

На правах рукописи

**Михеев Алексей Владимирович**

**ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПРОГРАММНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ  
ПРОТОКОЛА БФМ - 90М У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ  
ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ**

14.00.09. – педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Владивосток - 2004**

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Владивостокский государственный медицинский университет Федерального Агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор  
Ицкович Александра Иосифовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Гордеец Альвина Васильевна  
кандидат медицинских наук, доцент Калитина Маргарита Викторовна

Ведущая организация: Научно-исследовательский институт детской гематологии Федерального Агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Москва.

Защита состоится «25» 11 2004 года в 10 часов на заседании диссертационного совета К 208.007.03 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Владивостокский государственный медицинский университет Федерального Агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 690950, г. Владивосток, пр. Острькова, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Владивостокский государственный медицинский университет Федерального Агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Автореферат разослан «23» 11 2004 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Садова Н. Г.

2006-4  
11544

2167378

### Общая характеристика работы

#### *Актуальность проблемы.*

В России до конца 80-х годов лечение острого лейкоза было преимущественно не программным, мало интенсивным и в результате фатальным: в течении 6 месяцев от момента установления диагноза умирали 80% больных, а в последующие 2 года все пациенты. [И.В. Кошель 1994 г.].

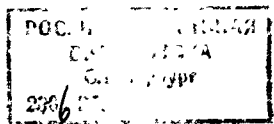
Для улучшения результатов терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей в крупных онкогематологических центрах России с 1992 года используются программы немецко-австрийской группы BFM-90, разработанные ведущими гематологами Германии и Австрии в клиниках Берлина, Франкфурта, Мюнстера [А.Г. Румянцев 1991 г.; А.И. Карачунский 1997 г.; G.H. Reaman 1999 г.].

Эффективность этой программы одна из самых высоких в мире, 5-летняя выживаемость составляет в целом 75%. При оптимальной терапии ОЛЛ примерно у 50% детей нет рецидивов в течение 5 лет и больше [О.В. Алейникова 1997 г.].

Однако побочные эффекты действия химиопрепаратов осложняют проведение лечения в полном объеме в сроки, регламентируемые программой терапии, что значительно снижает их эффективность, негативно влияя на результаты лечения больных. [О.Г. Желудкова 1999 г.; Л.А. Дурнов 2000 г.].

В связи с этим необходимым компонентом улучшения результатов интенсивного лечения острого лимфобластного лейкоза требует комплексного изучения токсичности протокола БФМ-90м, что позволит повысить эффективность лечения острого лейкоза в детском возрасте.

*Цель исследования.* Изучить частоту и степень токсичности программной химиотерапии протокола БФМ – 90м у детей с острым лимфобластным лейкозом и усовершенствовать тактику сопроводительной терапии.



**Задачи исследования:**

1. Установить частоту, особенности клинического течения миелодепрессивных осложнений протокола БФМ – 90м у детей с острым лимфобластным лейкозом.

2. Определить частоту и особенности клинического течения органотоксических осложнений программного лечения острого лимфобластного лейкоза.

3. Оценить эффективность современной схемы лечения острого лимфобластного лейкоза (частота достижения ремиссии, выживаемость), изучить влияние миелодепрессивных осложнений на результаты лечения и усовершенствовать тактику сопроводительной терапии.

**Научная новизна.** Впервые установлена частота и определены основные клинические формы миелодепрессивных осложнений у детей больных острым лимфобластным лейкозом получающих лечение по протоколу БФМ-90м. Выделены основные наиболее часто встречаемые этапы развития осложнений, определена степень их токсичности в соответствии с критериями ВОЗ. Изучено влияние колониестимулирующих факторов на продолжительность миелодепрессивных осложнений и результаты терапии по протоколу БФМ-90м у детей с острым лимфобластным лейкозом со стандартной и средней степенью риска.

Впервые дана комплексная оценка особенностям клинического течения и степени выраженности органотоксических осложнений программного лечения острого лимфобластного лейкоза.

Впервые проведен анализ проспективной бессобытийной выживаемости детей с острым лимфобластным лейкозом в Приморском крае.

**Практическая значимость:** На основании проведенного анализа выделены основные клинические формы миелодепрессивных осложнений. Использование метода электронейромиографии позволили улучшить качество диагностики неврологических осложнений развивающихся при проведении полихимиотерапии, больных острым лимфобластным лейкозом.

У детей со стандартной и средней степенью риска при IV степени нейтропении установлена клиническая эффективность колониестимулирующих факторов, применение которых способствовало уменьшению продолжительности миелодепрессивных осложнений, и сократила перерывы в проведении химиотерапии по протоколу БФМ-90м.

***Основные положения выносимые на защиту.***

1. Миелодепрессивные осложнения занимали первое место в структуре токсических осложнений протокола БФМ-90м у всех детей с острым лимфобластным лейкозом. В структуре миелодепрессивных осложнений преобладает цитостатическая болезнь и фебрильная нейтропения. Применение колониестимулирующих факторов для лечения миелодепрессивных осложнений у детей с IV степенью миелодепрессии укорачивает их продолжительность и сокращает вынужденные перерывы в проведении химиотерапии по протоколу БФМ-90м.

2. Органотоксические осложнения диагностированы у 85% больных с острым лимфобластным лейкозом. На первом месте поражение нервной системы (45,6%), поражения печени и сердца на втором месте (19,7%). Преобладает I и II степень токсичности. Достоверной связи развития указанных осложнений с этапами программного лечения не выявлено.

***Апробация работы.*** Основные положения диссертации доложены на врачебной конференции детских онкогематологов в ДГКБ (г. Владивосток, 2003 г.) на научно-практической конференции «Достижения современной гематологии», посвященной тридцатилетию гематологической службы Хабаровского края (г. Хабаровск, 2002), на 1-ой межрегиональной научно-практической конференции «Итоги и перспективы развития детской онкогематологии в Дальневосточном регионе РФ» (г. Владивосток, 2002).

***Внедрение в практику.*** По материалам диссертационной работы составлено 2 методических рекомендаций: «Современная программа лечения острого лимфобластного лейкоза у детей и ее осложнения», «Оценка эффективности современного лечения острого лимфобластного лейкоза у

детей». Результаты исследования внедрены в Детском краевом онкогематологическом центре г. Владивостока.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ.

