

терапии нейробластомы у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2017: 64.

21. Муфтахова Г.М., Качанов Д.Ю., Панкратьева Л.Л., Шаманская Т.В., Нечеснюк А.В., Хамин И.Г., Варфоломеева С.Р. Применение лучевой терапии у детей с нейробластомой IVS стадии. Вопросы практической педиатрии. 2015; 10 (3): 7–13.

22. Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Феоктистова Е.В., Терещенко Г.В., Ликарь Ю.Н., Муфтахова Г.М., Тальпов С.Р., Варфоломеева С.Р. Гетерогенность 4S стадии нейробла-

стомы: мультидисциплинарный взгляд. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017; 4 (1): 83–88. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-83-88.

23. Borge T, Cnattingius S, Lie RT, Tretli S, Engeland A. Cancer risk in children with birth defects and in their families: a population based cohort study of 5,2 million children from Norway and Sweden. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2008; 17 (3): 500–506. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2630. Epub. 2008 Feb 22.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-17-22

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-17-22>

Ю.Г. Федюкова¹, Э.Г. Бойченко¹, А.М. Попов², Т.А. Макарова¹, И.А. Гарбузова¹,
С.А. Боронина¹, Н.А. Филатова¹, Г.Р. Шаранова³, В.Н. Фокин⁴, М.А. Раков⁵,
О.В. Макарова⁶, А.Н. Шапочник⁷, Л.И. Жарикова²,
Ю.В. Румянцева², А.И. Карачунский²

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ ИЗ РАННИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ Т-КЛЕТОК: РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ ОЛЛ–МОСКВА–БЕРЛИН

¹Санкт-Петербургское ГБУЗ детская городская больница № 1, г. Санкт-Петербург; ²Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, г. Москва; ³Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа «Нижневартовская областная детская клиническая больница», г. Нижневартовск; ⁴ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», г. Иваново; ⁵ГБУЗ «Брянская областная детская больница», г. Брянск; ⁶ГБУЗ «Областная детская клиническая больница № 1», г. Екатеринбург; ⁷ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», г. Оренбург, РФ



Несмотря на то, что выживаемость пациентов с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом (Т-ОЛЛ) ниже, чем с В-линейным, прогноз при Т-ОЛЛ за последние годы, по данным разных кооперативных групп, значительно улучшился. Тем не менее, группа пациентов с Т-ОЛЛ неоднородна и внутри нее существуют подгруппы, прогноз в которых остается крайне неблагоприятным. Одним из таких вариантов является ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников (ЕТР-ОЛЛ от англ. early T-precursor), который представляет собой подтип Т-ОЛЛ и характеризуется плохим инициальным ответом на химиотерапию и высокой вероятностью развития рецидива заболевания. Целью настоящего исследования было установить особенности клинического течения ЕТР-ОЛЛ и его исходы у детей, которые получали лечение в соответствии с протоколами ОЛЛ-МБ 2008 и ОЛЛ-МБ 2015 за период с апреля 2011 г. по ноябрь 2017 г. В анализ были включены 19 пациентов в возрасте от 6 мес до 16 лет. Уровень лейкоцитов в дебюте заболевания колебался от $1,1 \cdot 10^9/\text{л}$ до $390 \cdot 10^9/\text{л}$. У 5 пациентов (26%) имела место большая опухолевая масса (лейкоцитоз более $100 \cdot 10^9/\text{л}$, гепатоспленомегалия). Поражение средостения было описано только у одного ребенка (5,2%), поражение ЦНС – у 4 (21%). Достижение I полной клинико-гематологической ремиссии (ПКГР) у детей с ЕТР-ОЛЛ было зафиксировано у 10 (76%) из 13 пациентов. На момент написания работы 11 пациентов (61%) находятся в состоянии ПКГР I, один пациент (5,5%) – в состоянии ПКГР II. Продолжительность наблюдения составила от 4 мес до 7 лет (медиана 2 года 4 месяца). Частота развития рецидива в анализируемой группе больных была 22%. Случаев смерти на этапе индукции и «токсической» летальности зарегистрировано не было. Единственной причиной летальности была прогрессия заболевания, обусловленная резистентностью к проводимой химиотерапии. Таким образом, наше исследование показывает, что пациенты с ЕТР-ОЛЛ имеют неблагоприятный прогноз,

