

Клиническая и социальная эффективность лечения острых лимфобластных лейкозов у детей Омской области за период 1993—2011 гг.

Коцкая Н.Н.^{1,2}, Осмульская Н.С.², Власенко Н.Ю.¹

Clinical and social efficiency of therapy of acute lymphoblastic leukemia among children from 1993 to 2011 in Omsk Region

Kotskaya N.N., Osmulskaya N.S., Vlasenko N.Yu.

¹ Омская государственная медицинская академия, г. Омск

² БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница», г. Омск

© Коцкая Н.Н., Осмульская Н.С., Власенко Н.Ю.

Проведена комплексная оценка результатов протокольного лечения детей с острыми лимфобластными лейкозами в Омской области за период с 1993 по 2011 г. Клиническая эффективность лечения определялась у 173 пациентов, социальная эффективность (качество жизни) — у 32 пациентов. Вероятность выживаемости (метод Каплан—Майера) составила: общая (71,0 ± 3,9)%, бессобытийная (66,2 ± 4,0)%, безрецидивная (75,0 ± 4,1)%. Параметры качества жизни, определяемые путем анкетирования по опроснику PEDQL 4.0 GCS, были снижены у детей 8—12 лет (при оценке родителями) и у детей 13—18 лет (при самооценке).

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, протокол ALL-BFM-90m/95, выживаемость, качество жизни.

The purpose of our research was the estimation of results of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in Omsk region from 1993 to 2011. 173 children with acute lymphoblastic leukemia were included in research for an estimation of clinical efficiency and 32 children for research of quality of a life. The Kaplan—Meier method was used to estimate survival rates: overall survival was (71.0 ± 3.9)%, event free survival (66.2 ± 4.0)% and disease-free survival (75.0 ± 4.1)%. Parameters of quality of a life defined by means of questionnaire PEDQL 4.0 GCS: quality of a life at children of 8—12 years is lowered at estimation by parents and at children of 13—18 years at a self-estimation.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, trial ALL-BFM-90m/95, survival rate, quality of a life.

УДК 616.155.392.2-053.2-058-08-036.8(571.13)1993/2011

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — это гемобластоз с первичной инфильтрацией костного мозга незрелыми лимфоидными клетками [9]. Доля гемобластозов составляет 33% среди всех злокачественных новообразований [15]. Внедрение новых технологий в лечении ОЛЛ у детей в России (с 1991 г. программной химиотерапии и с 1992 г. трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) позволило повысить пятилетнюю бессобытийную выживаемость с 7—20% до (74 ± 4)% [17, 18], что, несомненно, является впечатляющим результатом. Однако ОЛЛ у детей в России остается социально значимым заболеванием (сохраняется высокий уровень заболеваемости, не удается ни-

велировать развитие летальных исходов и рецидивов заболевания, после завершения лечения параметры качества жизни ребенка значимо снижены) [19, 20]. Оценка клинической эффективности терапии ОЛЛ у детей на популяционном уровне (выживаемость) и социальной эффективности (качество жизни детей) в региональных центрах и отделениях гематологии важна как для научных исследований, так и для практического применения [16]. В Омской области с 1993 г. используется мультимодальная полихимиотерапия, однако оценка ее эффективности не проводилась, что определило актуальность данного исследования.

Задачи исследования:

1. Определить эффективность лечения детей с ОЛЛ по протоколу ALL-BFM-90m в Омской области за весь период наблюдения и за два периода (1993—2000 гг. и 2001—2011 гг.).

2. Сравнить эффективность лечения детей с ОЛЛ по протоколу ALL-BFM-90m в Омске с данными крупных российских клиник.

3. Оценить социальную эффективность лечения по протоколу ALL-BFM-90m в Омской области на основании изучения качества жизни детей в ремиссии ОЛЛ.

