійних груп: BFM (Німеччина), CCG, POG (США), діяльність яких пов'язана з розробкою нових діагностично-лікувальних протоколів. Велика увага із самого початку приділялася не тільки елементам власне лікувального протоколу і терміну його виконання, але й вишенню тих прогностичних факторів (факторів ризику), які під час первинної діагностики або на етапах лікування дозволили б спрогнозувати кінцеву відповідь на терапію, тобто шанси конкретного пацієнта на досягнення довготривалої ремісії та одужання. Таким чином, лікувальні протоколи почали змінюватися і поділятися на стратифікаційні лінії (для різних груп ризику); причому для пацієнтів групи високого ризику

стали впроваджуватися більш інтенсивні елементи поліхіміотерапії та оцінюватися показання до проведення трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин (трансплантації кісткового мозку) вже в рамках лікування первинного захворювання (1-ї лінії терапії).

У розвинених країнах широке застосування у дітей з ГЛЛ такої лікувальної тактики разом з удосконаленням лікувального протоколу та більш точним визначенням груп ризику дозволило вже в 1990-х рр. досягти рівня одужання понад 80%.

В Україні стандартизовані протоколи з діагностики та лікування дітей з ГЛЛ почали впроваджуватися ще в 1990 р. в декількох дитячих гематологічних відділеннях (лікарня «ОХМАТДИТ» у м. Києві, Республіканська дитяча лікарня АР Крим у м. Сімферополі, спеціалізована обласна дитяча лікарня у м. Львові та ін.). За сприяння німецьких колег (професора Понтера Шеллонга з Університетської клініки м. Мюнстера та доктора Альфреда Рейтера з Вищої медичної школи м. Ганновера) у 1993 р. була організована Кооперативна група «Дитячі лейкемії та лімфоми України», учасниками якої стали 6 профільних відділень країни з різних регіонів (АР Крим, Київська, Львівська, Одеська, Тернопільська та Харківська області). Результатом впровадження уніфікованих

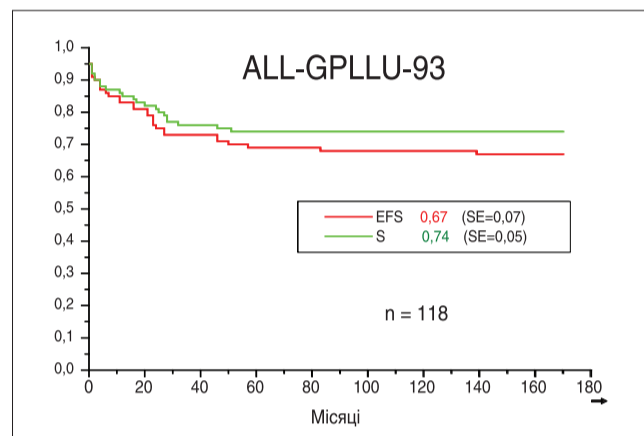


Рис. 1. Безподійне виживання (EFS) та загальне виживання (S) пацієнтів дослідження ГЛЛ-ДГЛЛУ-93 (ALL-GPLLU-93)

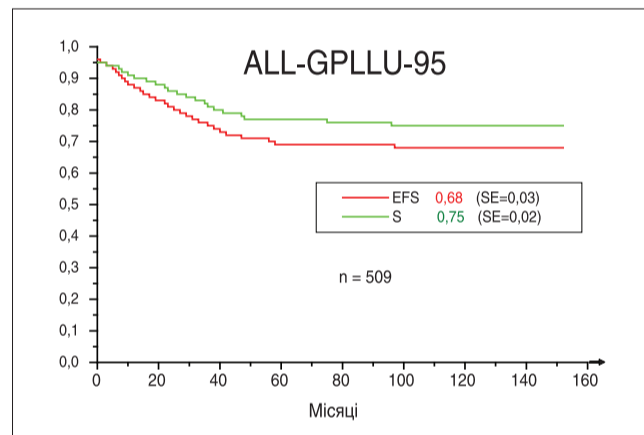


Рис. 2. Безподійне виживання (EFS) та загальне виживання (S) пацієнтів дослідження ГЛЛ-ДГЛЛУ-95 (ALL-GPLLU-95)