Контактная информация:

Федюкова Юлия Геннадьевна – врач-гематолог
отделения онкологии/гематологии и интенсивной
химиотерапии Детской городской больницы № 1
Адрес: Россия, 198205, Санкт-Петербург,
ул. Авангардная, 14
Тел.: (812) 735-49-81,
E-mail: leukem.dgb1@gmail.com
Статья поступила 7.05.18,
принята к печати 17.07.18.

Contact Information:

Fediukova Yulia Gennadievna – hematologist of
Oncology/Hematology and Intensive Chemotherapy
Department, City Children's Hospital № 1
Address: Russia, 198205, St. Petersburg,
Avangardnaya str., 14
Tel.: (812) 735-49-81,
E-mail: leukem.dgb1@gmail.com
Received on May 7, 2018,
submitted for publication on Jul. 17, 2018.

связанный как с плохим ответом на индукционную терапию, так и с высокой частотой развития рецидива заболевания. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения клинико-лабораторных особенностей пациентов с ЕТР-лейкемией с целью выработки оптимального терапевтического плана.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз из ранних предшественников Т-клеток, ответ на терапию.

Цит.: Ю.Г. Федюкова, Э.Г. Бойченко, А.М. Попов, Т.А. Макарова, И.А. Гарбузова, С.А. Боронина, Н.А. Филатова, Г.Р. Шаропова, В.Н. Фокин, М.А. Раков, О.В. Макарова, А.Н. Шапочник, Л.И. Жарикова, Ю.В. Румянцева, А.И. Карачунский. Острый лимфобластный лейкоз из ранних предшественников Т-клеток: результаты лечения в рамках исследования ОЛЛ–Москва–Берлин. *Педиатрия*. 2018; 97 (4): 17–22.

Y.G. Fediukova¹, E.G. Boichenko¹, A.M. Popov², T.A. Makarova¹, I.A. Garbuzova¹, S.A. Boronina¹, N.A. Filatova¹, G.R. Sharapova³, V.N. Fokin⁴, M.A. Rakov⁵, O.V. Makarova⁶, A.P. Shapochnik⁷, L.I. Garikova², Y.V. Rummyantseva², A.I. Karachunskiy²

ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUCOSIS FROM EARLY T-PRECURSORS: RESULTS OF TREATMENT IN THE ALL–MOSCOW–BERLIN STUDY

¹St. Petersburg City Children's Hospital № 1, St. Petersburg; ²National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow; ³Budgetary institution of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug «Nizhnevartovsk Regional Children's Clinical Hospital», Nizhnevartovsk; ⁴Ivanovo Regional Clinical Hospital, Ivanovo; ⁵Bryansk Regional Children's Hospital, Bryansk; ⁶Regional Children's Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg; ⁷Orenburg Regional Clinical Oncology Center, Orenburg, Russia

Despite the fact that the survival of patients with T-cell acute lymphoblastic leucosis (T-ALL) is lower than with B-cell leucosis, the prognosis for T-ALL in recent years, according to different cooperative groups, significantly improved. Nevertheless, the group of patients with T-ALL is heterogeneous and within it there are subgroups, for which prognosis remains extremely unfavorable. One such pathology is ALL from early T-precursors (ETP-ALL), which is a subtype of T-ALL and is characterized by poor initial response to chemotherapy and a high probability of disease recurrence. The aim of this study was to reveal the features of ETP-ALL clinical course and its outcomes in children who received treatment in accordance with the protocols of ALL-MB 2008 and ALL-MB 2015 in the period from April 2011 to November 2017. The analysis included 19 patients aged from 6 months to 16 years. Leukocytes level in the disease debute ranged from $1,1 \cdot 10^9/l$ to $390 \cdot 10^9/l$. 5 patients (26%) had a large tumor mass (leukocytosis more than $100 \cdot 10^9/l$, hepatosplenomegaly). Mediastinal lesion was described in only one child (5,2%), CNS lesion in 4 (21%). 10 (76%) of 13 patients with ETP-ALL achieved I complete clinical and hematological remission (CCHG). At the time of writing of this article, 11 patients (61%) are in the state of CCHG I, one patient (5,5%) is in the state of CCHG II. The follow-up duration was from 4 months to 7 years (median 2 years 4 months). The recurrence frequency in the analyzed group of patients was 22%. There were no induction deaths and toxic lethality cases. The only cause of death was the disease progression, caused by resistance to ongoing chemotherapy. This study shows that patients with ETP-ALL have an unfavorable prognosis associated with both a poor response to induction therapy and a high rate of disease recurrence. The results obtained require further study of clinical and laboratory peculiarities of patients with ETP-leukemia in order to develop an optimal therapeutic plan.