Материал и методы

В исследование клинической эффективности терапии ОЛЛ по протоколу ALL-BFM-90m в Омской области с 1993 по 2011 г. включено 173 ребенка в возрасте до 15 лет. Медиана возраста составила 5 лет, среднее значение возраста детей 5,9 года, минимальное — 1 мес 14 дней, максимальное — 14 лет 9 мес 26 дней. С 1993 по 2000 г. дети с ОЛЛ получали лечение в отделении гематологии областной детской клинической больницы (ОДКБ) (81 человек) и отделении химиотерапии Областного онкологического диспансера (ООД) (17 человек), с 2001 г. — только в гематологическом отделении ОДКБ (75 пациентов). Результаты терапии оценивались по числу пациентов, достигших полной ремиссии, количеству рецидивов, летальных исходов в фазу индукционной терапии и после достижения ремиссии, по числу детей, находящихся в полной продолжительной ремиссии, а также по кривым выживаемости, построенным по методу Е.Л. Каплана и П. Майера [3, 4, 10].

Социальная эффективность определялась по уровню качества жизни детей 8—18 лет (отдельно для 8—12 и 13—18 лет), закончивших терапию по поводу ОЛЛ

(протокол ALL-BFM-90m/95) и находившихся в ремиссии более 5 лет [1, 2, 22, 27]. Параметры качества жизни детей с ОЛЛ (32 человек) сравнивались с данными, полученными при анкетировании здоровых детей (40 человек). В рамках исследования качества жизни использовался опросник PEDQL4.0 GCS (Pediatrics Quality of Life Inventory, Generic Core Scales) [7, 12, 13].

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием современных принципов математического анализа медико-биологических исследований [5, 14] с использованием программы Statistica 6.0, возможностей Microsoft Excel. Вычислялись среднее значение данных и ошибка среднего, удельный вес показателей. Для оценки различий в долях выборок использован метод вычисления значимости различий долей (метод углового преобразования Фишера). Для оценки статистической значимости различий кривых выживаемости использовался расчет стандартной ошибки, лог-линейный тест и *F*-критерий Кокса. В соответствии с принятой практикой статистических оценок [6] уровень $p \leq 0,05$ был признан приемлемой границей статистической значимости, когда вероятность различия превышала 95%. Результаты на уровне $p \leq 0,01$ рассматривались как статистически значимые, а результаты с уровнем $p \leq 0,001$ и $p \leq 0,0001$ как высоко значимые.

Результаты и обсуждение

На момент выборки (25.06.2011) 117 (67,6%) из 173 пролеченных пациентов находились в полной продолжительной ремиссии, летальный исход был у 43 (24,85%) из 173, рецидив заболевания развился у 32 из 173 (18,49%), потеряны из-под наблюдения были 19 (10,9%) из 173 детей (табл. 1).

Таблица 1

Результаты лечения ОЛЛ у детей Омской области по протоколу ALL-BFM 90m/95 за два временных периода (I период — 1993—2000 гг., II период — 2001 — 2011 гг.) и за весь период наблюдения (1993—2011 гг.)

События, происходящие с пациентами	Число пациентов			<i>p</i> (критерий Фишера) (I—II)
	Весь период (173 человека)	I период (98 человек)	II период (75 человек)	
Смерть в индукции, абс. (%)	9 (5,2)	5 (5,1)	4 (5,3)	0,6032
Первая ремиссия, абс. (%)	154 (89)	83 (84,7)	71 (94,7)	0,048
Смерть в ремиссии, абс. (%)	10 (5,7)	5 (5,1)	5 (6,7)	0,452
Рецидивы, абс. (%)	32 (18,4)	25 (25,5)	7 (9,3)	0,005
Потеряны из-под наблюдения, абс. (%)	19 (10,9)	19 (19,4)	0,0 (0,0)	0,0
Полная продолжительная ремиссия, абс. (%)	117 (67,6)	56 (57,1)	61 (81,3)	0,0006
Пятилетняя общая выживаемость	71,0 ± 3,9	65,3 ± 5,2	79,3 ± 5,6	0,0304*
Пятилетняя бессобытийная выживаемость, %	66,2 ± 4,0	58,2 ± 5,4	76,0 ± 5,8	0,0168*

Пятилетняя безрецидивная выживаемость	75,0 ± 4,1	0,668 ± 5,7	86,2 ± 5,6	0,0023*
---------------------------------------	------------	-------------	------------	---------

* Статистическая значимость различий показателей выживаемости определялась с использованием расчета *F*-критерия Кокса.

