

## ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ

Воронко Н. В., Мигаль Н. В.\*

Белорусский государственный медицинский университет  
1-ая кафедра детских болезней

\*ГУ РНПЦ «Детской онкологии, гематологии и иммунологии»,  
г. Минск

**Ключевые слова:** ОЛЛ, лейкоз, полихимиотерапия, лимфобластный лейкоз, онкология.

**Резюме:** Острый лимфобластный лейкоз занимает ведущее место в структуре онкогематологической заболеваемости в детском возрасте. Прогноз в отношении выздоровления зависит от: возраст, наличие генетических мутаций, риск развития рецидивов и резистентности к проводимой терапии, а так же ряд социально-экономических факторов. Применение педиатрических протоколов для лечения молодых взрослых позволяет достичь лучших результатов лечения.

**Resume:** Acute lymphoblastic leukemia takes the lead in the structure of oncohematological disease incidence at an early age. The prognosis for recovery depends on: age, the existence of genetic mutations, the risk of recurrence and resistance to treatment, as well as a number of socio-economic factors. Use of pediatric protocols for treating young adults allows to achieve better treatment results.

**Актуальность.** На сегодняшний день, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) занимает первое место в структуре онкогематологической патологии у детей. Одним из основных факторов риска ОЛЛ является возраст. Наиболее благоприятная в прогностическом отношении группа – дети в возрасте от 2-х до 9-и лет, а у подростков и молодых взрослых ОЛЛ характеризуется худшим прогнозом. По данным детского канцер суб-регистра Республики Беларусь частота ОЛЛ составляет около 2% среди взрослых. Согласно данным национального института рака (США) к 2004-му году показатель общей выживаемости молодых взрослых с ОЛЛ составил 44,8%, в Республике Беларусь к 2000-му году – лишь 20% [2].

Плохой прогноз в данной возрастной группе обусловлен большим количеством неблагоприятных генетических мутаций – молодые взрослые с транслокациями (t) t(9;22), t(4;11) и t(12;21) имеют очень высокий риск развития рецидива [4]. У пациентов данной возрастной категории часто наблюдается развитие резистентности к ПХТ, а также выше риск возникновения токсичности проводимой полихимиотерапии (ПХТ). Следует обратить внимание на высокую роль социально-экономического фактора – неполное следование условиям протокола, не соблюдение принципов сопроводительной терапии, необоснованные задержки старта или продолжения ПХТ, отказ от лечения.

В Республике Беларусь до 2010 года все молодые взрослые с ОЛЛ получали лечение по другим программам, а с 2010 года все молодые взрослые с ОЛЛ – по

модифицированному педиатрическому протоколу ALL-MB-Минск 2010, утвержденному в ГУ РНПЦ «ДОГиИ» [1].

**Цель.** Целью данного исследования стало изучение токсичности индукционной терапии, как одного из факторов, влияющих на прогноз лечения ОЛЛ.

**Материалы и методы.** В рамках исследования был проведен ретроспективный анализ 61 медицинской карты стационарного пациента в возрасте от 18 до 29 лет, с впервые установленным (de-novo) диагнозом ОЛЛ. Все пациенты получали лечение только на базе ГУ Республиканский научно-практический центр «Детской онкологии гематологии и иммунологии» (ГУ РНПЦ «ДОГиИ»). Рецензирование пациентов проведено 01.12.2016.

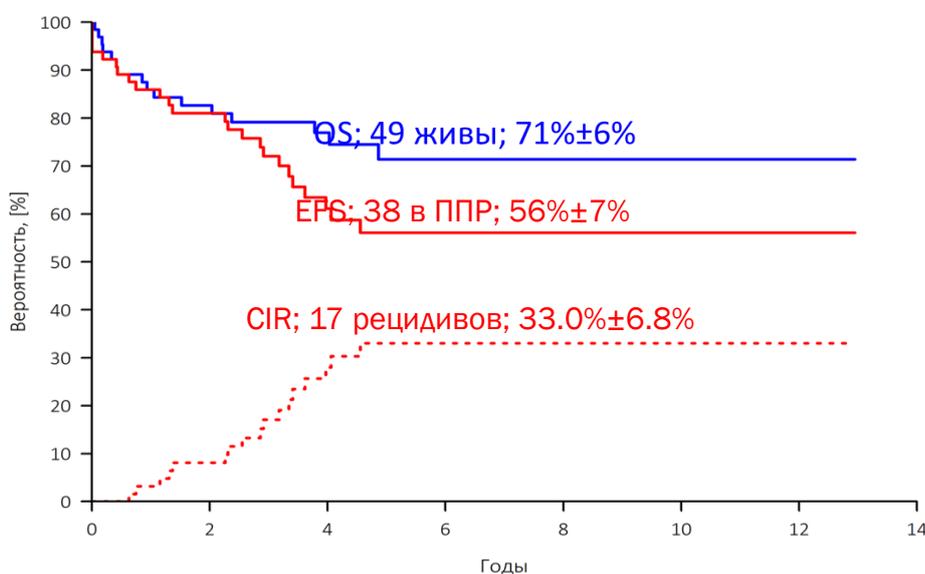
Лечение пациентов проводилось по модифицированному педиатрическому протоколу MB-ALL-Минск 2010. Данный протокол является модификацией протокола MB-ALL-2008. Подробное описание терапевтического плана и критериев протокола представлены в оригинальных протоколах, представленных для широкого прочтения.