**Объем и структура диссертации:** Диссертационное исследование изложено на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 16 рисунками, 19 таблицами. Список литературы содержит 80 отечественных и 114 иностранных источника.

Работа выполнена во Владивостокской городской детской клинической больнице (гл. врач – Г.Г. Дубовик) на базе краевого детского онкогематологического центра (руководитель центра – к.м.н. Л. М. Минкина).

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Анализ результатов лечения и токсичности программы полихимиотерапии проводился по данным собственной клинической работы и историям болезни у 81 ребенка с острым лимфобластным лейкозом, которые были пролечены по протоколу БФМ - 90м с 1992 по 2001 гг.

Таблица 1

Распределение детей с острым лимфобластным лейкозом по возрасту и полу

Пол	Группы детей						Всего	
	0 – 4 лет		5 – 9 лет		10 – 14 лет			
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Мальчики	16	19,8	8	9,9	13	16	37	45,7
Девочки	20	24,7	14	17,2	10	12,3	44	54,3
Всего	36	44,4	22	27,1	23	28,4	81	100

К моменту проведения данного анализа все дети полностью закончили терапию. Распределение по возрасту и полу: мальчики 37 (45, 7%), девочки 44 (54,3%). (табл. 1).

В группе от 0 до 4 лет - девочек - 20, мальчиков -16; в группе от 5 до 9 лет, девочек 14, мальчиков 8; в группе от 10 до 14 лет девочек - 10, мальчиков 13

Протокол БФМ – 90м предусматривает распределение пациентов на три группы риска – группу стандартного риска, группу среднего риска и группу высокого риска в зависимости от массы опухоли, фактора риска инициального лейкоцитоза и поражения ЦНС, ответа на терапию на 8-ой и 33 дни индукции.

Диагноз острого лимфобластного лейкоза ставился, если при проведении морфологического, цитохимического и иммунологического исследования костного мозга определялось содержание лейкемических клеток более 25% с лимфобластными, цитохимическими и иммунологическими характеристиками опухолевого субстрата. Диагноз нейрорлейкоза выставлялся только в случаях наличия неврологической симптоматики, подтвержденной обнаружением бластных клеток в ликворе при цитозе более 5 клеток в 1 куб мм. Полная ремиссия (CR) считалась достигнутой, если в костном мозге оставалось не более 5% бластных клеток при нормальной или незначительно сниженной его клеточности; в периферической крови отсутствовали бласты и имелись признаки регенерации, в спинномозговой жидкости не обнаруживались бластные клетки. Рецидив диагностировали в случае появления 20 % бластных клеток в костном мозге после ранее достигнутой ремиссии. Не отвечающими на терапию считали пациентов, у которых после окончания лечения по протоколу I выявляли более 5% бластных клеток в костном мозге и/или любое количество бластов в ликворе. Ранняя смерть считалась в том случае, если она наступала ранее 33-го дня выполнения протокола I. Смертью во время полной ремиссии считали смерть, наступившую от любой причины.

Основными элементами протокола БФМ-90м являются интенсивная 2-х фазная индукция с использованием 7 препаратов (включая высокие дозы циклофосфана), консолидирующего курса (протокол М) с применением высоких доз метотрексата, интенсивная 2-х фазная консолидация, краниальное облучение и поддерживающая терапия до 2-х лет. Сопроводительный протокол включающий инфузионную, антибактериальную, противовирусную, противогрибковую терапию.

Схема программы БФМ-90м и структура терапевтических элементов представлены в основном тексте диссертации.

**Методы исследования.** Анализ осложнений проводился в соответствии с критериями ВОЗ по общей токсичности (common toxicity criteria, version 2.0 1999 год).

**Морфологические методы исследования**

**Проведение миеелограммы** Пункция костного мозга проводилась из одной анатомической точки заднего верхнего гребня подвздошной кости или из грудины с определением L1-L2 морфологии бластных клеток по FAB – классификации с комплексом цитохимических реакций на пероксидазу, липиды, гликоген.

**Исследование ликвора** Люмбальную пункцию выполняли между остистыми отростками II-III или III-IV поясничных позвонков. Оценивали давление ликвора, содержание белка, наличие плеоцитоза с типичными бластными клетками

**Лабораторные, функциональные и инструментальные методы**

**Клинический анализ крови** проводили на гематологическом анализаторе Cobas Helios с обязательным определением гемоглобина, лейкоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов

**Биохимический анализ крови** выполняли на автоматизированном биохимическом анализаторе Cobas Mira S. с определением билирубина, трансаминаз (АЛТ, АСТ), мочевины, креатинина, остаточного азота, мочевого



кислоты, общего белка и его фракций, лактатдегидрогеназы, микроэлементов (калий натрий).

*Электронейромиография* проводилась на компьютерном электронейромиографе "Нейро-МВП". Для регистрации использовались поверхностные чашечковые хлорсеребряные электроды производства ВНИИМП "Вита".

*Ультразвуковое исследование органов брюшной полости* проводили на ультразвуковом аппарате SIEMNS SL-450.

*Электрокардиография* (ЭКГ). Регистрация ЭКГ проводилась в 12 стандартных отведениях на трехканальном электрокардиографе «CARDIOVIT AT-1» (SHILLER, Швейцария), с использованием гелевых электродов.

*Доплерэхокардиография* (ДЭХОКГ). Эхокардиографическое исследование проводилось в М-режиме и двухмерном режиме с датчиком 3,5 МГц на ультразвуковом аппарате SIEMNS SL-450.