Keywords: children, acute lymphoblastic leucosis from early T-precursors, response to therapy.

Quote: Y.G. Fediukova, E.G. Boichenko, A.M. Popov, T.A. Makarova, I.A. Garbuzova, S.A. Boronina, N.A. Filatova, G.R. Sharapova, V.N. Fokin, M.A. Rakov, O.V. Makarova, A.P. Shapochnik, L.I. Garikova, Y.V. Rummyantseva, A.I. Karachunskiy. Acute lymphoblastic leucosis from early T-precursors: results of treatment in the ALL–Moscow–Berlin study. *Pediatrics*. 2018; 97 (4): 17–22.

Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) – злокачественное клональное заболевание костного мозга, биологическим субстратом которого являются незрелые Т-клетки [1]. ОЛЛ из ранних Т-линейных предшественников (ЕТР-ОЛЛ от англ. early T-precursor) представляет

собой подтип Т-ОЛЛ и встречается с частотой 5–15% от всех случаев Т-ОЛЛ [2, 3]. Популяция ранних Т-клеток-предшественников – это клетки, мигрирующие из костного мозга в тимус на ранних стадиях развития [4, 5], которые имеют уникальный иммунофенотип, сохраняют неко-

торые признаки, характерные для стволовой клетки, и способность дифференцироваться в клетки Т-линейной, НК-, миелоидной, но не В-линейной направленности [5, 6].

Для пациентов с ЕТР-ОЛЛ характерно то же распределение по полу и возрасту, что и для пациентов с Т-ОЛЛ. Средний возраст дебюта заболевания составляет около 12 лет, большинство случаев диагностируются в возрасте старше 10 лет [6, 7]. Соотношение по полу в группе (мальчики/девочки) составляет 4:1 [6, 7]. ЦНС вовлекается примерно в 12% случаев [6, 7]. Отличительными чертами ЕТР-ОЛЛ считаются относительно низкое количество лейкоцитов на момент постановки диагноза [8–10], а также относительно редкое увеличение размеров средостения.

Диагноз ЕТР-ОЛЛ устанавливается на основании данных проточной цитофлуориметрии.

Большинство пациентов с ЕТР-ОЛЛ имеют нормальный кариотип [4]. Моноклональные перестройки генов Т-клеточного рецептора встречаются с одинаковой частотой у пациентов с ЕТР-ОЛЛ и другими вариантами Т-ОЛЛ (71%) [4].

ЕТР-ОЛЛ имеет низкую частоту характерных для Т-ОЛЛ генетических повреждений, таких как делеции гена *CDKN2A/B* и активирующие мутации гена *NOTCH1*. При ЕТР-ОЛЛ преобладают мутации, типично ассоциированные с патогенезом острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), и мутации в гене *IKZF1*, обнаруживаемые при В-линейном ОЛЛ высокого риска [5, 11–16].

