

УДК 616-006.44

**ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА
У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ
(Обзор литературы)**

А.А. Аманкулова, Э.К. Макимбетов

Рассмотрены современные аспекты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей, являющегося наиболее распространенным видом опухоли у детей и занимающего первое место в структуре детской онкологической заболеваемости. В последние годы достигнуты впечатляющие результаты лечения при лейкемии у детей. В большинстве развитых стран мира выживаемость достигла 90 % и выше. Однако во многих неразвитых и экономически бедных странах результаты лечения острого лимфолейкоза у детей остаются неудовлетворительными и не превышают 30 %.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз; дети; лечение; выживаемость.

**АЗЫРКЫ УЧУРДА БАЛДАРДЫН КАТУУ КАРМАГАН
ЛИМФОЛЕЙКОЗ ООРУСУН ДАРЫЛОО
(Адабияттарга сереп салуу)**

А.А. Аманкулова, Э.К. Макимбетов

Бул макалада балдардын шишик ооруларынын эң кеңири тараган түрү болуп эсептелген жана балдардын онкологиялык ооруларынын түзүмүндө биринчи орунду ээлеген курч кармаган лимфолейкоз оорусун дарылоонун заманбап аспекти каралган. Акыркы жылдары балдардын лейкемия оорусун дарылоодо алгылыктуу натыйжаларга жетүүгө мүмкүн болду. Көпчүлүк өнүккөн өлкөлөрдө жашап кетүү көрсөткүчү 90% жана андан жогору. Бирок көптөгөн өнүкпөгөн жана экономикалык жактан жакыр өлкөлөрдө курч лимфолейкоз менен ооруган балдарды дарылоонун натыйжасы начар болуп, 30%дан ашпайт.

Түйүндүү сөздөр: курч лимфолейкоз; балдар; дарылоо; жана жашап кетүү.

**TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA
IN CHILDREN AT THE PRESENT TIME
(Literature review)**

A. A. Amankulova, E.K. Makimbetov

The paper considers a modern aspects of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. Acute lymphoblastic leukemia is the most common type of tumor in children and first place in the structure of pediatric cancer incidence. In recent years, impressive results have been achieved in treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. In most developed countries, survival has reached 90% or higher. However, in many underdeveloped and economically poor countries, the results of treatment in children remain unsatisfactory and do not exceed 30 %.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia; children; treatment; survival.

Введение. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью у детей [1]. В возникновении этой злокачественной опухоли в детском возрасте могут быть ответственны различные факторы окружающей среды. Имеется множество факторов риска, которые могут влиять на развитие ОЛЛ. Среди них выделяют отягощенную наследственность, профессиональные вредности родителей, повышенный рост и вес при рождении, старший возраст матери и др. [2, 3]. Так, в исследовании методом «случай – контроль» (Rafieemehr H. и др., 2019) был обнаружен статистически значимый повышенный относительный риск (ОР) для ОЛЛ в отношении типа родов (ОР = 0,43, 95% ДИ: 0,20–0,92; $p = 0,02$), ухода за детьми (ОР = 4,58, 95% ДИ: 0,95–22,20; $p = 0,04$), веса при рождении (ОР = 1,44, 95% ДИ: 1,53–2,21; $p = 0,006$), уровня образования отца (ОР = 2,67, 95% ДИ: 1,10–6,45; $p = 0,02$) и работы отца (ОР = 0,2, 95% ДИ: 0,08–0,51; $p = 0,001$). Также наблюдалось увеличение шансов в отношении мужского пола, высокого уровня образования матери, внештатной работы матери и среднего или высокого дохода семьи. Не было выявлено связи со всеми показателями заболеваемости по возрасту, полу, грудному вскармливанию, возрасту матери во время беременности, злокачественным новообразованиям у родственников первой или второй степени или использованию матерью краски для волос во время беременности ($p > 0,05$) [4].

В настоящее время выживаемость детей с ОЛЛ очень высокая, что достигнуто использованием современных протоколов лечения.

Цель обзора – изучить результаты терапии ОЛЛ у детей по данным литературы.