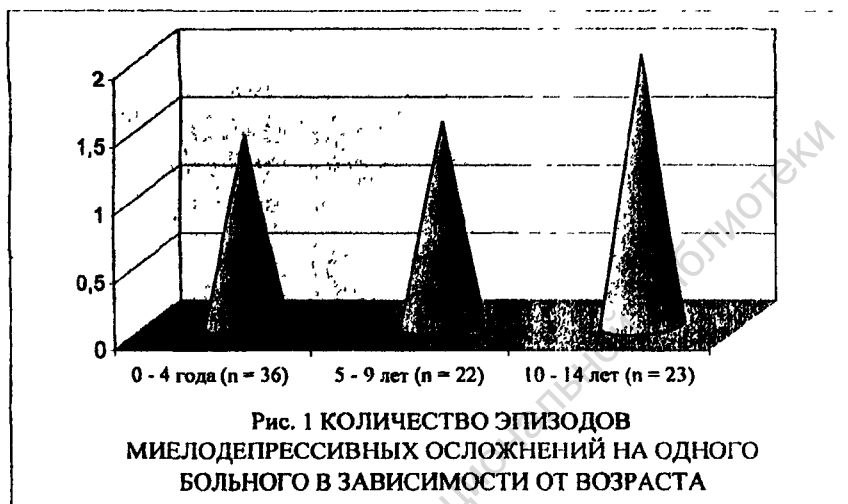
Результаты терапии ОЛЛ оценивались по проценту достижения ремиссии, количеству рецидивов, летальных исходов в полной ремиссии и числу детей, находящихся в полной продолжительной ремиссии, а также по кривым бессобытийной выживаемости (EFS), построенным по методу Каплан-Майер.

Статистический обработку результатов исследования осуществляли методами вариационной статистики с определением средней арифметической, критерия существенности различий, уровня значимости отличий на персональном компьютере в операционной среде Windows 2000 с помощью приложения Excel 7.0.

#### *Результаты исследования и их обсуждение.*

Миелодепрессивные осложнения выявлены у всех больных с ОЛЛ. Отмечено преобладание пациентов в возрастной группе 10 – 14 лет – 2,0 эпизода на одного больного. Частота осложнений в возрастных группах 0 –

4 года и 5 – 9 лет была практически одинаковой (1,4 и 1,5 эпизода на одного больного соответственно) (рис. 1).



Основным и наиболее грозным проявлением депрессии гемопозза является нейтропения. Она наблюдалась у всех детей с миелодепрессивными осложнениями. По степени тяжести преобладала IV степень токсичности (снижение количества нейтрофилов ниже 100 в 1 мкл), зарегистрированная у 70 больных 86,4% (114 эпизодов), III степень нейтропении (количество нейтрофилов  $\geq 100$  -  $< 500$  в 1 мкл крови) отмечалось у 11 больных 13,6% и составило 18 эпизодов.

У 14 детей (17,2%) выявлен 21 эпизод нейтропении без развития инфекционного процесса. Из них у 11 больных отмечалась III степень нейтропении - 18 эпизодов. У 3 детей - IV степень - 3 эпизода. У 67 больных - 82,7% (111 эпизодов), получивших химиотерапевтическое лечение по протоколу БФМ-90м, наблюдалась IV степень нейтропении, которая сопровождалась развитием инфекционного процесса.

Основными клиническими проявлениями миелодепрессии были фебрильная нейтропения и цитостатическая болезнь. Отдельно выделена группа детей с ОЛЛ, у которых на протяжении лечения по протоколу БФМ – 90м встречались как эпизоды фебрильной нейтропении так и цитостатической болезни – сочетанные миелодепрессивные осложнения.

По данным литературы течение инфекции на фоне нейтропении имеет ряд особенностей. В силу снижения иммунной защиты пациента нейтропеническая инфекция без адекватного лечения склонна к быстрому прогрессированию и может привести к гибели в короткие сроки. Кроме того, нейтропения зачастую не дает в полной мере развиться признакам воспаления и протекает без формирования тканевого очага инфекции, что затрудняет диагностику. Часто единственным проявлением инфекционного процесса является повышение температуры тела (лихорадка неясного генеза), которая регистрируется по данным разных авторов в 40-70% случаев [М. Глаузер, 2001 г.; J. Klastersky, 1997 г.].

Фебрильная нейтропения отмечалась у 48 детей, (59,2%) больных ОЛЛ. Количество эпизодов составило 54 (1,1 на одного больного), с преобладанием больных в возрастной группе 0 – 4 года 21 ребенок 22 эпизода, в группе 5 – 9 лет -14 больных 15 эпизодов и 10 - 14 лет - 13 больных 17 эпизодов. Однако при расчете количества эпизодов на одного больного из-за относительной многочисленности группы детей 0 – 4 года частота осложнений была другой. Соотношение возрастных групп 10 - 14 лет 5 – 9 лет 0 – 4 года к количеству эпизодов на одного больного составило 1,3 : 1,0 : 1,0 соответственно. Таким образом, наиболее часто ФН отмечалась в возрастной группе 10-14 лет.

Анализ клинических проявлений ФН показал наличие у всех детей лихорадки, причем у 33 (68,8%) пациентов - 39 эпизодов лихорадка была единственным проявлением ФН, что согласуется с данными литературы. Мукозиты диагностировались у 11 больных (22,9%) больных, пневмонии у 4-х (8,3%) детей с ФН и только в возрастной группе 10 – 14 лет.

ФН встречалась во время проведения третьей части этапа консолидации который включал 6 – тиогуанин, винкристин, рубомицин, аспарагиназу, высокодозированный циклофосфан и дексаметазон – 18 больных (37,5%) – 22 эпизода и на этапе индукции ремиссии который состоял из тех же препаратов, но без 6 – тиогуанина и дексаметазон был заменен на преднизолон - 17 больных (35,4%) – 18 эпизодов.

Продолжительность ФН составила  $7,6 \pm 0,5$  дней. В группе сочетанных осложнений продолжительность ФН была длиннее и составила  $17,0 \pm 1,0$  дней.