ЕТР-ОЛЛ характеризуется плохим инициальным ответом на химиотерапию и высокой вероятностью развития рецидива заболевания [3, 7], что было показано в исследованиях St. Jude Children's Research Hospital и Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatria (AIEOP). В исследовании E. Coustan-Smith et al. 10-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ) детей с ЕТР-ОЛЛ составила 22 и 19% соответственно [7]. При остальных вариантах Т-ОЛЛ БСВ и ОВ равнялась 69 и 84% соответственно [7]. Подобные результаты описаны и другими исследовательскими группами [6, 8, 9]. Однако встречаются клинические исследования, в которых не показано существенной разницы БСВ и ОВ между ЕТР-ОЛЛ и классическими вариантами Т-ОЛЛ [4, 10]. Так, K. Patric et al. описывают БСВ 76,7% при ЕТР-лейкемии и 84,6% при других подгруппах Т-ОЛЛ, ОВ – 82,4 и 90,9% соответственно [10]. Причины, по которым выживаемость пациентов с ЕТР-ОЛЛ в данных исследовательских группах так различна, не вполне понятны. Различия терапевтических протоколов, применяемых разными группами исследователей, а также характеристики пациентов, вошедших в исследования, безусловно, могут частично объяснить эту разницу [16]. Общим для всех исследовательских групп является высокая вероятность развития рецидива у детей с ЕТР-ОЛЛ [4, 7]. В исследовании K. Patric et al., в которое были включены пациенты из 45

центров Великобритании и Ирландии, получавших лечение по протоколу UKALL 2003, среднее время до развития рецидива при ЕТР-ОЛЛ составило 11 мес (3–32 мес) и 17 мес (7–74 мес) при других вариантах Т-ОЛЛ [10]. Среди рецидивов при ЕТР-ОЛЛ преобладали изолированные костномозговые, в то время как при не ЕТР-ОЛЛ – экстрамедуллярные [10, 17].

Данная ситуация требует оптимизации лечения детей с ЕТР-ОЛЛ. Проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) может значительно улучшить прогноз у пациентов данной группы. Так, исследовательской группой ВФМ сообщалось о преимуществах использования ТГСК у пациентов с ЕТР-ОЛЛ по сравнению с полихимиотерапией (ПХТ) [18]. В исследовании TLLSGL99-2015 у 3 из 4 детей с рецидивом ЕТР-ОЛЛ, получивших ТГСК, достигнута стойкая ремиссия заболевания [6]. Результаты исследования UKALL 2003 показали преимущества более интенсивных химиотерапевтических режимов, применяемых для лечения данной группы пациентов [10]. Потенциально перспективным для лечения ЕТР-ОЛЛ является использование таргетных препаратов: руксолитиниб, блокаторы тирозинкиназ [19, 20], BCL-2 специфические ингибиторы. Иммунотерапия с использованием вакцины против продуктов гена *WT-1* также может быть использована для лечения пациентов с рецидивом ЕТР-ОЛЛ с гиперэкспрессией *WT-1* [20].

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни детей с диагнозом ЕТР-ОЛЛ в возрасте от 6 мес до 16 лет, которые получали лечение в клиниках-участниках кооперативного исследования ОЛЛ–Москва–Берлин за период с апреля 2011 г. по ноябрь 2017 г.: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», ГБУЗ ДГБ № 1 г. С.-Петербург, ГБУЗ «Брянская областная детская клиническая больница», ГБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», ГБУЗ «Оренбургский областной клинический диспансер», ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1» г. Екатеринбург.

Диагноз острого лейкоза устанавливали на основании данных стандартного морфологического и цитохимического исследований, проточной цитометрии, цитогенетического и молекулярно-генетического исследований. Проточную цитометрию образцов костного мозга выполняли на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». Иммунофенотипическими критериями ЕТР-ОЛЛ, согласно E. Coustan-Smith, считали следующие:

- 1) верифицированная принадлежность опухолевых клеток к Т-линии (внутриклеточная экспрессия CD3);
- 2) отсутствие экспрессии CD1a (менее 20% позитивных клеток) и CD8;
- 3) низкая экспрессия CD5 (доля позитивных опухолевых клеток менее 75%);
- 4) экспрессия (более 20%) как минимум одного из

следующих маркеров: CD117, CD34, HLA-DR, CD33, CD13, CD11b, CD65 [7, 8, 11].

