

О.В. Паина¹, Е.В. Семенова², П.В. Кожокар^{1,2}, А.С. Боровкова^{1,2}, А.С. Фролова^{1,2},
А.Г. Хабирова^{1,2}, К.А. Екушов^{1,2}, Т.Л. Гиндина^{1,2}, А.Л. Алянский^{1,2}, И.М. Бархатов^{1,2},
Л.С. Зубаровская^{1,2}, Б.В. Афанасьев^{1,2}

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МЛАДЕНЧЕСКОМ ЛЕЙКОЗЕ ВЫСОКОЙ ГРУППЫ РИСКА

¹Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой,
²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ



Острый лейкоз (ОЛ) у детей до года – редкое заболевание, включающее острый лимфобластный (ОЛЛ) и острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), имеет агрессивное клиническое течение и, вследствие этого, низкую общую выживаемость (ОВ) при применении современных протоколов химиотерапевтического лечения. Применение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в группе больных с младенческим ОЛ до сих пор остается открытым вопросом, обусловленным противоречием между оценкой эффективности проводимой терапии и риском посттрансплантационных осложнений (ранних и отдаленных). Цель исследования – оценить особенности проведения и факторы, влияющие на эффективность алло-ТГСК у детей до года с ОЛ высокой группы риска. Материалы и методы исследования: в исследуемую группу включен 21 младенец, медиана возраста составила 6,5 мес (от 0 до 12 мес) с ОЛ: 13 пациентов с ОЛЛ (63%), 7 больных с ОМЛ (32%), один младенец (5%) с ОЛ со смешанным фенотипом. Перестройка гена *MLL* наблюдалась у 16 пациентов (76%), *t* (4;11) (q21; q23) или *MLL-AF4* – 8 больных (38,1%), *t* (9;11) (p22; q23) или *MLL-AF9* – 2 (9,5%), *t* (11;19) (q23; p13) или *MLL-ENL* – 1 (4,8%), другие 11q23 перестройки отмечены у 5 (23,8%) детей, нормальный кариотип имели 5 (23,8%) больных. Результаты: 10-летняя ОВ после алло-ТГСК составила 48%. Сравнение показателей, которые могли бы повлиять на ОВ, выявило некоторые тенденции, однако практически все из них не достигли статической достоверности. Единственным фактором, повлиявшим на ОВ, является статус на момент алло-ТГСК. Пациенты, получившие алло-ТГСК в первой клинико-гематологической ремиссии с наличием или отсутствием минимальной остаточной болезни, имеют значительно выше ОВ по сравнению с детьми, алло-ТГСК которым выполнена во второй ремиссии или ремиссии, полученной после «bridge» терапии при первичной химиорезистентности или резистентном течении рецидива: 77,8% против 25% ($p=0,02$). Заключение: основываясь на полученных результатах, возможно рекомендовать применение алло-ТГСК в первой ремиссии у пациентов, страдающих младенческим ОЛ.

Ключевые слова: младенческий острый лейкоз, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, общая выживаемость.

Цит.: О.В. Паина, Е.В. Семенова, П.В. Кожокар, А.С. Боровкова, А.С. Фролова, А.Г. Хабирова, К.А. Екушов, Т.Л. Гиндина, А.Л. Алянский, И.М. Бархатов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев. Результаты применения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при младенческом лейкозе высокой группы риска. *Педиатрия*. 2018; 97 (4): 23–29.

Контактная информация:

Паина Олеся Владимировна – к.м.н., врач-гематолог, зав. отделением трансплантации костного мозга для детей № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой
Адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
Тел.: (921) 747-04-32, E-mail: paina@mail.ru
Статья поступила 18.12.17,
принята к печати 6.06.18.

Contact Information:

Paina Olesia Vladimirovna – Ph.D., hematologist, head of Bone Marrow Transplantation for Children Department № 1, R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation
Address: Russia, 197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6–8
Tel.: (921) 747-04-32, E-mail: paina@mail.ru
Received on Dec. 18, 2017,
submitted for publication on Jun. 6, 2018.