Другим миелодепрессивным осложнением лечения ОЛЛ по программе ВФМ-90м явилась цитостатическая болезнь. По данным различных авторов глубокая индуцированная гипоплазия кроветворения даже при полном объеме сопроводительной терапии, которая включает в себя достаточное снабжение антибиотиками, колониестимулирующими факторами и препаратами крови может возникать в 22 - 36% случаев [И.В. Кошель, 1994 г.; Н.С. Prentice, 1997 г.]. У наших пациентов она отмечалась у 43 (53%) больных с ОЛЛ, что значительно выше данных литературы. Количество эпизодов составило 57 (1,3 эпизода на одного больного). Преобладали эпизоды ЦБ в возрастной группе 10 - 14 лет - 18 (41,9%) больных - 27 эпизодов и 0 – 4 года - 16 (37,2%) больных - 18 эпизодов. В возрастной группе 5 – 9 лет цитостатическая болезнь отмечалась у 9 пациентов (20,9%) – 12 эпизодов. Однако при расчете количества эпизодов на одного больного ЦБ наиболее часто отмечалась в возрастных группах 10 - 14 и 5 – 9 лет (1,5 и 1,3 соответственно). Наименьшее количество эпизодов было в группе 0 – 4 года - 1,1.

При анализе клинических проявлений выявлено, что миелотоксический агранулоцитоз, мукозит, анемия, геморрагический синдром, тошнота и рвота наблюдались во всех 57 эпизодах ЦБ.

ЦБ развивалась наиболее часто во время проведения химиотерапии на этапе индукции ремиссии, который включал в себя преднизолон, винкристин,

рубомидин, аспарагиназу, высокодозированный циклофосфан - 16 больных (37,2%) – 25 эпизодов (1,6 на одного больного). Наименьшее количество эпизодов ЦБ отмечалось на III этапе второй части этапа консолидации (1,1 на одного) больного который включал проведение 4-х блоков высокодозированного метотрексата.

У всех детей с нейтропенией (67) было проведено бактериологическое исследование крови. Лихорадка неясного генеза и клинически документированная инфекция отмечалась у 48 больных (71,6%). Микробиологически доказанная инфекция зарегистрирована у 19 пациентов (23,8%). У 5,9% выявлен *Staphylococcus aureus*, у (2,9%) - *Klebsiella*, 4,4% - *E.coli*, 5,9% - *Proteus*, грибы рода *Candida spp* выделены у 5,9%.

Продолжительность ЦБ составила  $11,6 \pm 1,2$  дня, в группе сочетанных осложнений  $17,8 \pm 1,2$  дня.

Полиорганная недостаточность на фоне ЦБ развивалась у 12 детей (14,8%) характеризовалась: легочно-сердечной недостаточностью (9,9%), почечной (6,2%), надпочечниковой недостаточностью (6,2%), геморрагическим синдромом (14,8%). Цитостатическая болезнь явилась причиной гибели 8 детей (9,9%): в возрастных группах 0 – 4 года 3 ребенка, 5 - 9 лет 1 больной и 10 – 14 лет – 4 пациента. Из них 3 ребенка погибло в фазу индукции терапии, 2 - в период проведения II части консолидации, 3 - в период проведения III части консолидации. Причинами смерти явились: ДВС-синдром - множественные геморрагии во всех внутренних органах, очаговые некрозы, энтеропатия-множественные эрозии слизистой тонкой кишки, желудка с внутрикишечным кровотечением; геморрагический отек легких, кровоизлияния в головной мозг, миокардиодистрофия с фрагментацией мышечных волокон, апостематозный 2-х сторонний нефрит, 2-х сторонняя бронхопневмония.

Для оценки влияния миелодепрессивных осложнений на результаты терапии по протоколу БФМ – 90м у детей с ОЛЛ нами проанализированы показатели проспективной бессобытийной выживаемости.

Данные анализа показали, что низкая выживаемость отмечалась в группах больных с цитостатической болезнью и сочетанными миелодепрессивными осложнениями и составила 58% и 60% соответственно. Несколько выше выживаемость в группе детей с ФН – 78%, однако данные статистически недостоверны  $p=0,165$  (рис. 2).

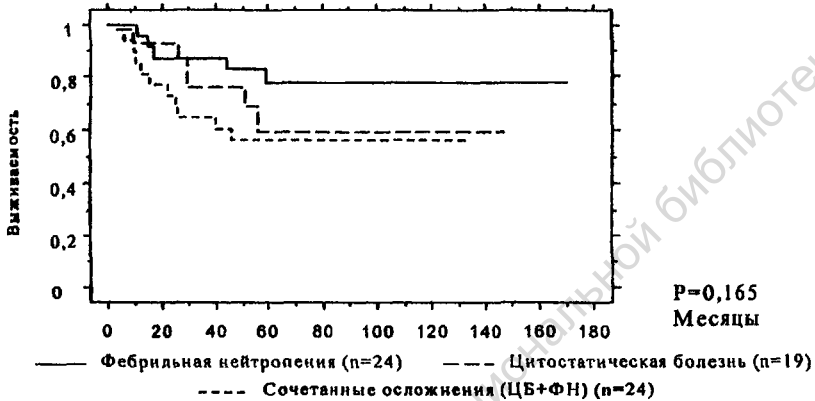


Рис. 2. Проспективная бессобытийная выживаемость у 67 детей с миелодепрессивными осложнениями

С 1998 года в Краевом детском онкогематологическом центре г. Владивостока для лечения инфекционных осложнений нейтропении стали использовать колониестимулирующие факторы. Гранулоцитарный (Г-КСФ – Нейпоген, Граноцит) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (ГМ-КСФ – Лейкомакс) способны ускорять пролиферацию клеток костного мозга, поврежденных цитостатиками, и вызывать более быстрый рост числа лейкоцитов в периферической крови. Учитывая тот факт, что критическим фактором достижения успеха при лечении резистентных (особенно грибковых) инфекций у больных с нейтропенией является восстановление числа гранулоцитов, использование этих препаратов совместно с антибиотиками может оказаться перспективным [Т. А. Астрелина 2002 г.; U. Hess 1998 г.; J. Edwards et al., 1997 г.]. Многочисленные контролируемые исследования, в

том числе охватывающие наибольшее число пациентов (Американское и Европейское), проведенные у больных мелкоклеточным раком легкого, показали достоверное (на 40%) уменьшение числа инфекционных осложнений у пациентов, получавших, по сравнению с контрольной группой. Необходимость в повторных госпитализациях и потребность в антибиотикотерапии в группе КСФ также снизилась почти в 2 раза [А.С. Колбин, 1999 г.; D. Macher, 1993 г.; P.C. Woo et al., 2001 г.].