Лечение пациентов осуществляли в соответствии с протоколами ОЛЛ-МБ 2008, ОЛЛ-МБ 2015, AML-BFM-2004, ОМЛ-ММ-2006, ALL-REZ-BFM-2002.

Результаты

Клинико-лабораторная характеристика пациентов

В анализ были включены 19 пациентов в возрасте от 6 мес до 16 лет (медиана 9 лет), из них 13 (70%) мальчиков и 6 (30%) девочек. Соотношение по полу составило 2,2:1. Уровень лейкоцитов в дебюте заболевания колебался от $1,1 \cdot 10^9/\text{л}$ до $390 \cdot 10^9/\text{л}$. У 5 пациентов (26%) имела место большая опухолевая масса (лейкоцитоз более $100 \cdot 10^9/\text{л}$, гепатоспленомегалия). Поражение средостения было описано у одного ребенка (5,2%), поражение ЦНС – у 4 (21%).

У большинства пациентов ($n=13$, 74%) был определен ТП иммунологический вариант ОЛЛ. Иммунологический профиль также характеризовался коэкспрессией миелоидных маркеров CD13, CD33 у 36% больных. У 52% определялся маркер CD117.

При цитогенетическом исследовании образцов костного мозга нормальный кариотип был выявлен у 6 больных (31%). У 13 детей (69%) были обнаружены различные изменения кариотипа опухолевых клеток: комплексные хромосомные перестройки ($n=4$, 21%), трисомия хромосомы 8 ($n=1$, 5,2%), $t(7; 10)$, $t(12; 13)$ ($n=1$, 5,2%) в сочетании с $t(1; 1)(p36; q21)$ ($n=1$, 5,2%). У 10 пациентов (53%) молекулярно-генетических перестроек выявлено не было. У одного пациента (5,2%) обнаружена перестройка генов Т-клеточного рецептора. Сведений о результатах молекулярно-биологических исследований у 9 пациентов получено не было.

Анализ клинических исходов

Лечение по протоколам ОЛЛ-МБ 2008 и 2015 проводили 13 пациентам. Распределение по терапевтическим группам выглядело следующим образом: 46% пациентов получали терапию по протоколу ОЛЛ-МБ 2008 и относились к промежуточной группе риска; среди пациентов, получавших терапию по протоколу ОЛЛ-МБ 2015, в группе низкого риска Т-ОЛЛ было 3 ребенка (23%), в группе промежуточного риска Т-ОЛЛ – 4 (31%). Наше исследование имело ряд ограничений, связанных с тем, что изучаемая медицинская документация, представленная различными клиниками, не всегда была полной.

Этап индукционной терапии

Хороший ответ на профазу дексаметазоном на 8-й день терапии индукции (бласты периферической крови менее 1000 в мкл) наблюдался у 7 из 13 пациентов (54%). На 15-й день терапии у 6 из 7 пациентов, достигших хорошего ответа на циторедуктивную профазу, количество бластов в костном мозге составило менее 20%. В группе хорошего ответа на циторедуктивную профазу

на 36-й день терапии индукции 5 пациентов из 7 достигли полной клинико-гематологической ремиссии (ПКГР). У 2 пациентов, не достигших ПКГР по окончании индукционной терапии, была диагностирована трансформация в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ).

В группе плохого ответа на циторедуктивную профазу было 3 пациента (23%). Один пациент с плохим ответом на профазу дексаметазоном на 15-й день терапии индукции был переведен в группу высокого риска. Остальные 2 пациента продолжили терапию в исходной группе риска и на 36-й день достигли ПКГР.

В группе с неизвестным ответом на циторедуктивную профазу ($n=3$, 23%) все пациенты достигли ПКГР по окончании терапии индукции.

Таким образом, оценивая общий ответ на терапию индукции у детей с ЕТР-ОЛЛ, получивших лечение по протоколам ОЛЛ-МБ 2008 и ОЛЛ-МБ 2015, достижение ПКГР было зафиксировано у 10 из 13 пациентов (76%).

Этап постиндукционной терапии

У 9 из 10 пациентов, достигших ПКГР по окончании терапии индукции, в ходе дальнейшей терапии и по ее окончании сохранялась ремиссия заболевания.