RESULTS OF ALLOGENEIC TRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS IN HIGH-RISK INFANTILE LEUCOSIS

¹R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Acute leucosis (AL) in children under one year of age is a rare disease including acute lymphoblastic (ALL) and acute myeloblastic leucosis (AML), has an aggressive clinical course and, consequently, low overall survival (OS) with the use of modern chemotherapy protocols. The use of allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) in the group of patients with infantile AL remains an open question due to the contradiction between the evaluation of therapy efficacy and the risk of posttransplantation complications (early and late). Objective of the research – to evaluate peculiarities of the procedure and the factors affecting the efficacy of allo-HSCT in children under one year of age of a high risk group. Materials and methods: the study group included 21 infants, the median age was 6,5 months (from 0–12 months) with AL: ALL in 13 patients (63%), AML in 7 patients (32%), one infant (5%) with mixed phenotype AL. MLL gene rearrangement was observed in 16 patients (76%), t (4; 11) (q21; q23) or MLL-AF4 in 8 patients (38,1%), t (9; 11) (p22; q23) or MLL-AF9 – 2 (9,5%), t (11; 19) (q23; p13) or MLL-ENL – 1 (4,8%); the other 11q23 rearrangements were noted in 5 (23,8%) children, 5 (23,8%) patients had normal karyotype. Results: 10-year OS after allo-HSCT was 48%. Comparison of indicators that could affect OS, revealed some trends, but almost all of them did not reach the static reliability. The only factor that influenced OS was the status at the time of allo-HSCT. Patients who received allo-HSCT in the first clinic-hematologic remission with or without MRD have significantly higher OS than children who had allo-HSCT in the second remission or remission after the «bridge» therapy with primary chemoresistant or resistant course relapse: 77,8% versus 25% (p=0,02). Conclusion: based on obtained results it is possible to recommend allo-HSCT in the first remission for patients with infantile AL.

Keywords: infant acute leucosis, allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells, overall survival.

Quote: O.V. Paina, E.V. Semenova, P.V. Kozhokar, A.S. Borovkova, A.S. Frolova, A.G. Khabirova, K.A. Ekushov, T.L. Gindina, A.L. Alyansky, I.M. Barkhatov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev. Results of allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells in high-risk infantile leucosis. *Pediatrics*. 2018; 97 (4): 23–29.

Острый лейкоз (ОЛ) у детей до года (младенческий лейкоз) – редкое заболевание, включающее острый лимфобластный (ОЛЛ) и острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), имеет, как правило, агрессивное клиническое течение и, вследствие этого, низкую общую выживаемость (ОВ) пациентов при применении современных протоколов химиотерапевтического (ХТ) лечения [1].

Особенностью ОЛЛ у младенцев является его более низкая частота встречаемости, чем у детей в возрасте от 1 года до 14 лет, но примерно такая же, как у подростков – от 2,5 до 5%. Напротив, заболеваемость ОМЛ у младенцев примерно в 2 раза выше, чем у детей старшего возраста и подростков. Замечено, что девочки имеют выше риск развития младенческой лейкемии, чем мальчики, но более низкий риск развития лейкемии после первого года жизни [2]. Агрессивное течение заболевания часто обусловлено высоким уровнем инициального лейкоцитоза (гиперлейкоцитоз), гепатоспленомегалией, вовлечением ЦНС и инфильтрацией кожи в момент поста-

новки диагноза [2, 3]. Прогноз при ОЛЛ и ОМЛ младенческого возраста различается по отношению к прогнозу у детей старшего возраста. Так, при ОЛЛ у младенцев выживаемость намного хуже, чем у детей старшего возраста, 4-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе Interfant-99, крупнейшем исследовании по ОЛЛ у детей до года, составила 47% [4]. В то же время результаты лечения ОЛЛ у детей старше года демонстрируют бессобытийную выживаемость (БСВ) на уровне 85% [5, 6]. И, наоборот, результаты лечения младенческого ОМЛ сопоставимы с группой пациентов старшего возраста – БРВ равна 49 и 63% соответственно [2].

Наиболее часто ОЛ у младенцев характеризуется цитогенетически сбалансированными хромосомными транслокациями, включающими смешанный ген лейкемии («mixed lineage leukemia» – MLL), расположенный на хромосоме 11q23. Рearанжировки MLL (MLL-r) встречаются до 5% случаев при ОЛЛ у детей всех возрастов [7], с преобладанием от 70 до 80% при младенче-

ском ОЛЛ [3, 4]. *MLL-r* при ОМЛ у детей встречается чаще – от 15 до 20% и наиболее распространена в группе младенческого лейкоза – 50% [8].