Согласно условиям протокола БФМ-90м КСФ рекомендован к применению у детей с высокой степенью риска, при проведении интенсивного лечения по блокам. Рекомендуемая доза по протоколу 5 мкг/кг в сутки, внутривенно или подкожно на седьмой день от начала блока химиотерапии. В нашем исследовании у 67 (82,7%) больных (111 эпизодов нейтропении), получивших химиотерапевтическое лечение по протоколу ОЛЛ БФМ-90м, наблюдалась IV степень нейтропении (снижение количества нейтрофилов ниже 100 в 1 мкл). Из них 32 пациента относились к группам стандартного и среднего риска, 35 больных в группу высокого риска. Все эпизоды нейтропении сопровождались инфекционным процессом и проявлялись фебрильной нейтропенией и цитостатической болезнью. Учитывая, что индуцированная депрессия гемопозза возникает при проведении химиотерапии в группах стандартного и среднего риска также часто как и в группе высокого риска, и тем самым значительно увеличивает перерывы в проведении протокола БФМ-90м, мы стали использовать КСФ для лечения нейтропении в этих группах.

Все 32 пациента входившие в стандартный и средний риск были разделены на 2 группы. Основная группа - 15 (18,5%) детей, у которых в лечении осложнений наряду с антибактериальной (аминогликозиды, цефалоспорины III-IV поколения, ингибиторозащищенные пенициллины, карбапенемы) противовирусной (ацикловир), противогрибковой (полиены, триазолы) терапией, согласно протокола БФМ-90м, использовались КСФ.

Группа сравнения дети, получавшие терапию осложнения по протоколу БФМ-90м без использования КСФ. В эту группу включено – 17 (20,9%) детей. Детям основной группы КСФ вводился с 1-го дня лихорадки на фоне нейтропении в дозе 5 мкг/кг.

Эффект терапии оценивался на основании купирования инфекционного процесса и повышения уровня нейтрофилов более 1000 в 1 мкл. Результаты исследования показали, что в основной группе, где в лечении использовался КСФ, продолжительность нейтропении была короче в 1,9 раза, что привело к уменьшению лихорадочного периода в 1,8 раз и позволило уменьшить вынужденные перерывы в проведении химиотерапии по протоколу ОЛЛ БФМ-90м в 3,8 раза. Данные статистически достоверны ( $p < 0,01$ ).

Для оценки влияния КСФ на результаты терапии ОЛЛ по протоколу БФМ – 90м проанализированы показатели бессобытийной выживаемости детей с нейтропенией по методу Каплан-Майера (рис. 3).

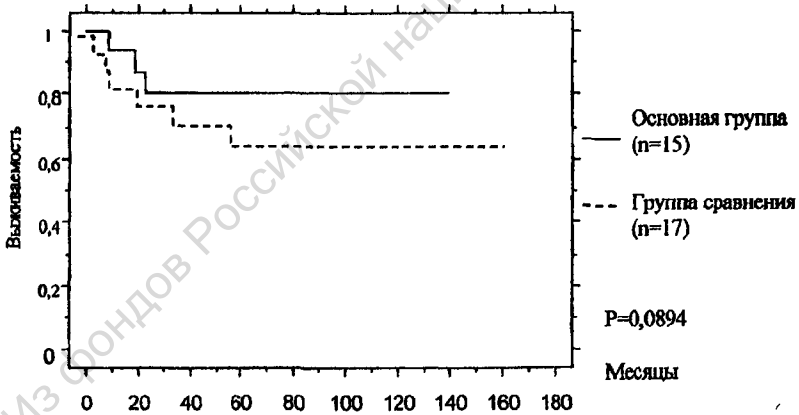


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость у 32 детей с нейтропенией

Оказалось, что в основной группе, где в лечении нейтропении с инфекционными осложнениями использовались колониестимулирующие факторы показатели бессобытийной выживаемости (EFS) у детей с ОЛЛ



статистически достоверно выше, чем в группе сравнения 80% и 65% соответственно ( $p=0,0894$ ).

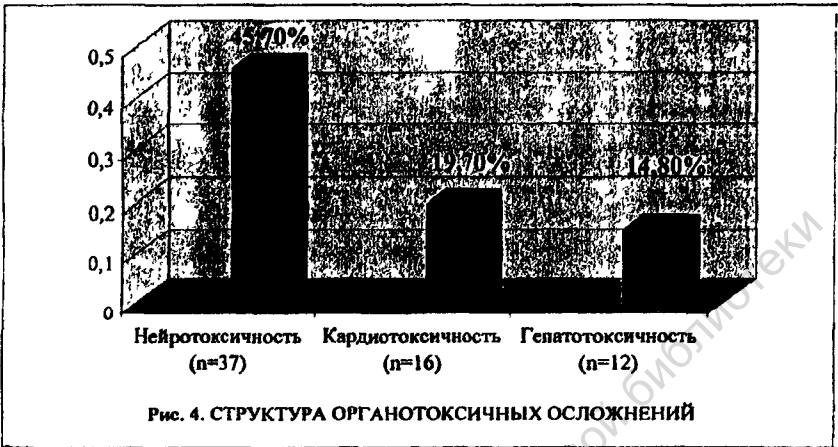
Таким образом, учитывая полученные данные мы пришли к выводу, что применение КСФ для лечения инфекционных осложнений нейтропении у детей с ОЛЛ сокращает продолжительность осложнения, значительно уменьшает перерывы в проведении химиотерапии и повышает показатели бессобытийной выживаемости детей с ОЛЛ.

Согласно данным исследования органотоксические осложнения встречались практически с одинаковой частотой во всех возрастных группах и выявлялись у 65 больных – 80,2%.

Большинство побочных эффектов химиопрепаратов связано с антипролиферативным действием на нормальные, активно делящиеся ткани, такие как костный мозг и эпителиальные клетки слизистых. Миелодепрессия, мукозиты являются обычным проявлением токсичности цитостатических средств. Тошнота и рвота обусловлены прямым действием на желудочно-кишечный тракт и/или стимуляцией хеморецепторов триггерной зоны центральной нервной системы. Одной из важнейших проблем является органосвязанная токсичность цитостатиков, которая может лимитировать интенсивность последующего лечения [А.И Воробьев, 1993 г.; Л.А. Дурнов, 2000 г.].