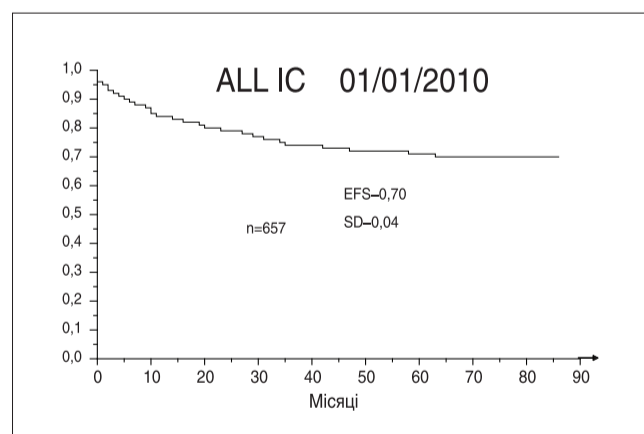


Рис. 3. Загальне безподійне виживання (EFS) пацієнтів дослідження ALL-IC-BFM-2002

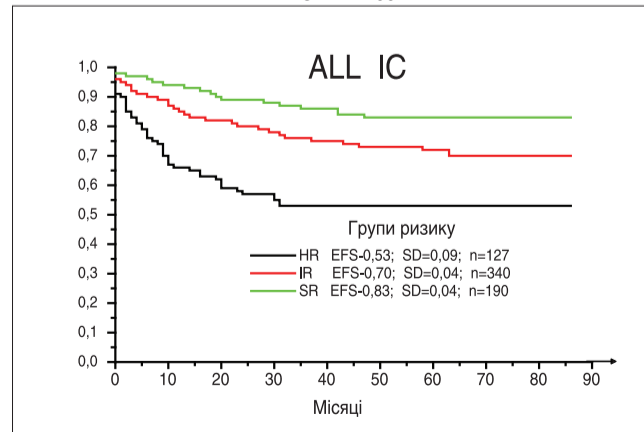


Рис. 4. Безподійне виживання (EFS) пацієнтів дослідження ALL-IC-BFM-2002 відповідно до груп ризику