Перестройка гена *MLL* приводит к слиянию N-конца гена *MLL* с C-концом гена-партнера. В настоящее время выявлено более 80 различных генов-партнеров *MLL* [9]. При младенческом ОЛЛ 4 гена-партнера составляют 93% случаев: *AF4* (49%), *ENL* (22%), *AF9* (17%) и *AF10* (5%). Наиболее часто встречающиеся гены-партнеры при ОМЛ у детей до года составляют 66% случаев: *AF9* (22%), *AF10* (27%) и *ELL* (17%) [1]. В различных исследованиях было показано (например, ретроспективный анализ неонатальных образцов и исследование конкордантности однойцевых близнецов), что перестройки гена *MLL* приобретаются гемопоэтическими предшественниками внутриутробно, что приводит к быстрому прогрессированию и разворачиванию полной клинической картины ОЛ в младенческом возрасте [10, 11].

Имунофенотипическая характеристика младенческих ОЛЛ и ОМЛ различна. При ОЛЛ *MLL-r* ассоциируется с негативностью CD10 и коэкспрессией одного или нескольких миелоидных антигенов, указывая на то, что эти лейкозы возникают из незрелых лимфоидных предшественников [12]. *MLL-r* при ОМЛ ассоциируется с моноцитарной дифференцировкой [2].

Наличие *MLL-r* при ОЛ у новорожденных имеет различное прогностическое значение, существенно ухудшает результаты лечения при ОЛЛ в сравнении с ОМЛ. По данным проведенного анализа группы CCG-1953 (Children's Cancer Group), 5-летняя БСВ при ОМЛ для младенцев с *MLL-r* составила 34%, по сравнению с 60% у младенцев, не имевших *MLL-r* [3]. По результатам исследовательского протокола Interfant-99 в группе больных с младенческим ОЛЛ и наличием *MLL-r* БСВ составила 37% против 74% без таковой, в группах ВФМ протоколов лечения для младенческих ОМЛ ВФМ-98 и ВФМ-2004 БСВ – 43 и 52% соответственно [2].

У младенцев с ОЛЛ отмечается наличие дополнительных независимых факторов риска, усугубляющих прогноз: возраст младше 6 месяцев, гиперлейкоцитоз в дебюте заболевания и отсутствие ответа на терапию глюкокортикостероидами (ГКС) в первые 7 дней лечения (профаза протокола лечения) [4]. Плохой ответ на дексаметазоновую профазу значительно чаще встречается у младенцев, чем у детей старшего возраста с ОЛЛ, что предполагает более химиорезистентное течение ОЛЛ в младенческом возрасте. При ОМЛ с *MLL-r* бластные клетки у детей до года демонстрируют большую чувствительность к проводимой терапии [13, 14]. Отмечается некоторое противоречие: относительно быстрое достижение ремиссии в индукционную фазу ХТ у детей до года с *MLL-r* и очень ранний рецидив в течение первого года терапии. По результатам японской исследовательской группы (JPLSG) достижение

повторной ремиссии практически невозможно, а ОВ в течение 5 лет не превышает 25% [15].

Еще одним сложным аспектом лечения новорожденных с ОЛ является повышенная частота токсических осложнений и присоединения инфекционных осложнений на фоне ХТ. Это объясняется особенностью физиологии детей 1-го года жизни, в т.ч. связывания лекарственных препаратов с помощью белков плазмы крови, активностью цитохрома р450, особенностями почечной функции, несформированностью иммунной системы. Эти особенности учитываются при разработке протоколов ХТ для детей до года.

В настоящее время существует 3 крупных кооперативных группы, исследующих результаты терапии младенческих лейкозов: Interfant (Interfant-06), COG (AALL0631) и JPLSG (*MLL-10*). Исследовательские группы приняли единую стратегию индукции, основанную на Interfant-99. Все используют проспективный риск-адаптированный подход, предполагающий вовлечение гена *MLL*. Группа Interfant-06 исследует результаты консолидационного лечения с применением схем ХТ миелоидной направленности: цитарабина, даунорубицина/митоксантирона и этопозида по сравнению с терапией, применяемой при вовлечении лимфоидного ростка кроветворения с включением циклофосфана, цитарабина и 6-меркаптопурина. Основываясь на aberrантной активации FLT3 пути при вовлечении гена *MLL*, с целью повышения эффективности исследовательская группа AALL0631 к проводимой ХТ в постиндукционные блоки добавила ингибитор тирозинкиназы FLT3.