Наиболее часто органотоксические осложнения наблюдались в возрастных группах 10 - 14 лет 28 - детей (34,6%) и 5 - 9 лет - 26 детей (32,1%). В возрастной группе 0 – 4 года органотоксические осложнения наблюдались у 11 пациентов (13,5%). Кардиотоксические осложнения отмечались только у девочек – 16 (19,7%), выявлено некоторое преобладание нейротоксических осложнений у мальчиков – 10, у девочек – 8 (рис. 4).

В структуре органной токсичности преобладали неврологические осложнения. Они зарегистрированы у 37 детей с ОЛЛ что составило 45,7%.



В структуре неврологических нарушений преобладала токсическая аксональная полинейропатия – 13 детей (16%). В подавляющем большинстве случаев токсическая полинейропатия встречалась у мальчиков - 12,3%, у девочек 3,7% и напротив, токсическая энцефалопатия наиболее часто встречалась у девочек - 9,9%. По степени выраженности неврологических нарушений преобладала нейротоксичность III ст. она зарегистрирована у 18 пациентов (22,2%) из них 10 детей (12,3%) из возрастной группы 10-14 лет. У 6 больных (7,4%) отмечалась IV степень нейротоксичности. Неврологические осложнения I степени токсичности зарегистрированы в 6,2%, II степени - 9,9%.

Функциональное состояние периферической нервной системы оценивалась при помощи электронейромиографии (ЭНМГ). Данные исследования указывали на смешанный тип поражения периферического нервно-мышечного аппарата – моторно-сенсорную аксональную полинейропатию с частичной дистальной демиелинизацией.

У 32 (39,5%) больных токсическое поражение периферической нервной системы приходилось на I часть этапа консолидации, которая включала в себя препараты: винкристин, преднизолон, рубомицин, L – аспарагиназу,

эндолюмбальное введение метотрексата. У остальных 9 (11,1%) больных на третью часть этапа консолидации, при которой использовались цитозар, 6-тиогуанин, циклофосфамид, дексаметазон, винкристин, рубомицин. Продолжительность двигательных нарушений у детей составила  $21,6 \pm 2,1$  дня. Перерывов в проведении химиотерапии по протоколу БФМ-90м в виду развившихся неврологических нарушений не было

Токсическое поражение ЦНС представлено острой токсической энцефалопатией с судорожным синдромом – 8 детей (9,9%). По степени выраженности токсических проявлений со стороны ЦНС больные распределились следующим образом: токсическая энцефалопатия III степени отмечалась у 8 детей (9,9%), IV степени наблюдались у 3-х детей (3,7%) с ОЛЛ. Нейротоксичность I-II степень не наблюдалась.

Токсическое поражение ЦНС приходилось на 2 часть консолидации, которая включала 4 блока высокодозированного метотрексата. Продолжительность острой токсической энцефалопатии с судорожным синдромом составляла  $8,5 \pm 1,5$  дня

Другим наиболее часто встречаемым токсическим осложнением химиотерапии было поражение сердца, которые связывают с применением интрациклинных антибиотиков [P. Anderlini, 1995.; F.A. Bullock, 1995].

В нашем исследовании поражение сердца выявлено у 16 (19,7%) больных и только у девочек. Субклиническая форма токсической кардиомиопатии (токсичность I-II степени) отмечалась у 9 детей (11,1%). Отмечено преобладание данной формы осложнения в возрастной группе 10-14 лет – 6 детей (7,4%). В группе 5 - 9 лет 2 ребенка (2,5%), в группе 0 - 4 года один ребенок. Кардиотоксичность III степени наблюдалась у 7 детей (8,6%). Наиболее часто кардиотоксические осложнения встречались во время проведения третьей части этапа консолидации – 9 больных (11,1%) и у 7 детей (8,6%) возникновение осложнений пришлось на конец I части этапа консолидации.

Поражения печени при гемобластозах занимают особое место, так как печень является органом, метаболизирующим большинство цитостатиков [О.Г. Желудкова, 1999 г.; В.М. Щербаков, 1995 г.; M.D. Watkins, 1990 г.]. Токсическое поражение печени по данным литературы встречается в 16 - 47% случаев. [Е.П. Шувалова, 1995 г.].

Токсический гепатит выявлен у 12 (14,8%) больных. При анализе клинических проявлений было отмечено преобладание бессимптомного течения у 8 детей (9,9%) с токсическим гепатитом I и II степени. Токсический гепатит III степени отмечалась у 4-х больных (4,9%). У 9 больных (11,1%) появление токсического гепатита приходилось на 3 этап 2 части консолидации который включал в себя проведение 4-х блоков высокодозированного метотрексата. У остальных 3,7% больных не выявлено закономерности возникновения токсического поражения печени от этапа терапии.

Таким образом, оценивая влияние органосвязанной токсичности цитостатиков на интенсивность последующего лечения ОЛЛ по протоколу БФМ-90м. нами сделан вывод, что выявленные осложнения не привели к отказу лечения основного заболевания. У 9 детей (11,1%) с токсической кардиопатией I – II степени доза антрациклиновых антибиотиков была редуцирована на 50%, у 7 (8,6%) больных с кардиотоксическими осложнениями III степени пришлось отказаться от дальнейшего введения антрациклинов. При поражении периферической нервной системы с грубым двигательным дефектом у 8,6% детей была редуцирована доза винкристина на 50%, у 3,7% больных с полинейропатией IV степени винкристина в дальнейшем не назначался.

Следующим этапом нашего исследования явилась оценка эффективности программы БФМ - 90м. Анализ проведен на основании течения болезни у 81 детей с ОЛЛ. Все больные, согласно условиям терапии по протоколу, были разделены на группы стандартного, среднего и высокого риска (табл.2).