Материал и методы. Проведен систематический обзор литературы в базе данных Pubmed, Medline, Kohrain library и др., где ключевыми словами поиска явились – острый лимфобластный лейкоз, дети, лечение, выживаемость. Поиск охватывал исследования зарубежных авторов за последние 5 лет.

Результаты исследования. Острый лимфобластный лейкоз составляет примерно 20 % от всех детских раковых заболеваний. Различают два иммунофенотипических

варианта – В- и Т-клеточный. Т-клеточный ОЛЛ (Т-аллель) у детей представляет собой заболевание высокого риска. Jaime-Pérez J.C. и др. (2019) ретроспективно проанализировали когорту из 213 детей, получавших лечение в Израиле. Медиана возраста исследуемой когорты составила 5 лет (диапазон 0,5–15 лет). Большинство пациентов имели пре-В-клеточный тип (88,7 %), количество лейкоцитов было $< 50\,000/\text{мкл}$ при постановке диагноза (76,1 %, медиана = 13,5/мкл с диапазоном 0,51–553), с поражением центральной нервной системы (ЦНС) у 8,5 % пациентов. Были обнаружены различные распространенные хромосомные аномалии или аномалии, включая транслокацию $t(12, 21)$, транслокацию MLL, трисомию (4, 10, 17 пар хромосом) и др. Обнадеживающими факторами были ранний ответ на риск-направленное лечение, полученное пациентами (91,1 % с достижением $< 5\%$ -го бластного эффекта в костном мозге), а также конечный результат индукции (96,2 %) [5].

Серьезной проблемой для развивающихся стран при ОЛЛ является высокая смертность, связанная с лечением, особенно на этапе индукции лечения. Указанные причины носят многофакторный характер, включая позднее поступление, бедность и ограниченность медицинских услуг. Эти факторы могут усугублять токсические эффекты предварительной многоагентной химиотерапии в условиях тяжелого нейтропенического сепсиса и лизиса опухоли, поэтому вместо предварительной химиотерапии Jabbar N. и др. (2019) предложили лечение преднизолоном в профазе (на 1 неделю) с целью уравнивания антилейкемического и токсического эффектов лечения. Данные 538 пациентов, получивших индукцию с помощью этого подхода (когорта В), сравнивались по смертности в индукции с предыдущими записями 438 пациентов (когорта А). При наличии сходных клинических характеристик, включая возраст, пол, группу риска и фенотип в обеих когортах, была обнаружена достоверная разница в общей индукционной смертности – 9 % в когорте В, против 14 % в когорте А ($p < 0,05$). Это различие было также значительным при фенотипе высокого

риска и Т-клеточном варианте ОЛЛ, что подтверждает гипотезу о том, что пациенты с более высоким бременем заболевания при предварительной интенсивной химиотерапии могут испытывать и более фатальные токсические эффекты [6].

Хорошо известно, что клетки ОЛЛ могут вторгаться в центральную нервную систему (ЦНС), однако до сих пор основной механизм такой инвазии неясен. Yao H. (2019) обнаружил прямые пути, по которым проходят все клетки при миграции в ЦНС у всех модельных мышей. Автор показал, что все клетки мигрируют по внешней поверхности сосудов, проходящих непосредственно между позвоночным или кальвариальным (черепным) костным мозгом и субарахноидальным пространством. Базальная мембрана этих мостовидных сосудов обогащена ламинином. Ламинин распознается интегрином $\alpha 6$, который экспрессируется всеми клетками. Взаимодействие между интегрином $\alpha 6$ и ламинином опосредовало инвазию всех клеток. Кроме того, экспрессия интегрин $\alpha 6$ зависит от активности Р1ЗК δ . Мышей со всеми ксенотрансплантатами обрабатывали ингибитором Р1ЗК δ , который снижал экспрессию интегрин $\alpha 6$ на всех клетках, что привело к значительному снижению количества бластов в спинномозговой жидкости и симптомов заболевания ЦНС. Эти данные показывают, что ингибитор Р1ЗК δ обладает потенциалом для предотвращения вовлечения ЦНС при ОЛЛ [7].