Применение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в группе больных с младенческим ОЛЛ и *MLL-r* до сих пор остается открытым вопросом, обусловленным противоречием между оценкой эффективности проводимой терапии и риском посттрансплантационных осложнений (ранних и отдаленных) [16]. В отличие от этого, младенческий ОМЛ с вовлечением гена *MLL* лечится аналогично другим ОМЛ у детей с применением интенсивной ХТ, за которой следует ТГСК [1]. По результатам японских исследователей БСВ и ОВ при раннем применении алло-ТГСК у детей с ОЛ до года составила 43,2 и 67,2% соответственно, что значительно выше, чем у группы больных, получивших только ХТ [17].

Ввиду отсутствия явных успехов в лечении младенческих лейкозов, не вызывает сомнения, что прогресс в этой области может быть связан с изучением нескольких направлений – уменьшением смертности на этапе индукции ремиссии, повышением вероятности достижения ремиссии, а также длительным ее сохранением, что представляется наиболее сложной задачей в этой группе больных. Применение алло-ТГСК в качестве терапии консолидации, возможно, один из основных способов решения проблемы. Однако небольшое количество публикаций вызывает

трудности при выборе сроков проведения и оценке эффективности алло-ТГСК у детей с младенческими лейкозами, что инициировало проведение нашего исследования.

Целью исследования является оценка особенностей проведения и факторов, влияющих на эффективность алло-ТГСК у детей до года с ОЛ высокой группы риска. Для решения поставленной задачи было проведено исследование, одобренное этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Материалы и методы исследования

В исследование включен 21 пациент с установленным диагнозом ОЛ до года (медиана возраста составила 6,5 мес, от 0 до 12 месяцев). В группу младше 6 мес включены 6 (28,6%), старше 6 мес – 15 больных (71,4%). Соотношение по полу было следующим: 9 мальчиков и 12 девочек. В группе ОЛЛ 13 пациентов (63%), ОМЛ – 7 больных (32%), один младенец (5%) с ОЛ со смешанным фенотипом. Перестройка гена *MLL* наблюдалась у 16 пациентов (76%), среди них наиболее частая *t* (4; 11) (q21; q23) или *MLL-AF4* – 8 больных (38,1%), *t* (9;11) (p22; q23) или *MLL-AF9* – 2 (9,5%), *t* (11; 19) (q23; p13) или *MLL-ENL* – 1 (4,8%), другие 11q23 перестройки отмечены у 5 (23,8%) детей. В исследуемой группе младенцев нормальный кариотип имели 5 (23,8%) больных. Все пациенты до алло-ТГСК получали программную ХТ, согласно следующим протоколам: *MLL-Baby* у 11 (52%) младенцев, *AML-BFM-2004* у 7 (33%) больных, *AML-BFM-95* получил один (5%) ребенок, *COAL-95* – один пациент (5%). По ответу на профазу ГКС пациенты разделились следующим образом: хороший ответ (ХО) достигнут у 15 (71,4%) детей до года, плохой ответ (ПО) отмечен у 6 (28,6%). Медиана времени от постановки диагноза до проведения алло-ТГСК составила 237 дней (от 40 до 849 дней). Статус заболевания на момент трансплантации: в первой ремиссии с наличием или отсутствием минимальной остаточной болезни (МОБ+/-) по результатам молекулярно-биологического анализа алло-ТГСК осуществлена 9 (42,9%) реципиентам, во второй ремиссии – одному (4,8%) больному, 11 (52,3%) пациентам, учитывая резистентное течение болезни или наличие рецидива, алло-ТГСК была выполнена после проведенной «bridge» ХТ. Медиана наблюдения за пациентами составила 48 мес. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Для алло-ТГСК были использованы следующие доноры: родственный совместимый у одного (4,8%) ребенка (алло-родственная ТГСК), полностью совместимый неродственный донор у 8 (38,1%) пациентов (алло-неродственная ТГСК), гаплоидентичный донор у 12 (57,1%) пациентов. Источником трансплантата во всех случаях был костный мозг (КМ). При использовании ГСК от гаплоидентичного донора проводи-

Таблица 1

Характеристика пациентов

| Количество больных | n=21 |
|--|---|
| Возраст на момент постановки диагноза, мес (медиана 6,5) <6 >6 | 0–12 6 (28,6%) 15 (71,4%) |
| Распределение по полу: мальчики/девочки | 9/12 |
| ОЛЛ ОМЛ ОЛ со смешанным фенотипом | 13 (63%) 7 (32%) 1 (5%) |
| Цитогенетические поломки региона 11q23 и гены-партнеры <i>t</i> (4; 11) (q21; q23) или <i>MLL-AF4</i> <i>t</i> (9; 11) (p22; q23) или <i>MLL-AF9</i> <i>t</i> (11; 19) (q23; p13) или <i>MLL-ENL</i> Другие поломки региона 11q23 Нормальный кариотип | 16 (76,2%) 8 (38,1%) 2 (9,5%) 1 (4,8%) 5 (23,8%) 5 (23,8%) |