Таблица 2

Распределение детей с острым лимфобластным лейкозом по группам  
риска

Группа риска	Группы детей						Всего	
	0 - 4 года		5 - 9 лет		10 - 14 лет			
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Стандартный (SRG) риск	4	4,9	4	4,9	1	1,2	9	11,1
Средний (MRG) риск	16	19,7	9	11,1	8	9,9	33	40,7
Высокий (HRG) риск	12	14,8	9	11,1	18	22,2	39	48,1
Всего	32	39,5	22	27,1	27	33,3	81	100

Наименее многочисленной оказалась группа стандартной степени риска – 9 (11,1%), больные со средней степенью риска встречались примерно с одинаковой частотой в возрастных группах 5 - 9 лет – 9 детей (11,1%), 10 - 14 лет – 8 детей (9,9%); в группе от 0 до 4 лет в 2 раза чаще – 16 детей (19,7%). Наиболее многочисленной оказалась группа высокого риска 39 (48,1%). Соотношение групп в зависимости от степени риска: стандартный: средний: высокий составило в процентах 11,1 : 40,7 : 48,1%.

Анализ результатов лечения, проведенный в зависимости от групп риска показал существенные различия. Стандартная группа риска включала больных с благоприятным прогнозом: полная продолжительная ремиссия достигнута в 100% случаев. Средняя группа риска характеризовалась следующими параметрами: полная ремиссия (CR) отмечалась в 93,9% случаев, рецидивы развились у 7 детей (21,2%), полная продолжительная ремиссия (CCR) – 72,7%. Наименее благоприятный прогноз отмечен в группе высокого риска: полная ремиссия достигнута в 84,6% случаев, рецидивы отмечались у 14 детей (35,8%), полная продолжительная ремиссия - 48,7%.

Для оценки результатов лечения ОЛЛ по программе БФМ-90м нами изучена безрецидивная (RFS) и бессобытийная (EFS) выживаемость детей за период с 1992 по 2001 годы по методу Каплан-Майера (рис.5,6).

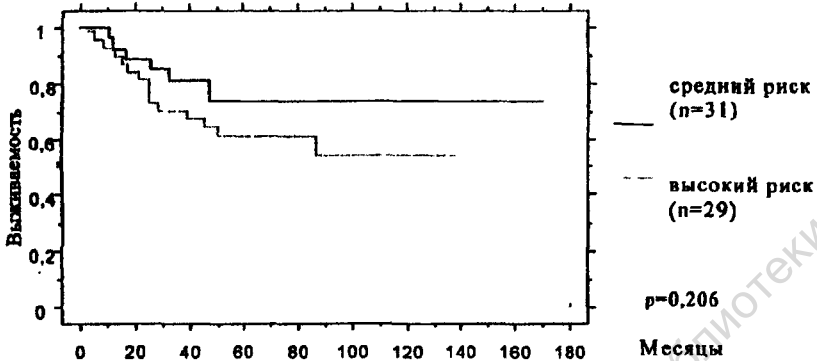


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость детей с ОЛЛ в группах среднего и высокого риска

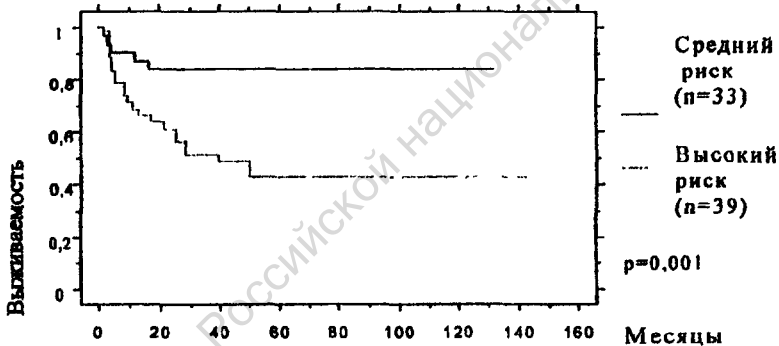


Рис. 6. Бессобытийная выживаемость детей с ОЛЛ в группах среднего и высокого риска

Данные анализа позволяют сделать вывод, что низкая бессобытийная выживаемость отмечается в группе детей высокого риска – 44%, выживаемость в группе среднего риска статистически достоверно ( $p=0,001$ ) выше и составляет 84%. Безрецидивная выживаемость у пациентов средней степени риска также была выше чем в группе высокого риска и составила 73%, в группе высокого риска 55%, однако данные статистически достоверно не различались ( $p=0,206$ ). Показатели общей проспективной бессобытийной выживаемости составила 61% (рис. 7).

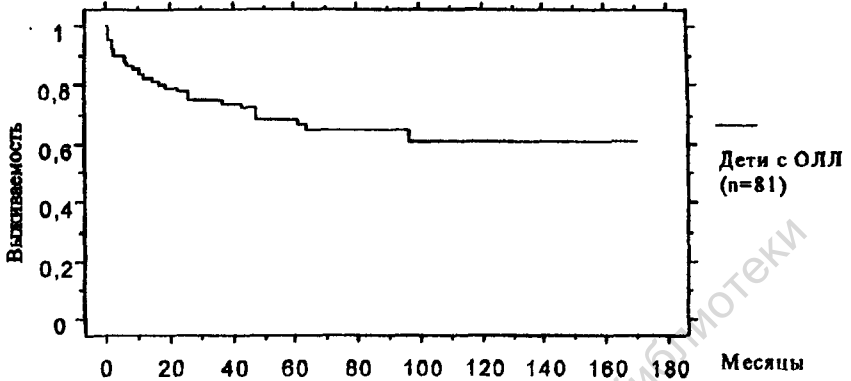


Рис. 7. Проспективная бессобытийная выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом

Таким образом, внедрение адаптированного протокола БФМ – 90м привело к существенному увеличению результатов 5-летней выживаемости детей с ОЛЛ с 20% при не программном лечении до 61%.