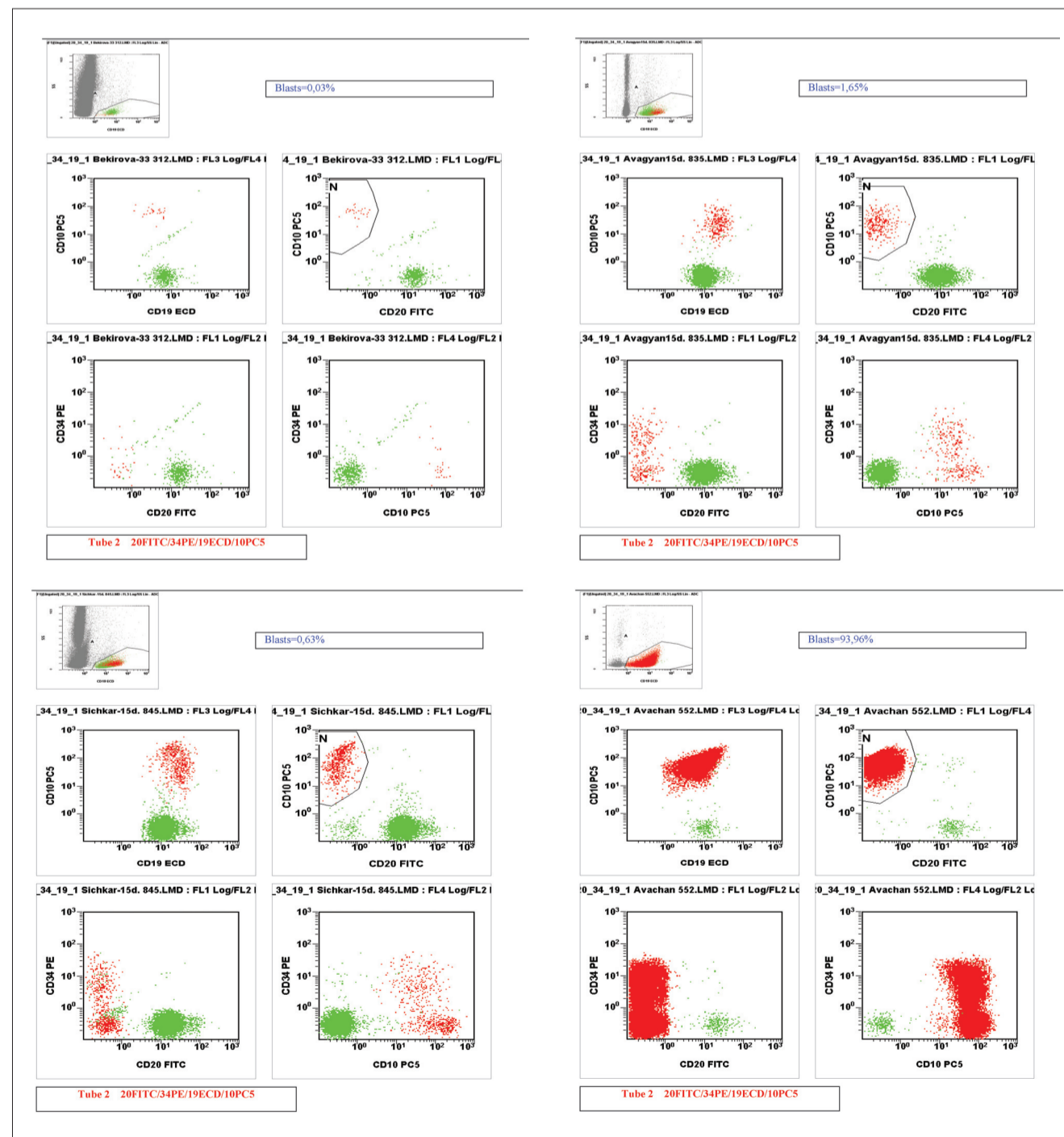


Рис. 5. Імуноцитограми пацієнтів на момент первинного встановлення діагнозу: кількість лейкомічних клітин

принципів діагностики ГЛЛ та використання у центрах Кооперативної групи модифікованої версії тогочасного німецького Протоколу ALL-BFM-90 – ГЛЛ-ДГЛЛУ-93 – став перший в Україні документований у межах контрольованого дослідження результат лікування 118 пацієнтів з рівнем одужання 67% (рис. 1).

Подальше поширення принципів протокольного лікування хворих на ГЛЛ у центрах України та приєднання ще 2 профільних відділень (з Полтавської та Черкаської областей) дозволили впровадити більш сучасну версію модифікованого лікувального протоколу Групи BFM – ГЛЛ-ДГЛЛУ-95 – та провести адекватну діагностику й терапію значно більшої кількості дітей: на час закриття у жовтні 2002 р. в межах дослідження було проліковано понад 500 дітей з рівнем довготривалого виживання (понад 5 років), що розцінюється як одужання, у 68% пацієнтів (рис. 2).

Завдяки накопиченому досвіду і розвитку професійних міжнародних контактів наступна робота ГДЛЛУ стала частиною міжнародного дослідження ALL IC-BFM-2002, у якому взяли участь загалом 15 країн світу. Це терапевтичне дослідження передбачало також проведення рандомізації пацієнтів з метою порівняльної оцінки ефективності та токсичності низки нових елементів лікувального протоколу. Незважаючи на перший досвід рандомізації в рамках мультицентрового дослідження в профільних дитячих гематологічних відділеннях країни і приєднання нових центрів-учасників (до учасників попередньої роботи долучилися профільні стаціонари Житомирської, Сумської, Хмельницької та Чернівецької областей), загальний результат лікування групи пацієнтів покращився порівняно з попередніми: загальне безподійне виживання пацієнтів (EFS) понад 7 років становило 70% (рис. 3), а безподійне виживання хворих за 3 групами ризику (стандартного – SR, середнього – MR, високого – HR) становило відповідно 83, 70% та 53% (рис. 4).

Поступове вдосконалення методів діагностики лейкемії дозволило на сьогодні визначити перелік методів, необхідних для уточнення варіанту ГЛЛ. Багаторічний досвід контрольованих досліджень лікування ГЛЛ у дітей в різних країнах визначив значення окремих діагностичних методик для стратифікації пацієнтів, таких як віднесення до тієї чи іншої групи ризику за захворюванням; призначення більш чи менш інтенсивного режиму поліхіміотерапії та визначення показань до трансплантації

створбурових гемопоетичних клітин. З роками все більшого значення для прогнозу захворювання набувають методи імуноцитології (визначення імунофенотипу лейкемічних клітин за допомогою проточної цитометрії), цитогенетичне і молекулярно-біологічне визначення специфічних хромосомних аномалій та експресії онкогенів.

З огляду на необхідність точної верифікації діагнозу в кожного окремого пацієнта та впровадження найсучасніших методів лабораторної діагностики у 2005 р. в Центрі дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку (Центр ДОГІКМ) Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» була відкрита спеціалізована лабораторія. Цей підрозділ 2009 року набув статусу референс-лабораторії з діагностики онкогематологічних захворювань, і сьогодні переважна більшість діагнозів гострих лейкемій, зокрема ГЛЛ, у дітей в Україні встановлюється саме в цій лабораторії.

