

УДК 616-155.392.2-092-036.87-053.2 (476.2)

*С. А. Ходулева¹, И. П. Ромашевская², А. Н. Демиденко², Е. Ф. Мицура²,
О. Н. Жук², Е. В. Борисова², А. А. Ильченко¹*

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

²Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека»

г. Гомель, Республика Беларусь

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦИДИВОВ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью детского возраста, на долю которой приходится более 90 % всех лейкозов и 25 % опухолевых заболеваний в детском возрасте [1, 2]. Характерной особенностью является так называемый младенческий пик – увеличение заболеваемости ОЛЛ до 75 на млн в год в возрасте от 2 до 5 лет. Чаще заболевают мальчики (соотношение 1,6:1 для В-линейного и 4:1 для Т-линейного ОЛЛ). Помимо пола и возраста среди факторов риска развития ОЛЛ у детей выделяют: высокий социально-экономический статус родителей, внутриутробная экспозиция к рентгеновскому облучению (диагностическому), лучевая терапия, синдром Дауна, нейрофиброматоз I типа, синдром Блума, синдром Швахмана – Даймонда, синдром Ниймеген, атаксия-телеангиэктазия, большая масса тела при рождении, естественное вскармливание [2, 3]. Существование множества факторов, находящихся в слабой ассоциации с риском развития острого лейкоза, свидетельствует в пользу модели ОЛЛ как результата сложного взаимодействия полиморфных генетических систем и элементов окружающей среды.

Современные возможности терапии позволили существенно изменить прогноз при ОЛЛ: пятилетняя бессобытийная выживаемость за 40 лет увеличилась с 5 % до 95 %. Ключевыми компонентами такого успеха явились использование 3–4-компонентной индукционной терапии (позволяет добиться полной ремиссии практически в 100 % случаев), профилактика поражений ЦНС, длительная поддерживающая терапия. Лечение ОЛЛ у детей в Республике Беларусь проводится в соответствии с протоколом ALL-MB [4]. Причины неблагоприятных исходов ОЛЛ у детей, прежде всего, связаны с агрессивным течением опухолевого процесса или развитием рефрактерности (первичной, вторичной химиорезистентности опухоли), а также развившимися на фоне лечения осложнениями. Одной из причин, снижающих общую бессобытийную выживаемость является рецидив заболевания, факторы риска которого являются предметом постоянного изучения.

Цель

Оценить клиничко-лабораторные характеристики рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей Гомельской области.

Материал и методы исследования

Проведен анализ заболеваемости ОЛЛ у детей Гомельской области в возрасте от 1 месяца до 18 лет за период с 2003 по 2023 гг. Всего обследовано 182 пациента, находившихся на лечении в онкологическом гематологическом отделении для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Рецидив ОЛЛ диагностирован на основании обнаружения бластных клеток в костном мозге более 25% (костно-мозговой рецидив), бластов в люмбальном пункте или в других органах и тканях (вне костно-мозговой рецидив). Комбинированные рецидивы диагностировались при сочетании двух и более поражений различной локализации (при наличии экстрамедулярного поражения и уровня бластных клеток в костном мозге более 5%). Поздний рецидив устанавливался при возникновении через полгода и более после окончания поддерживающей терапии. Ранний рецидив – рецидив, зарегистрированный ранее, чем через полгода от момента окончания поддерживающей терапии, но позднее 18 месяцев от начала терапии. Очень ранний (сверхранний) рецидив – рецидив, развившийся в срок до 18 месяцев от начала терапии. Многофакторная оценка рецидивов ОЛЛ включала: распределение по половозрастным группам, особенности клинической картины, лабораторных показателей, цитогенетического и молекулярно-генетического исследований, иммунофенотипирования бластных клеток (ИФТ). Анализировались следующие генетические маркеры, характерные для острого лейкоза: гиперплоидия – 50 – 65 хромосом без структурных аномалий; гипоплоидия – менее 46 хромосом; транслокация t(9;22) (q34;q11.2) – ген BCR/ABL1; транслокация t(v;11q23) – реаранжировка гена MLL; транслокация t(12;22) (p13;q22) – ген TEL-AML1; транслокация t(1;19) (q23;p13.3) – ген E2A-PBX1.

Статистическая обработка материала проводилась методом частотных характеристик, а также непараметрическим методом с расчетом медианы (Me), верхнего и нижнего квартиля с помощью программы Statistika 6.

Результаты исследования и их обсуждение

За период с 2003 по 2022 год в Гомельской области было диагностировано 182 случая ОЛЛ у детей, что показывает среднегодовую заболеваемость 9 случаев. Рецидив развился у 16 пациентов (8,79 %). Средний возраст пациентов на момент инициальной диагностики ОЛЛ составил $8,5 \pm 3,2$ лет. Средний возраст детей при возникновении рецидива – $13,6 \pm 4,8$ лет. Чаще всего рецидив наблюдался у мальчиков 75 % (n=12). В соответствии с Международной классификацией ОЛЛ (FAB) L1 вариант диагностировался в 37,5 % (n=6) случаев, L2 – в 62,5 % (n=10). В ходе анализа результатов ИФТ было выявлено, что В-клеточный вариант ОЛЛ диагностирован у 14 пациентов (87,5 %). При этом ВП вариант превалировал – 12 пациентов; ВІ вариант – 2 пациента. Т-клеточный вариант ОЛЛ диагностирован у 2-х пациентов в возрасте старше 10 лет. У 27,3 % (n=3) детей отмечался ранний рецидив, а у 72,7 % (n=8) детей – поздний. Причём у одного ребёнка отмечалось 2 поздних рецидива, оба рецидива – костномозговые. Внекостномозговой рецидив (нейролейкемия) наблюдался только у 1 ребёнка. Комбинированные рецидивы развились у 3-х пациентов: в 2-х случаях – поражение костного мозга в сочетании с нейролейкемией; в одном – поражение костного мозга и яичек.