Общая выживаемость пациентов, характеризующая число реально оставшихся в живых больных с острым лимфобластным лейкозом [23], пролеченных по протоколу ALL-BFM-90m, составила (71,0 ± 3,9)%.

Бессобытийная выживаемость (БСВ) пациентов [25], которая характеризует всех больных, начавших лечение, и отражает длительность и качество жизни больных, пролеченных по протоколу ALL-BFM-90m, была (66,2 ± 4,0)%.

Безрецидивная выживаемость пациентов [24], которая определяет, какая часть больных, достигших полной ремиссии, имеет возможность прожить указанный срок без возврата заболевания, составила (75,0 ± 4,1)%.

Для оценки эффективности протокольного лечения в Омской области был проведен горизонтальный клинический анализ, т.е. сравнение результатов терапии по протоколу ALL-BFM-90m в клиниках Омска (ОДКБ и ООД), Москвы (два отделения российской детской клинической больницы и отделение детской гематологии морозовской детской клинической больницы) [4]. Проведение сравнения результатов лечения стало возможным, так как в сравниваемых группах соотношение пациентов по полу, возрасту, исходному количеству лейкоцитов в периферической крови, иммунофенотипу бластных клеток было одинаковым. При сравнении результатов лечения в российских клиниках Омска и Москвы определено, что в Омске меньшее количество детей достигли первой кликогематологической ремиссии (89 и 96,6% соответственно) и большее число детей было потеряно из-под наблюдения (10,9 и 2,7 соответственно). Сопоставимыми были данные по следующим критериям: удельному весу летальных исходов, количеству рецидивов заболевания, проценту детей, находившихся на момент выборки в полной продолжительной ремиссии. Показатели бессобытийной выживаемости были аналогичными при лечении в Омске и Москве ((66,2 ± 4,0) и (74 ± 4)% соответственно). Поскольку удельный вес летальных исходов до наступления ремиссии не различался, то меньший процент детей, достигших ремиссии, был обусловлен исключительно потерей детей из-под наблюдения. Данная ситуация характеризует недостаточный онкогематологический контроль за пациентами с ОЛЛ. Однако следует отметить, что потерянными из-под наблюдения были

пациенты, пролеченные только за период с 1993 по 2000 г. (табл. 1), информация же о детях, получивших терапию с 2001 по 2011 г., была собрана полностью, что свидетельствует о становлении адекватного диспансерного наблюдения пациентов с ОЛЛ. За второй период (2001—2011 гг.) по сравнению с первым периодом (1993 — 2000 гг.) в связи уменьшением выпавших из-под наблюдения детей был выше процент детей, достигших первой ремиссии на 33-и сут лечения и находившихся на момент выборки в полной длительной продолжительной ремиссии. Процент летальных исходов до и после достижения ремиссии был одинаковым для двух временных периодов. Уменьшение количества рецидивов заболевания, вероятно, связано с появлением возможности адекватной стратификации пациентов на группы риска и проведением рискадаптированной терапии, позволяющей полностью элиминировать опухолевый клон. Именно внедрение методики иммунофенотипирования бластных клеток костного мозга с 2001 г., позволило определять Т-линейную направленность дифференцировки бластов. Пациенты с Т-ОЛЛ стали относиться к группе среднего риска, а при сохранении бластов на 8-е сут в периферической крови, что чаще встречается именно при Т-ОЛЛ, — к группе высокого риска. Уменьшение таких событий, как рецидив заболевания (полные события), и потеря из-под наблюдения (цензурированные события) привело к значимому увеличению в динамике бессобытийной выживаемости детей с ОЛЛ за периоды 1993—2000 гг. и 2001—2011 гг. ((58,2 ± 5,4) и (76,0 ± 5,8)% соответственно) (рис. 1).