Остання версія протоколу лікування дітей з ГЛЛ міжнародної групи BFM – ALL-IC-BFM-2009, – затверджена МОЗ України як галузевий стандарт у 2010 р., крім основного переліку діагностичних методів (морфоцитохімічна характеристика лейкемічних клітин, визначення їх імунофенотипу, аналіз наявності або відсутності хромосомних аномалій та експресії прогностично важливих онкогенів), передбачає стратифікацію пацієнтів за моніторингом відповіді на перший етап хіміотерапії. Ця методика має назву імуноцитологічного визначення мінімальної залишкової – резидуальної – пухлини – FC-MRD; саме на цьому дослідженні базується віднесення більшості пацієнтів до тієї чи іншої групи ризику. Так, за результатами визначення на 15-й день лікувального протоколу методом проточної цитометрії <0,1% лейкемічних клітин серед загальної кількості нуклеїнованих клітин кісткового мозку пацієнт може бути віднесений до групи стандартного ризику (SR) і з огляду на це отримуватиме мінімальний об'єм поліхіміотерапії. Натомість пацієнт, у якого має місце наявність  $\geq 10\%$  лейкемічних клітин серед нуклеїнованих клітин кісткового мозку, має бути віднесений до групи високого ризику з найбільш суттєвим об'ємом поліхіміотерапії (рис. 5). Таким чином, впровадження такого моніторингу дозволяє більш індивідуалізовано підходити до терапії кожного окремого пацієнта і поліпшити загальний результат його лікування.

Таблиця. Кількість досліджень FC-MRD у референс-лабораторії Центру ДОГІКМ і стратифікація пацієнтів за групами ризику

Рік	Загалом діагностовано випадків ГЛЛ	Направлено на визначення FC-MRD	Кількість інформативних результатів	Стратифікація за FC-MRD серед усіх хворих на ГЛЛ
2010	199	115	104	52%
2011	220	152	137	62%
Січень – вересень 2012	204	156	143	70%

Починаючи з 2010 р. в референс-лабораторії Центру ДОГІКМ НДСЛ «ОХМАТДИТ» це дослідження виконується для пацієнтів з усіх профільних відділень країни, і кількість хворих, яким стратифікація за групою ризику проведена за результатами цього дослідження, постійно зростає (табл.). Це, у свою чергу, дозволяє впровадити стандартизований протокол лікування ГЛЛ у дітей у більшості профільних відділень України у його найсучаснішій версії.

За результатами останнього аналізу безподійного виживання (EFS) дітей з ГЛЛ (n=763), які лікувалися у центрах Кооперативної групи за протоколами ALL IC-BFM-2002 та ALL IC-BFM-2009, загальний рівень одужання становив 71%. Однак подальше провадження сучасного моніторингу резидуальної пухлини методом проточної цитометрії, визначення інших прогностично несприятливих факторів цитогенетичними (метафазна цитогенетика та FISH) і молекулярно-біологічними (PCR) методами у переважній більшості хворих безумовно дозволить поліпшити результати лікування як кожного окремого пацієнта, так і цієї групи хворих в цілому.

Метою діяльності Центру ДОГІКМ і його референс-лабораторії, а також усіх профільних дитячих гематологічних стаціонарів країни є подальше удосконалення медичної допомоги дітям з ГЛЛ та іншими видами онкогематологічних захворювань, зокрема досягнення рівня одужання пацієнтів з ГЛЛ понад 80%.

### Детские опухоли головного мозга приводят к стойкому неврологическому дефициту

На 41-м конгрессе Детского неврологического общества (CNS) были представлены результаты долгосрочного наблюдения детей, перенесших лечение по поводу опухолей головного мозга.

Детские опухоли головного мозга (ДОГМ) – неоднородная группа заболеваний, которые характеризуются патологическим ростом ткани (опухоль) в пределах черепа. После лейкозов и лимфом ДОГМ являются наиболее частым типом опухолей, диагностируемых в детском возрасте.

В последнее десятилетие благодаря усовершенствованию мультимодальных подходов к лечению выживаемость детей с ДОГМ значительно увеличилась, в связи с этим больше внимания стало уделяться отдаленным эффектам как самого заболевания, так и методов терапии.

Целью исследования, проведенного учеными Детского национального медицинского центра (г. Вашингтон, США), было установить частоту и факторы риска неблагоприятных неврологических исходов у детей с ДОГМ.