Оценка токсичности индукционной терапии проводилась по критериям Всемирной организации здравоохранения и протокола. По каждому оцениваемому показателю выставлялся балл от 0 до 4, где 0 – полная норма, а 4 – крайнее отклонение от нормы [1].

**Результаты и их обсуждение.** Большинство пациентов, включенных в исследование, были в возрасте от 20-ти до 23-х лет. Медиана возраста – 22 года. Среди пациентов преобладали лица мужского пола (41 (67,2%) мужчина и 20 (32,8%) женщин).

В зависимости от фенотипа пациенты распределились следующим образом: с ранними предшественниками В- иммунофенотипа – 45 (73,7%), с Т-иммунофенотипом – 16 (26,3%). Преобладание пациентов с ранним В-ОЛЛ соответствует литературным данным. Молекулярно-генетические перестройки наблюдались у 13 из 61 пациента, из них: t(4;11) – у 5(38,5%) из 13, t(9;22) – у 7(53,8%), t(12;21) – 1(7,7%) молодого взрослого из 13.

Общая (OS) и бессобытийная (EFS) выживаемость в данной возрастной группе составили  $71\pm 6\%$  и  $56\pm 7\%$  соответственно.

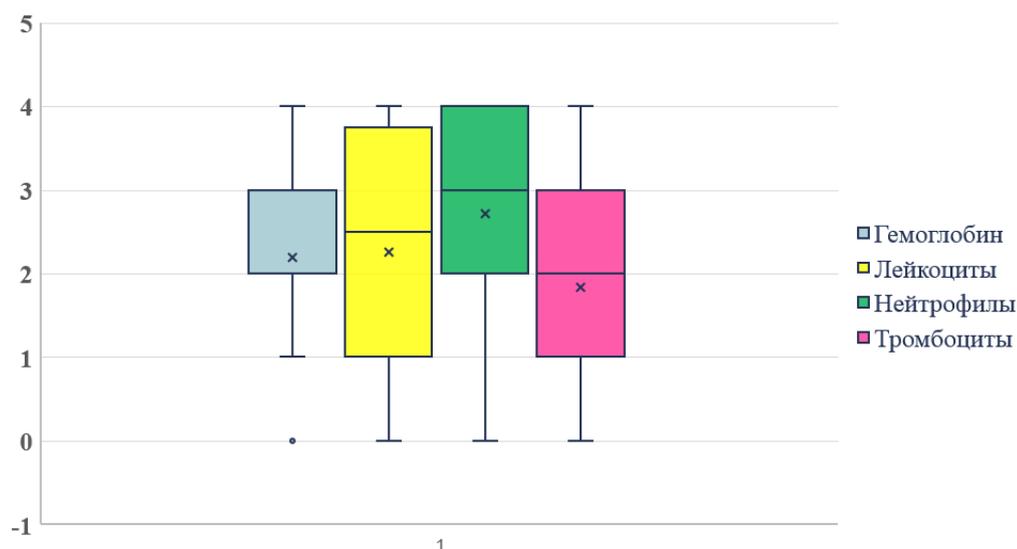


**Рис. 1** – Общая (OS) и бессобытийная (EFS) выживаемость молодых взрослых с ОЛЛ, n=61.

В полной продолженной ремиссии находятся 38 (62,6%) из 61 пациента. Рецидивы развились у 17 (27,7%) пациентов, все пациенты с рецидивами имели ранний В-иммунофенотип. Погибло 6 (8,6%) из 61 молодого взрослого, из них 3 (4,3%) на этапе индукции, 3 (4,3%) – в ремиссии. У 1 (1,5%) пациента не было ответа на проводимую терапию.

Общее состояние у 40 (65,6%) из 61 пациента соответствовало критерию «удовлетворительное», что соответствует 2-м баллам. Тяжесть состояния обуславливалась различными факторами: тошнотой у 40 (65,6%) пациентов, рвотой – у 21 (34,4%), стоматитом – 12 (19,7%), запорами – 13 (21,3%) пациентов.