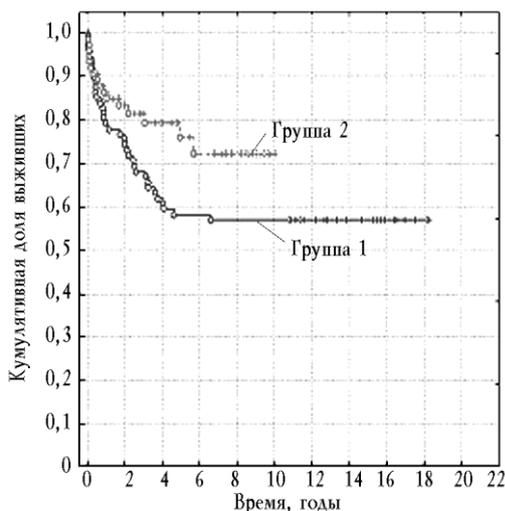


Рис. 1. Показатели бессобытийной выживаемости детей с ОЛЛ, пролеченных в 1993—2000 гг. и 2001—2011 гг. в Омской области по протоколу ALL-BFM 90m/95: группа 1 — пациенты, пролеченные в 1993—2000 гг. (98 человек), БСВ (58,2 ± 5,4)%; группа 2 — пациенты, пролеченные в 2001—2011 гг. (75 человек), БСВ (76,0 ± 5,8)%

С внедрением в онкогематологических отделениях нашей страны современных протоколов лечения все большее число детей с ОЛЛ может быть отнесено к категории выздоровевших. Однако длительный период противоопухолевого лечения даже при благоприятном течении заболевания приводит к серьезной деформации в психической сфере определенной части детей с ОЛЛ, что особенно проявляется в период возврата их в общество после выздоровления.

Качество жизни детей в ремиссии ОЛЛ оказалось сниженным по сравнению с условно здоровыми детьми, при этом для детей с ОЛЛ в возрасте 8—12 и 13—18 лет при анкетировании были получены разные данные (табл. 2).

Таблица 2

Суммарный балл параметров качества жизни при заполнении опросника PEDQL 4.0 GCS детьми 8—12 лет и 13—18 лет основной и контрольной групп и их родителями

Группа респондентов при анкетировании	Показатель суммарной шкалы ($M \pm m$)		p (критерий Стьюдента)
	Основная группа	Контрольная группа	
8—12 лет, самооценка	73,7 ± 2,8	76,67 ± 3,0	0,16
8—12 лет, оценка родителей	68,17 ± 2,7	79,29 ± 3,1	0,01
13—18 лет, самооценка	74,19 ± 3,4	84,74 ± 2,2	0,015
13—18 лет, оценка родителей	77,89 ± 2,6	80,58 ± 3,8	0,06

Примечание. M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего.

Отсутствие различий между параметрами качества жизни детей 8—12 лет с ОЛЛ в ремиссии и условно здоровых детей такого же возраста, вероятно, обусловлено тем, что дети этой возрастной группы получали специфическое лечение в возрасте 3—7 лет и не испытывали выраженной социальной дезадаптации как во время лечения, так и при интеграции в школьную жизнь. Значимых различий не выявлено и при сравнении родительских оценок показателей качества жизни детей с ОЛЛ и здоровых детей 13—18 лет, что демонстрирует оптимистичный подход родителей в оценке состояния здоровья детей в ремиссии ОЛЛ, однако это расходится с данными литературы, свидетельствующими о более низкой оценке качества жизни родителями, чем детьми [12, 13].

При заполнении родительских форм опросника для детей 8—12 лет с ОЛЛ в ремиссии получены более низкие параметры качества жизни детей по сравнению со здоровыми детьми (рис. 2) по шкалам социального ($p = 0,046$) и эмоционального функционирования ($p = 0,02$). Более низко оценивают параметры психосоциального функционирования родители детей 8—12 лет с ОЛЛ, пережив тяжелое и длительное лечение детей, вероятно, не могут избавиться от синдрома гиперопеки, считая, что их дети недостаточно социально адаптированы и эмоциональный фон у них снижен [1].