У одного ребенка из 10 на этапе консолидации III терапии ОЛЛ-МБ промежуточной группы риска, спустя 3 месяца от времени констатации ПКГР, был диагностирован очень ранний изолированный костномозговой рецидив. Вторая ПКГР была достигнута только после второго блока противорецидивной ПХТ. Пациентке была выполнена аллогенная родственная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), однако в ранние сроки до 100-го дня зафиксирован повторный изолированный костномозговой рецидив. Пациентка погибла от прогрессии заболевания, несмотря на проведенную повторную аллогенную ТГСК со сменой донора.

Один пациент, получавший лечение в рамках протокола ОЛЛ-МБ 2015 группа промежуточного риска, на 15-й день терапии индукции в связи с субтотальным поражением костного мозга бластными клетками был переведен в группу высокого риска. После блока F1 у ребенка была достигнута ПКГР. В настоящее время он продолжает получать ПХТ группы высокого риска, ему планируется проведение аллогенной ТГСК.

У 2 пациентов, не достигших ПКГР по окончании терапии индукции, была зафиксирована трансформация в ОМЛ. В дальнейшем они получали лечение по протоколу для ОМЛ, однако оба пациента ремиссии так и не достигли и погибли от прогрессии заболевания.

Таким образом, в настоящее время в состоянии I ПКГР находятся 10 из 13 пациентов (77%). Длительность наблюдения составляет от 3 до 46 мес. 3 пациентов умерли, причем 2 из них – это пациенты, не достигшие ПКГР по окончании терапии индукции, с последующей трансфор-

мацией в ОМЛ. Заболевание характеризовалось рефрактерным течением к проводимой ПХТ. Пациенты погибли от прогрессии заболевания, так и не достигнув ПКГР.

У 5 детей, вошедших в анализ, на основании иммунофенотипического профиля был диагностирован бифенотипический острый лейкоз. Эти дети получили терапию по протоколам для ОМЛ (AML-BFM, ОМЛ-ММ-2006). Из имеющихся данных известно, что 2 пациента из 5 достигли ПКГР после первого блока терапии индукции. 4 детям из 5 была проведена аллогенная ТГСК. На момент проведения анализа в состоянии ПКГР I находятся 2 пациента, одному из них была выполнена аллогенная ТГСК. Одному пациенту аллогенная ТГСК была выполнена в состоянии ПКГР II. В настоящее время пациент жив, ремиссия заболевания сохраняется. У 2 пациентов, несмотря на проведенную ТГСК, развился рецидив заболевания.

Диагноз ЕТР-ОЛЛ у одного из анализируемых пациентов был установлен при возникновении рецидива. Исходно пациент расценивался как неходжкинская Т-лимфобластная лимфома, получил терапию первой линии по протоколу NHL-BFM 90. После развития рецидива ребенок получал терапию в соответствии с протоколом ALL-REZ-BFM 2002. Течение рецидива заболевания характеризовалось резистентностью к проводимой терапии. Пациент погиб от прогрессии заболевания.

Таким образом, результаты лечения в описываемой группе пациентов выглядят следующим образом: 11 пациентов (61%) находятся в состоянии ПКГР I, один пациент (5,5%) – в состоянии ПКГР II. Продолжительность наблюдения составила от 4 мес до 7 лет (медиана 2 года 4 мес). На момент проведения исследования 15 пациентов живы (83%) и 4 пациента (22%) умерли. 5 (26%) из 19 пациентов с диагнозом ЕТР-ОЛЛ была проведена ТГСК.

Обсуждение

Несмотря на значительные достижения в лечении пациентов с Т-клеточным ОЛЛ, в настоящее время остается группа больных, прогноз которых остается крайне неблагоприятным. Показано, что пациенты с ЕТР-ОЛЛ значительно хуже лечатся с помощью традиционной химиотерапии, чем больные с другими подвариантами Т-ОЛЛ. Эта ситуация требует оптимизации протоколов лечения, выбора терапевтической тактики, позволяющей улучшить показатели выживаемости при ЕТР-ОЛЛ.