Оценивая показатели периферической крови, следует отметить наибольшее снижение лейкоцитов (средний уровень -  $1,2 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) и, в частности, нейтрофилов (среднее –  $1,1 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ ). По критериям протокола в диапазон от 25% до 75% квартилей для этих двух показателей вошли оценки от 2 до 4 баллов, что соответствует средней и тяжелой степени токсичности. Среднюю и тяжелую степень – 2-3 балла, так же можно отметить для тромбоцитов и гемоглобина. Среднее значение для которых  $88 \pm 5,1 \text{ г/л}$  и  $81,4 \pm 1,7 \times 10^9/\text{л}$  соответственно.

**Рис.2** - лабораторные показатели периферической крови на индукции по критериям ВОЗ и протокола

По литературным данным основными осложнениями, связанными с введением пэгилированной аспарагиназы являются повышение уровня трансаминаз, гипергликемия, а также тромбозы и острый панкреатит. Факторами риска для развития острого панкреатита индуцированного введением ПЭГ-аспарагиназы являются: более высокий возраст, генетическая предрасположенность, а также нонсенс-мутация в гене СРА2, кодирующего карбоксипептидазу [5].

Согласно результатам исследования, повышение уровня трансфераз до средней степени - 2-3 балла - наблюдалось у 28 (45,9%) из 61 пациента. Так же отмечалась незначительное повышение билирубина и амилазы – 1 балл. У 24 (39,3%) пациентов отмечалась гипоальбуминемия легкой степени (1 балл).

Хотя бы один эпизод острого панкреатита наблюдался у 10 (16,4%) пациентов.

Тромбозы глубоких вен развились у 13 (21,3%) из 61 пациента. Из них у 7 (53,8%) пациентов – тромбоз вен нижней конечности, у 3 (23,1%) – подключичной вены (катетер-ассоциированные), у 2 (15,4%) – синусов головного мозга и у 1 (7,7%) пациента – вены предплечья.

Одним из частых осложнений, связанных с ПХТ является инфекция. Инфекционные эпизоды развились у 47 (77%) пациентов, из них 40 (85,1%) человек имели ранний В-иммунофенотип, что соответствует литературным данным. В структуре заболеваемости преобладали: острые бронхиты, пневмонии, мукозиты II-III степени. Сепсис развился у 9 (19,1%) из 47 пациентов, имеющих инфекционное осложнения. Летальный исход имели 2 (22,2%) септических эпизода.

По критериям протокола «другая токсичность» включает в себя гипергликемию, гипертензию, поражение периферической и центральной нервной системы. Всего отмечено 74 эпизода «другой токсичности». В структуре преобладала гипергликемия – 32 (43,2%) пациента, требующая коррекции инсулином. В равной степени отмечалась гипертензия – 15 (20,3%), токсическая полинейропатия – 13 (14,9%) и ЦНС-токсичность – 16 (21,6%), представленная цефалгией, головокружениями, острым психозом.

#### **Выводы.**

1. Использование модифицированного педиатрического протокола ALL – MB-Минск 2010 при лечении молодых взрослых более эффективно по сравнению со стандартными программами лечения (OS – 71±6%).

2. Общее состояние большинства – 40(65,6%) пациентов можно считать «удовлетворительным».

3. Основными осложнениями на индукции стали инфекции – 47(77%), тромбозы – 13(21,3%), панкреатит – 10 (6,1%).

4. Соблюдение всех принципов поддерживающей терапии приводит к улучшению прогноза в данной группе.

#### **Литература**

1. Клинический протокол лечения ОЛЛ «ALL-MB-Минск 2010» от 23 января 2010 года.
2. Пшонкин А.В., Румянцева Ю.В., Литвинов Д.В., Карелин А.Ф., Бойченко Э.Г., Лагойко С.Н., Быданов О.И., Жарикова Л.И., Алейникова О.В., Тютикова Е.С., Дигоева М.А., Аракаев О.Р., Стренева О.В., Шамардина А.В., Шарапова Г.Р., Мякова Н.В., Пономарева Н.И., Хачатрян Л.А., Кондратчик К.Л., Мансурова Е.Г., Минкина Л.М., Ольшанская Ю.В., Юдина Н.Б., Гербек И.Э., Шапочник А.П., Карачунский А.И. Лечение острого лимфобластного лейкоза у подростков и молодых взрослых: опыт Москва–Берлин. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2016;3(1):35-43.
3. Schrappe M., Stanulla M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. In: Pui C.H., ed. Treatment of acute leukemias. New Jersey: Hum
4. Стренева О.В. Острый лимфобластный лейкоз у подростков: клиническая характеристика, результаты лечения по данным мультицентрового исследования. Автореф. Дис. канд. мед. наук. М., 2003. [Streneva O.V. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents: clinical characteristics, treatment outcomes according to a multicenter study. Thesis abstract of Ph. D. Med. Moscow, 2003. (In Russ.)].
5. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.5812 Journal of Clinical Oncology 34, no. 18 (June 20 2016) 2133-2140.