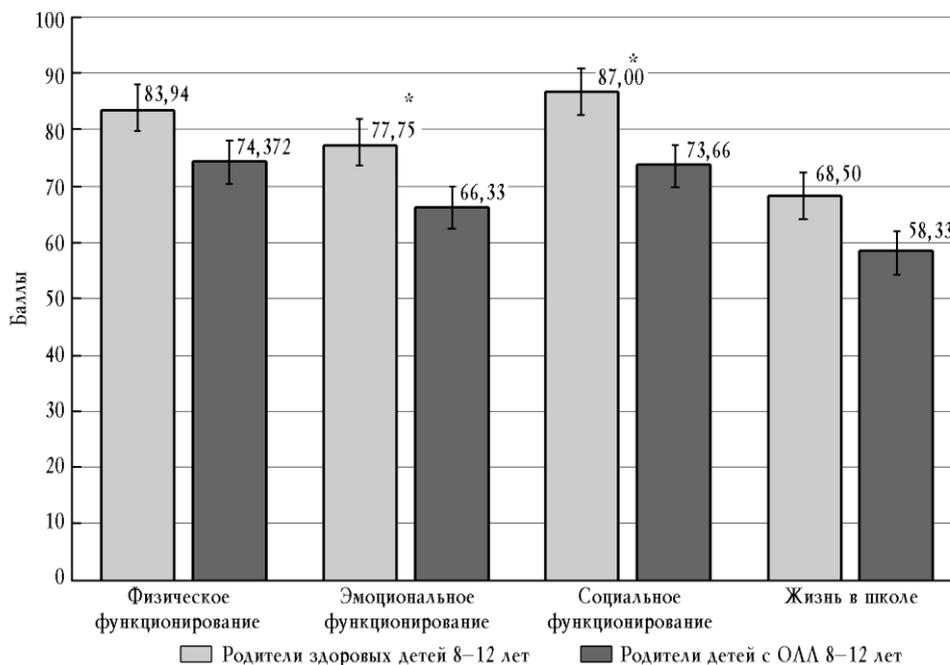


Рис. 2. Параметры качества жизни детей 8—12 лет основной и контрольной групп при заполнении родительских форм опросника PEDQL 4.0 GCS; * — достоверность различий $p \leq 0,05$ (значимый уровень)

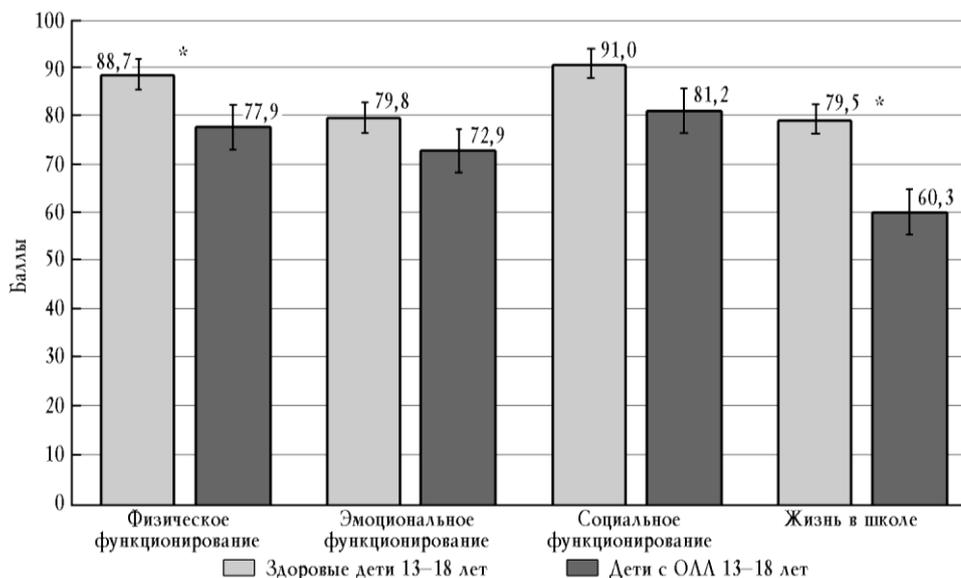


Рис. 3. Параметры качества жизни детей 13—18 лет основной и контрольной групп при заполнении детских форм опросника PEDQL 4.0 GCS; * — достоверность различий $p \leq 0,05$ (значимый уровень)