Результаты терапии ОЛЛ у детей в последние десятилетия существенно улучшились, однако в некоторых клинических исследованиях была выявлена вариабельность между расовыми и этническими группами. Так, Elhasid R. и др. (2019) провели ретроспективное исследование среди 1154 пациентов (855 евреев, 195 мусульман, 52 бедуинов, 26 друзов и 26 человек других национальностей) в возрасте от 1 до 21 года, которые были диагностированы в период с 1989 по 2011 г. и лечились в Израиле на основе протокола БФМ (Берлин – Франкфурт – Мюнстер). Бедуины имели более высокую частоту Т-клеточного ОЛЛ (16 % против 3 % для небедуинов) и более низкую частоту высокой гипердиплоидии (10 % против 25 % для

небедуинов) ($p = 0,01$). Пятилетняя выживаемость (бессобытийная) и общая выживаемость были достоверно хуже для бедуинов ($60,3 \pm 7,2$ % и $63,1 \pm 7,2$ %, соответственно) по сравнению с евреями, мусульманами и друзами ($80,4 \pm 1,4$ %, $77,3 \pm 3,2$ % и $84 \pm 7,3$ %, соответственно). Приверженность к интенсивной химиотерапии была сходной между мусульманами и бедуинами. Эти результаты свидетельствуют о том, что бедуины, этнические арабы с высокой степенью риска, могут рассматриваться как группа неблагоприятного прогноза, которая может нуждаться в более интенсивной химиотерапии и поддерживающем уходе [8].

Demidowicz E. и др. (2019) в Польше провели ретроспективный анализ результатов выживаемости детей с ОЛЛ в зависимости от периода времени. Авторы предположили, что улучшение было достигнуто за счет роста валового внутреннего продукта (ВВП) и индекса развития человеческого потенциала (ИРЧП). Данные от 710 детей, лечившихся с 1958 по 2018 г. в одном педиатрическом центре, были проанализированы с оценкой 5-летней общей и безрецидивной выживаемости, а также риска рецидива. Временные периоды определялись протоколами лечения, применяемыми в семи последовательных терапевтических эрах. За анализируемый 60-летний период общая выживаемость увеличилась с 1,2 до 90,7 %, безрецидивная – с 1,2 до 86,6 %, а риск рецидива снизился с 98,8 до 9,9 % для пациентов, получавших лечение в прошлом десятилетии. Риск смертности у пациентов, получавших химиотерапию и трансплантацию гемопоэтических клеток, в последние годы снизился до 9,9 %, однако статистически значимой разницы в выживаемости между пациентами, получавшими трансплантацию стволовых клеток, и пациентами, не получавшими трансплантацию, не было. Авторы заключили, что терапевтическая эра, связанная с улучшением ВВП и ИРЧП, была статистически значимым предиктором увеличения общей выживаемости при ОЛЛ [9].

Огромный прогресс в терапии детского ОЛЛ был достигнут благодаря комбинированной цитотоксической химиотерапии, приводящей к высоким показателям излечения, ценой

снижения значительной угрожающей жизни токсичности. Биспецифический Т-клеточный ингибитор блинатумомаб, недавно одобренный для лечения рецидивов/рефрактерных заболеваний, обладает уникальным профилем немиелотоксической токсичности. Elitzur S. и др. (2019) сообщили об эффективности блинатумомаба у пациентов после токсичности, связанной с химиотерапией, выздоровлением всех пациентов и успешным переходом к дальнейшей антилейкемической терапии. Блинатумомаб можно рассматривать как препарат для лечения пациентов, которые не переносят цитотоксическую терапию [10].