Клинически в наблюдаемой группе детей с рецидивом ОЛЛ лидировал синдром опухолевой интоксикации, который наблюдался у 93,8 % пациентов. Его проявления были вариабельными: от умеренной слабости и субфебрилитета до выраженных оссалгий. Анемический синдром выявлялся в 62,5 % случаев, гиперпластический – в 43,7 %. Гиперпластический синдром проявлялся увеличением лимфатических узлов, как периферических, так и центральных групп, увеличением печени и селезенки. Геморраги-

ческий синдром по микроциркуляторному типу наблюдался в 31,2 % случаев. Следует отметить, что наиболее частой причиной геморрагического синдрома при ОЛЛ является тромбоцитопения, но в ряде случаев – патология плазменного звена гемостаза. Так в общей группе пациентов с ОЛЛ заболевание дебютировало с ДВС-синдрома в 5 % случаев. Инфекционные осложнения наблюдались у 31,2 % пациентов.

При диагностике рецидива ОЛЛ уровень лейкоцитов колебался от $1,7 \times 10^9/\text{л}$ до $136,8 \times 10^9/\text{л}$ при медиане $31,9 [23,5; 56,8] \times 10^9/\text{л}$. Инициальный лейкоцитоз более $30 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 37,5 % детей. При этом относительное содержание бластов в периферической крови варьировало от 2 % до 92 %. Следует отметить, что в 37,5 % случаев бласты в периферической крови не обнаруживались. Анализ степени бластной инфильтрации костного мозга у обследуемых пациентов с рецидивом ОЛЛ показал, что инициальный бластоз был от 60 % до 91,4 %, в среднем $76,8 [64,9; 88,3] \%$. При цитогенетическом исследовании только у 2 детей с рецидивом ОЛЛ были выявлены числовые и структурные изменения (56XY+5+4+10+15+17+18+21+21+10 метафаз, 46XY-4 метафазы; 45XY, делеция 5). По результатам молекулярно-биологического исследования транслокация t(12;21) TEL/AML обнаружена у 1 ребенка (6,2 %) и у одного пациента - крайне неблагоприятный генетический маркер – ген BCR/ABL1, белок p210. Следует отметить, что из всех обследованных пациентов с впервые выявленным ОЛЛ данный маркер обнаружен всего в 3-х случаях, один из которых вышел в поздний рецидив, второй находится в стадии выздоровления и третий продолжает получать поддерживающую терапию в клинико-гематологической ремиссии.

Всем пациентам с рецидивом ОЛЛ проводилась терапия по протоколу ALL-REZ-BFM-2002. Выход в клинико-гематологическую ремиссию II составил 81,25 %, в трех случаях наблюдалась химиорезистентность. Период наблюдения за пациентами с рецидивами составил от 1 года до 20 лет. Летальность – 62,5% (n=10). Основные причины летальности – химиорезистентность опухоли и инфекционные осложнения.

Выводы

Всего за период с 2003 по 2022 год в Гомельской области было зарегистрировано 182 случая острого лимфобластного лейкоза у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет. В 8,79 % развился рецидив. Средний возраст пациентов с рецидивом ОЛЛ составил $13,6 \pm 4,8$ лет. Превалировали мальчики в соотношении 3:1. Чаще наблюдался поздний костно-мозговой рецидив. Большинство случаев рецидива имели В-клеточный вариант (87,5%). Клинически преобладали синдром опухолевой интоксикации (93,8 %), анемический (63,6 %) и гиперпластический (45,5 %) синдромы. Неблагоприятный молекулярно-генетический маркер (ген BCR/ABL1) выявлен в одном случае. Летальность при рецидивах ОЛЛ у детей составила 62,5%. Учитывая полученные результаты, целесообразно проведение дальнейшего многофакторного анализа рецидивов ОЛЛ у детей с целью выявления возможных факторов риска.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shu, X. O. Epidemiology of childhood leukemia / X. O. Shu // Current Opinion in Hematology. – 1997. – Vol. 4, iss. 4. – P. 227–232.
2. Bhojwani, D. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia / D. Bhojwani, J. J. Yang, CH. Pui // Pediatric Clinics of North America. – 2015. – Vol. 62, iss.1. – P. 47–60.
3. Minimal residual disease detection in Tunisian B-acute lymphoblastic leukemia based on immunoglobulin gene rearrangements / S. Besbes [et al.] // Braz. J. of Med. Biol. Res. – 2017. – Vol. 50, iss.1. – P. 5426-5435.
4. Румянцев, А. Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты / А. Г. Румянцев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2015 – Т. 14, № 1. – С. 5–15.