Параметры качества жизни детей в возрасте с 13 до 18 лет с ОЛЛ в ремиссии значимо ниже по сравнению с условно здоровыми детьми (рис. 3) по шкалам физического функционирования ($p = 0,035$) и жизни в школе ($p = 0,004$). Снижение физического функционирования связано с тем, что у детей вследствие про-

двимои химиотерапии развиваются отсроченные последствия химиотерапии, например, поражение сердечно-сосудистой системы функционального характера [2]. Подростки, прошедшие анкетирование в исследовании, получали специфическую терапию, будучи в школьном возрасте (8—15 лет), а частые

госпитализации, длительные курсы терапии приводили к пропускам занятий, снижению успеваемости и трудностям в освоении материала, что, видимо, сыграло свою роль в снижении такой важной социальной составляющей жизнедеятельности детей, как жизнь в школе.

Заключение

Проведенный анализ клинической и социальной эффективности терапии ОЛЛ у детей в Омской области по протоколу ALL-BFM90m с 1993 по 2011 г. продемонстрировал сопоставимость данных, полученных в Омском регионе, с данными клиник г. Москвы. Показатели эффективности терапии в Омской области значительно улучшились за счет совершенствования онкопедиатрической помощи детям с ОЛЛ (налажен контроль за пациентами, завершивших специфическое лечение, уменьшилось число рецидивов). Качество жизни как критерий эффективности терапии демонстрирует сниженную социальную эффективность у детей 8—12 лет при оценке родителей и у детей 13—18 лет при самооценке, при этом самооценка детей в возрасте 8—12 лет и родителей подростков не отличается от аналогичных показателей условно здоровых детей.

Данные, полученные в настоящем исследовании, могут использоваться для планирования лекарственного и инструментального обеспечения при лечении данной категории пациентов, разработки индивидуальных программ реабилитации для детей и их родителей с целью дальнейшего улучшения онкогематологической помощи в Омской области.