Минимальная резидуальная болезнь (МРД) и цитогенетика являются прогностическими факторами. В исследование Amjad A. и др. (2019) были включены 150 пациентов с ОЛЛ (1–15 лет). Пре-В-ОЛЛ был диагностирован у 139 (93 %) пациентов, а у 11 (7 %) – пре-Т-тип. Стандартный риск наблюдался у 120 (80 %) пациентов, а 30 (20 %) пациентов находились в группе высокого риска в соответствии с рекомендациями Национального института рака. Режим А применялся у 125 (83,3 %), режим В – у 16 (10,7 %), режим С – у 9 (6 %) пациентов. BCR-ABL был положительным у 2 (1,30 %), TEL-AML – у 68 (45 %), MLL – у 5 (3,30 %) и нормальным – у 54 (36 %) пациентов. МРД на 29-й день был отрицательным у 40 (93 %) и положительным у 3 (7 %) больных. Кариотипирование было проведено у 128 (85 %) пациентов, из которых 68 (53 %) были гиперплоидами, 41 (32 %) – эуплоидами и 19 (15 %) – гипоплоидами. Смерть наблюдалась у 22 (15 %) пациентов. Девятнадцать (86 %) случаев смерти были вызваны грибковым и бактериальным сепсисом, а 14 % (3 случая) были связаны самой болезнью [11].

Заключение. Острый лимфолейкоз является частой патологией детского возраста. Выживаемость в последние годы выросла значительно. Это обусловлено совершенствованием полихимиотерапии, мультидисциплинарным подходом и активной поддерживающей терапией. Результаты лечения зависят от многих факторов, главными из которых являются возраст, количество лейкоцитов при поступлении, иммунофенотип опухоли, наличие

адекватных условий для проведения современной стандартной терапии.

Литература

1. Ahmed A.M., Al-Trabolsi H., Bayoumy M. et al. Improved Outcomes of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Single Center Study in Saudi Arabia // Asian Pac J Cancer Prev. 2019. V. 1;20(11). P. 3391–3398.
2. Frederiksen L.E., Erdmann F., Wesseling C. et al. Parental tobacco smoking and risk of childhood leukemia in Costa Rica: A population-based case-control study // Environ Res. 2020. V. 180. e.108827.
3. He J.R., Ramakrishnan R., Hirst J.E. et al. Maternal Infection in Pregnancy and Childhood Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis // J Pediatr. 2019. Dec 3. pii: S0022-3476(19)31457-X.
4. Rafieemehr H., Calhor F., Esfahani H. et al. Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Case-Control Study // Asian Pac J Cancer Prev. 2019. V. 1; 20 (8). P. 2477–2483.
5. Jaime-Pérez J.C., Santos J.A.H.L., Gómez-Almaguer D. et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia in a single Latin American center: impact of improved treatment scheme and support therapy on survival // Hematol Transfus Cell Ther. 2019. Nov. 27. pii: S2531–1379(19)30164-6.
6. Jabbar N., Mansoor N., Nadeem K. et al. Prednisolone Prophase for a Week Versus Upfront Multiagent Chemotherapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: An Analysis With Reference to Induction Mortality in a Developing Country // J Pediatr Hematol Oncol. 2019. Oct 29. doi: 10.1097/MPH.0000000000001636.
7. Yao H. Central nervous system involvement in acute lymphoblastic leukemia // Rinsho Ketsueki. 2019. V. 60 (9). P. 1212–1220.
8. Elhasid R., Nirel R., Avigad S. et al. Poorer outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in the Bedouin population: A report from the Berlin – Frankfurt – Muenster-based

- Israeli national protocols // *Pediatr Blood Cancer*. 2020. V. 67 (1). e28024.
9. *Demidowicz E., Pogorzala M., Lęcka M. et al.* Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Sixty Years of Progress // *Anticancer Res*. 2019. V. 39 (9). P. 5203–5207.
10. *Elitzur S., Arad-Cohen N., Barzilai-Birenboim S. et al.* Blinatumomab as a bridge to further therapy in cases of overwhelming toxicity in pediatric B-cellprecursor acute lymphoblastic leukemia // *Pediatr Blood Cancer*. 2019. V. 66 (10):e27898.
11. *Amjad A., Wali R.M., Anjum S., Mansoor R.* A Single Institution's Experience with Cytogenetic and MRD Outcomes in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. // *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019. V. 29 (6). P. 549–552.