Авторы использовали данные CCSS – ретроспективного долгосрочного наблюдения детей, которые выжили после лечения по поводу рака, диагностированного в период 1970–1986 гг.; испытание охватило 26 клинических центров США. В ходе исследования было зарегистрировано 1986 случаев опухолей головного мозга.

Было установлено, что неврологические и нейросенсорные последствия у детей, перенесших лечение по поводу ДОГМ, продолжают прогрессировать на протяжении 30 лет после установления диагноза. Кроме того, у таких детей по сравнению с их здоровыми братьями и сестрами значительно повышен риск появления новых неврологических нарушений, в том числе эпилептических припадков, головной боли, а также нарушений походки, зрения и слуха. Наиболее сильными предикторами отдаленных неблагоприятных неврологических исходов были рецидив опухоли, развитие вторичных злокачественных новообразований, доза и размер поля облучения.

Авторы отмечают, что полученные результаты согласуются с текущими рекомендациями Детской онкологической группы (COG), в соответствии с которыми дети, перенесшие лечение по поводу рака с облучением головы, должны наблюдаться неврологом не реже 1 раза в год и регулярно проходить исследование функций зрения и слуха.

Child Neurology Society (CNS) 41st Annual Meeting. Абстракт 1, представлен 2 ноября 2012 г.

### Смешанная протоковая/дольковая карцинома может представлять уникальный вариант инвазивной протоковой карциномы грудной железы

На ежегодном конгрессе Американского общества клинической патологии (ASCP) ученые из Мичиганского университета (США) представили результаты исследования, согласно которым у пациенток с инвазивной протоковой карциномой (ИПК) дольковая морфология является неблагоприятной гистологической особенностью и,

соответственно, такие опухоли должны быть выделены в отдельный вариант инвазивного рака грудной железы.

В исследовании проведено сравнение биологического фенотипа и клинических особенностей 183 случаев ИПК с дольковым компонентом (ИПК-Д) с таковыми 1499 случаев чистой ИПК и 375 случаев чистых инвазивных дольковых карцином (ИДК).

Дольковый компонент определялся как небольшие клетки, располагающиеся по отдельности, в виде линейных тяжей или свободных агрегатов без формирования трубочек или когезионных «гнезд». Протоковое происхождение опухоли подтверждали с помощью иммуногистохимической оценки экспрессии эпителиального кадгерина (Е-кадгерина), которая определяется в большинстве случаев ИПК-Д и очень редко встречается при ИДК.

У пациенток с ИПК-Д отмечалась более высокая частота метастазов в лимфатических узлах (ЛУ; 51 vs 35% при ИПК), несмотря на наличие признаков, считающихся прогностически благоприятными, включая положительный статус по рецепторам эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) и низкую гистологическую степень (т. е. высокую степень дифференцировки). Так, ER экспрессировали 96% ИПК-Д vs 79% ИПК, PR – 84 vs 57% соответственно. Кроме того, для ИПК-Д была менее характерна избыточная экспрессия рецептора 2 типа человеческого эпидермального фактора роста (HER2/neu) – 12% vs 23% для ИПК.

По стадии опухоли на момент установления диагноза, а также по частоте локального, регионарного и отдаленного рецидива пациентки с ИПК-Д и ИПК статистически не различались.

Среди 4 групп пациенток с ИПК-Д, сформированных в зависимости от содержания протокового компонента в процентном выражении ( $\leq 20$ , 21–50, 51–80 и  $> 80\%$ ), отсутствовали различия по возрасту, размеру опухоли, наличию метастазов в ЛУ, стадии заболевания на момент диагностики, экспрессии ER, 5-летней частоте рецидива и 5-летней выживаемости.

При ИПК-Д болезньюспецифическая выживаемость была хуже, чем при ИПК. В 92% случаев ИПК-Д проявляла иммунореактивность к Е-каттерину как в протоковом, так и в дольковом компонентах, т. е. ИПК-Д иммуногистологически больше похожа на ИДК, чем на ИПК.

В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что ИПК-Д и ИПК имеют различные биологические фенотипы и по-разному ведут себя клинически, в то время как ИПК-Д и ИДК, наоборот, обладают схожими характеристиками независимо от объема долькового компонента в ИПК-Д.

По мнению авторов, ИПК-Д является уникальным вариантом инвазивной протоковой карциномы грудной железы и должна иметь собственные критерии диагностики и унифицированную терминологию.

American Society for Clinical Pathology 2012 Annual Meeting: Постер 143. Представлен 2 ноября 2012 года.

Подготовил Алексей Терещенко

ОНКОДАЙДЖЕСТ