Литература

1. Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Возможности использования критериев качества жизни для оценки состояния здоровья детей // Рос. педиатр. журн. 2007. № 5. С. 54—56.
2. Белоусов Д.Ю. Качество жизни, связанное со здоровьем детей // Качеств. клинич. практика. 2008. № 2. С. 28—38.
3. Божьева М.Г., Попа А.В., Гаврилова И.Е. Острый лимфобластный лейкоз: результаты лечения и перспективы // Детская онкология. 2005. № 4. С. 4—11.
4. Бойченко Э.Г., Петрова Э.М., Ивановская М.Б. и др. Сравнительный анализ режимов химиотерапии острого лимфобластного лейкоза BFM-90, MB-91 и PECO-92 в Москве и Санкт-Петербурге // Онкогематология. 2009. № 4. С. 12—22.
5. Власов В.В. Эпидемиология. М.: Гэотар-медицина, 2006. 450 с.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
7. Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Альбицкий В.Ю. и др. Надежность валидность и чувствительность русских версий опросников PedsQLGCS и PedsQL RM // Вопр. соврем. педиатрии. 2009. Т. 8, № 2. С. 30—31.
8. Дудкин С.А., Карачунский А.И., Варфоломеева С.Р. и др. Острый лимфобластный лейкоз с факторами риска у детей: результаты лечения по данным мультицентрового исследования ALL-BFM-90m и ALL-MB-91 // Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2004. Т. 3, № 3. С. 11—17.
9. Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей // Онкогематология. 2006. № 1—2. С. 50—63.
10. Мигали А.В., Тепаев Р.Ф., Копыльцова Е.А. и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по модифицированному протоколу ALL-BFM-95m // Рос. педиатр. журн. 2003. № 4. С. 33—35.
11. Мякова Н.В. Эффективность терапии и прогностические факторы в мультицентровом исследовании протокола ОЛЛ-БФМ-90м у детей с острым лимфобластным лейкозом: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М.: 2002. 62 с.
12. Никитина Т.П., Моисеенко Е.И., Заева Г.Е. и др. Показатели качества жизни детей с солидными опухолями и гемобластомами в длительной ремиссии заболевания // Вестн. Межнац. центра исследования качества жизни. 2008. № 11—12. С. 87—93.
13. Никитина Т.П., Моисеенко Е.И., Сабирова А.В. и др. Показатели качества жизни у детей 8—18 лет с острым лимфобластным лейкозом в длительной клинико-гематологической ремиссии // Вестн. Межнац. центра исследования качества жизни. 2004. № 3—4. С. 63—69.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиа Сфера, 2006. 312 с.
15. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В., Чернов В.М. Достижения и перспективы развития детской гематологии // Гематология и трансфузиология. 2008. Т. 52, № 5. С. 49—53.
16. Румянцев А.Г., Варфоломеева С.Р., Оситов С.Г. и др. Основные инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии // Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2009. Т. 8, № 1. С. 5—17.
17. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей России // Педиатрия. 2009. № 4. С. 19—27.
18. Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Дышлева З.М., Трахтман П.Е. Эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (анализ 15 летней работы отделения трансплантации костного мозга РДКБ) // Детская больница. 2008. №1 (31). С. 27—34.
19. Сычева Г.М., Афанасьев В.А. Ретроспективное исследование эффективности применения программ ALL-BFM-90M и ALL-BFM-95 у детей с острыми лимфобластными лейкозами // Фундамент. исследования. 2007. № 4. С. 91.
20. Тепаев Р.Ф. Причины неудач в лечении острого лимфобластного лейкоза у детей // Рос. педиатр. журн. 2003. № 4. С. 35—40.
21. Фечина Л.Г. Ответ на терапию как прогностический фактор течения острого лимфобластного лейкоза у детей по результатам многоцентрового проспективного контролируемого исследования ALL-BFM90/ALL-MB91: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 21 с.

22. Barr R.D., Gonzales A., Longchong M. Health status and health — related quality of life in survivors of cancer in childhood in Latin America: a MISPHO feasibility study // Intern. J. of Oncology. 2001. V. 19. P. 413—421.
23. Maricke A., Reiter A., Zimmermann Z. et al. for the German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95 // Blood. 2008. V. 111 (9). P. 4477—4489.
24. Salzer W.L., Devidas M., Carroll W.L. et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984—2001: a report from the children's oncology group // Leukemia. 2010. V. 24 (2). P. 355—370.
25. Savage E., Riordan A.O., Hughes M. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukaemia: A systematic review // Eur. J. of Oncology Nursing. 2009. № 13 (1). P. 36—48.
26. Schrappe M., Reiter A., Zimmermann M. et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995 // Leukemia. 2000. V. 14 (12). P. 2205—22.
27. Vami, J.W. et al. The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: Sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making // J. of Behavioral Medicine. 2002. V. 25. P. 175—193.

Поступила в редакцию 28.10.2011 г.

Утверждена к печати 05.03.2012 г.

Сведения об авторах

Н.Н. Коцкая — аспирант кафедры педиатрии ПДО ОГМА, врач-гематолог гематологического отделения БУЗ ОО ОДКБ (г. Омск).

Н.С. Осмульская — зав. гематологическим отделением БУЗ ОО ОДКБ (г. Омск).

Н.Ю. Власенко — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии ОГМА (г. Омск).

Для корреспонденции

Коцкая Наталья Николаевна, тел.: 8 (381-2) 36-28-05, 8-951-407-4094; e-mail: kotsnat76@mail.ru