### ВЫВОДЫ

1. Миелодепрессивные осложнения у детей с острым лимфобластным лейкозом занимали первое место в структуре токсических осложнений протокола БФМ-90м, IV степень миелодепрессии отмечалась в 82,7% случаев. В структуре миелодепрессивных осложнений преобладали цитостатическая болезнь и фебрильная нейтропения.
2. Наибольшая частота миелодепрессивных осложнений встречалась в возрастной группе от 10 до 14 лет – 2,0 эпизода на одного больного, а наименьшая в группах от 0 до 4 лет – 1,4 эпизода и от 5 до 9 лет 1,5 эпизода на одного больного.
3. Миелодепрессивные осложнения преобладали при проведении 1 протокола (индукция ремиссии), который состоял из преднизолона, винкристина, рубомицина, аспарагиназы, высокодозированного циклофосфана и при проведении 2-го протокола (консолидация

- ремиссии) включавшего наряду с перечисленными препаратами 6 – тиогуанин и вместо преднизолона – дексаметазон.
4. У детей с острым лимфобластным лейкозом стандартной и средней групп риска применение колониестимулирующих факторов для лечения миелодепрессивных осложнений улучшает результаты сопроводительной терапии. Уменьшилась продолжительность нейтропении в 1,9 раза, что в 3,8 раза сократило вынужденные перерывы в проведении химиотерапии по протоколу БФМ-90м.
  5. Органотоксические осложнения диагностированы у 82,2% больных с острым лимфобластным лейкозом. На первом месте поражение нервной системы (45,6%), на втором - поражение сердца (19,7%), и на третьем поражение печени (14,8%). Преобладали I и II степень токсичности. Достоверной связи развития указанных осложнений с этапами программного лечения не выявлено.
  6. Внедрение адаптированного протокола ОЛЛ БФМ – 90м существенно повысило 5-летнюю выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом с 20% при не программном лечении до 61%, что подтверждается показателями проспективной бессобытийной выживаемости. Низкая бессобытийная выживаемость отмечалась в группе детей высокого риска – 44%, выживаемость в группе среднего риска составила 84%.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуем включать в структуру диагноза острого лимфобластного лейкоза конкретные формы миелодепрессивных осложнений фебрильную нейтропению и цитостатическую болезнь.
2. Для подтверждения диагноза и оценки эффективности лечения токсического поражения периферической нервной системы наряду с комплексными общепринятыми исследованиями целесообразно использовать метод электронноймиографии.



3. Рекомендуем использовать колониестимулирующие факторы у детей со стандартной и средней степенью риска в дозе 5 мг/кг в сутки, при IV степени нейтропении с 1-го дня и продолжать лечение до повышения уровня гранулоцитов  $\geq 500 - < 1000$  ( $\text{mm}^3$ ), что существенно уменьшает продолжительность миелодепрессивных осложнений и снижает перерывы в проведении химиотерапии по протоколу ОЛЛ БФМ-90м.

### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Михеев А.В., Калинкина М.И., Минкина Л.М. Клинические проявления нейрорлейкоза у детей // Сб. мат. юбилейной науч.- практ. конф. «25 лет детской городской клинической больницы», г. Владивосток, 1996 г. С. 136-137.
2. Михеев А.В., Калинкина М.И., Ицкович А.И. Неврологические осложнения, у детей с острыми лейкозами возникающие при проведении полихимиотерапии по протоколам ВФМ-90, AML-87, AML-93 // Тез. мат. III Дальневост. конф. «Вопросы диагностики и лечения злокачественных опухолей», г. Владивосток, 2001 г. С.114-117
3. Столина М.Л., Михеев А.В., Ицкович А.И. Поражение сердца на фоне полихимиотерапии при остром лимфобластном лейкозе у детей Приморского края // Тез. докл. Росс. нац. конгр. кардиологов, г. СПб, 2002 г. – С. 393
4. Михеев А.В., Калинкина М.И., Минкина Л.М. Поражение периферической нервной системы у детей с острым лимфобластным лейкозом при проведении лечения по программе БФМ-90 // Сб. мат. II Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых по медицине, г. Тула, 2003 г.- С.97-99.
5. Михеев А.В., Минкина Л.М., Столина М.Л. Клинические проявления фебрильной нейтропении у детей с острым лимфобластным лейкозом при проведении лечения по программе БФМ-90 // Сб. материалов II

Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых по медицине, г. Тула, 2003 г.- С.99-100.

6. Михеев А.В., Минкина Л.М., Ицкович А.И. Гепатотоксичность протокола БФМ-90у детей с ОЛЛ // Сб. материалов I межрег. науч.-практич. конф. «Итоги и перспективы развития детской онкогематологии в Дальневосточном регионе РФ», Владивосток, 2003 г. С.63-68
7. Михеев А.В., Ицкович А.И. Минкина Л.М., Фебрильная нейтропения у детей с острым лимфобластным лейкозом на фоне лечения по протоколу БФМ-90 // Сб. материалов I межрег. науч.-практич. конф. «Итоги и перспективы развития детской онкогематологии в Дальневосточном регионе РФ», Владивосток, 2003 г. С.68-72.
8. Михеев А.В., Ицкович А.И. Минкина Л.М. Нейротоксичность протокола БФМ-90 у детей с ОЛЛ // Сб. материалов I межрег. науч.-практич. конф. «Итоги и перспективы развития детской онкогематологии в Дальневосточном регионе РФ», Владивосток, 2003 г. С.55-58.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения  
 ДВС – диссеминированного внутрисосудистого свертывания синдром  
 КСФ – колоннестимулирующий фактор  
 КТ – компьютерная томография  
 ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз  
 ФН – фебрильная нейтропения  
 ЦБ – цитостатическая болезнь  
 ЦНС – центральная нервная система  
 ЭНМГ – электронейромиография  
 ССР – полная продолжительная ремиссия  
 СР – полная ремиссия  
 EFS – event free survival – бессобытийная выживаемость  
 RFS – relapse free survival – безрецидивная выживаемость

**Михеев Алексей Владимирович**

**ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПРОГРАММНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ  
ПРОТОКОЛА БФМ - 90М У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ  
ЛЕЙКОЗОМ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

Подписано в печать 22.10.2004. Формат 60x84/16. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 1,39. Уч.- изд. л. 1,0. Заказ 86. Тираж 100 экз.

---

**Типография Дальневосточного государственного технического  
рыбохозяйственного университета  
Владивосток, Светланская, 25**

1410

РНБ Русский фонд

2006-4

11544

Из фондов Российской национальной библиотеки

00 107 2004