В данной работе нам удалось проанализировать клинические характеристики и исходы у 19 больных с ЕТР-ОЛЛ. В группе исследуемых больных преобладали мальчики в возрасте старше 10 лет. Однако следует отметить, что среди пациентов было 2 ребенка в возрасте 6 и 7 месяцев на момент постановки диагноза. Нами не найдено публикаций о клинических исследо-

ваниях, в которых описывались бы пациенты с данным вариантом лейкоза в возрасте до 1 года. Так же, как и по литературным данным, в нашей группе у большинства пациентов с ЕТР-ОЛЛ (74%) в дебюте заболевания было относительно низкое количество лейкоцитов и только у одного ребенка (5,2%) было увеличение размеров средостения. Частота вовлечения ЦНС была несколько выше – 21%, по сравнению с 12% [4], описываемой в литературе. По данным литературы, фенотип ЕТР-ОЛЛ может быть выявлен не только при самом раннем варианте Т-ОЛЛ – Т-I варианте (классификация EGIL), но и при более зрелом варианте Т-II [5]. У большинства пациентов (74%) анализируемой группы был определен Т-II иммунологический вариант ОЛЛ. Иммунофенотипический профиль характеризовался экспрессией следующих миелоидных маркеров: одновременная экспрессия CD13, CD33 у 36% больных, у 52% выявлялась экспрессия CD117. К сожалению, оценить цитогенетические и молекулярно-генетические особенности у анализируемых нами больных с ЕТР-ОЛЛ не представлялось возможным из-за отсутствия в ряде случаев данных по проведенным исследованиям, а также в связи с ограниченными возможностями лабораторий.

Ответ на индукционную терапию в исследуемой группе больных был значительно хуже, чем у пациентов с другими вариантами Т-ОЛЛ. По литературным данным, 10-летняя кумулятивная вероятность рецидивов при Т-ОЛЛ составляет 10%, тогда как при ЕТР-ОЛЛ она значительно выше и равняется 72% [4]. Частота развития рецидива в нашей группе больных также была высокой (22%).

Особая биология ранних Т-предшественников, сохраняющих некоторые признаки, характерные для столовой клетки, и способность к дифференцировке в клетки миелоидной направленности [2, 8], по всей видимости, лежат в основе резистентности к проводимой терапии, а также трансформации заболевания в ОМЛ. Так, у 2 пациентов (10%) в исследуемой группе на этапе терапии индукции была зафиксирована трансформация в ОМЛ. У одного из пациентов при исследовании клеток костного мозга методом полимеразной цепной реакции обнаружен транскрипт КМТ2А-AFDN. Пациенты были резистентны к проводимой ПХТ и умерли от прогрессии заболевания.

Следует отметить, что в данной группе пациентов не было зарегистрировано смерти на этапе индукции и случаев «токсической» летальности. Единственной причиной летальности была прогрессия заболевания, обусловленная резистентностью к проводимой химиотерапии.


Проведение ТГСК, по литературным данным, позволяет значительно улучшить результаты лечения больных ЕТР-лейкемией. Однако в нашем исследовании ТГСК проведена лишь 5 пациентам (23%) и была ассоциирована с высо-

кой частотой развития рецидива заболевания в посттрансплантационном периоде (у 3 пациентов из 5).

Заключение

Таким образом, наше исследование показывает, что пациенты с ЕТР-ОЛЛ имеют неблагоприятный прогноз, связанный с плохим ответом на индукционную терапию и высокой частотой развития рецидива заболевания. Данная группа больных характеризуется особым иммунофенотипическим и молекулярно-биологическим профилем опухолевых клеток. По всей видимости, эта биологическая особенность лежит в основе резистентности к проводимой химиотерапии,

даже с применением современных протоколов лечения и ТГСК. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения клинико-лабораторных особенностей пациентов с ЕТР-ОЛЛ. Тем не менее, уже сейчас понятно, что данная группа больных требует индивидуального подхода как в отношении системной химиотерапии, так и планирования на перспективу тактики лечения с привлечением альтернативных способов терапии (ТГСК, таргетная терапия).

Финансирование и конфликт интересов: финансирование исследования не проводилось, авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Fediukova Y.G.  0000-0002-4108-6600

Литература

1. Borowitz M, Chan J. T lymphoblastic leukaemia/lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4 ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008: 176–178.
2. Jain N, Lamb A, O'Brein SM. Early T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia (ETP-ALL) is a High-Risk Subtype in Adults. *Blood*. 2015; 126 (23): 4.
3. Wood B, Winter S, Dunsmore K, Raetz E. Patients with Early T-Cell Precursor (ETP) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) have high levels of minimal residual disease (MRD) at the end of induction-A Children's Oncology Group (COG) Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)*. 2009; 114: 9.
4. Allan A, Sireci A, Colovai A, Pinkney K, Sulis M, Bhagat G, Alobeid B. Early T-cell precursor leukemia/lymphoma in adults and children. *Leuk. Res*. 2013; 37 (9): 1027–1034.
5. Bell JJ, Bhandoola A. The earliest thymic progenitors for cells possess myeloid lineage potential. *Nature*. 2008; 452 (7188): 764–767.
6. Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, Coustan-Smith E, Kikuchi A, Kobayashi M. Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Br. J. Haematology*. 2012; 156: 358–365.
7. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, Behm FG, Raimondi SC, Pei D. Early T-cell precursor leukemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 147–156.
8. Chopra A, Bakhshi S, Pramanik SK, Pandey RM, Singh S, Gajendra S. Immunophenotypic analysis of T-acute lymphoblastic leukemia. A Cd5-based ETP-ALL perspective of non-ETP T-ALL. *Eur. J. Haematol*. 2014; 92: 211–218.
9. Ma M, Wang X, Tang J, Xue H, Chen J, Pan C. Early T-cell precursor leukemia: a subtype of high risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front. Med*. 2012; 6 (4): 416–420.
10. Patrick K, Wade R, Goulden N, Mitchell C, Moorman AV, Rowntree C. Outcome for children and young people with early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol, UKALL 2003. *Br. J. Haematol*. 2014; 166: 421–424.
11. Eppert K, Takenaka K, Lechman ER, Waldron L, Nilsson B, van Galen P. Stem cell gene expression programs influence clinical outcome in human leukemia. *Nat. Med*. 2011; 17 (9): 1086–1093.
12. Mullighan CG, Su X, Zhang J, Radtke I, Philips LA, Miller CB. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2009; 360 (5): 470–480.
13. Novershtern N, Subramanian A, Lawton LN, Mark RH, Haining WN, McConkey ME. Densely interconnected transcriptional circuits control cell states in human hematopoiesis. *Cell*. 2011; 144 (2): 296–309.
14. Notta F, Doulatov S, Laurenti E, Poeppl A, Jurisica I, Dick JE. Isolation of single human hematopoietic stem cells capable of long-term multilineage engraftment. *Science*. 2011; 333 (6039): 218–221.
15. Zhang J, Ding L, Holmfeldd L, Wu G, Heatley SL, Payne-Turner D. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 2012; 481 (7380): 157–163.
16. <http://www.intechopen/books/leukemias-updates-and-new-insights> (дата обращения: 01.03.18)..
17. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2006; 354: 166–178.
18. Schrauder A, Reiter A, Gadner H, Niethammer D, Klingebiel T, Kremens B. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. *J. Clin. Oncol*. 2006; 24: 5742–5749.
19. Neumann M, Heesch S, Gokbuget N, Schwartz S, Schlee C, Benlasfer O. Clinical and molecular characterization of early T-cell precursor leukemia: a high-risk subgroup in adult T-ALL with a high frequency of FLT3 mutations. *Blood Cancer J*. 2012; 2: 55.
20. Van Driesche A, Berneman ZN, Van Tendeloo VF. Active specific immunotherapy targeting the Wilms' tumor protein 1 (WT-1) for patients with hematological malignancies and solid tumors: lessons from early clinical trials. *Oncologist*. 2012; 17: 250–259.