ли стимуляцию кроветворения донора Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/день в течение 3 дней, на 4-й день выполняли миелоэкспузию КМ в условиях стерильной операционной под общим наркозом. Медиана клеточности по CD34+·10⁶/кг составила 7,9·10⁶/кг для гаплоидентичного КМ; 5,5·10⁶/кг для трансплантата из КМ от совместимого неродственного донора; 5,9·10⁶/кг для трансплантата КМ от совместимого родственного донора.

Учитывая физиологические особенности детей до года и статус на момент алло-ТГСК, в качестве подготовки были использованы следующие режимы кондиционирования: миелоаблативный режим (МАК) на основе бусульфана суммарная доза 20 мг/кг, в т.ч. 13 (61,9%) реципиентов получили МАК на основе применения внутривенной формы 1,2 мг/кг 4 р/день 4 введения, суммарная доза – 19,2 мг/кг (эквивалентно 20 мг/кг перорального бусульфана) и циклофосфана в суммарной дозе 120 мг/кг (редукцию дозы циклофосфана до 100 мг/кг проводили в группе больных с посттрансплантационным введением циклофосфана, суммарная доза цитостатика не превышала 200 мг/кг), МАК со сниженной токсичностью на основе треосульфана (МАКс) (суммарная доза 36 г/м²) и флюдарабин (150 мг/м²) – 5 (23,8%) пациентов, режим кондиционирования сниженной интенсивностью доз (РИК) флюдарабин (150 мг/м²) + мелфалан (140 мг/м²) у 3 (14,3%) больных. Все пациенты получили базовую иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальцийневрина: на основе циклоспорина А (ЦСА 3 мг/кг/сут) – 10 (47,6%) или такролимуса (Такро 0,03 мг/кг/сут, таргетная концентрация 3–5 нг/мл) в комбинации с ингибитором mTOR – сиролимусом (Сиро 1 мг/м²/сут, таргетная концентрация 3–5 нг/мл) – 11 (52,4%) и/или микофенолата мофетил. Профилактику острой реакции «трансплантат против хозяина» (oРТПХ) с применением посттрансплантационного циклофосфана на Д+3,+4 получили 13 (65%) детей, серопротективную с применением АТГ (АТГАМ® Пфайзер) – 7 (35%) реципиентов.

Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS Statistics v.17. Выживаемость

анализировали по методу Каплана–Майера. Кумулятивную вероятность развития рецидива и трансплантационную летальность анализировали с использованием статистической платформы «R». Пациенты, живущие в ремиссии на момент анализа данных, цензурированы 1.05.2017. Сравнение выживаемости выполняли при помощи log-rang теста, сравнительный анализ разности долей — точного теста Fisher. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Восстановление кроветворения

Приживление трансплантата после алло-ТГСК зафиксировано у 14 (66,7%) реципиентов. Медиана приживления составила Д+24 (Д+14 – Д+34). Первичное неприживление трансплантата наблюдали у 7 (33,3%) пациентов на фоне первичной химиорезистентности и резистентного течения рецидива ОЛ. Медиана восстановления гранулоцитов ($>0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) составила Д+24 (Д+14 – Д+34), лейкоцитов ($>1 \cdot 10^9/\text{л}$) – Д+20 (Д+10 – Д+34), тромбоцитов ($>20 \cdot 10^9/\text{л}$) – Д+22 (Д+15 – Д+32), лимфоцитов ($>30 \cdot 10^9/\text{л}$) – Д+25 (Д+17 – Д+38). Полный донорский химеризм к 30-му дню определялся у 12 (85,7%) пациентов, к 60-му дню все 14 больных достигли полного донорского химеризма (более 95% клеток имеют донорское происхождение).

Выживаемость пациентов

ОВ с максимальным сроком наблюдения в 10 лет после алло-ТГСК в группе детей с младенческим лейкозом высокой группы риска составила 48% (95% ДИ 38,2–57,8). Сравнение показателей, которые могли бы повлиять на ОВ, выявило только некоторые тенденции, однако практически все из них не достигли статистически значимо-

го различия. После проведенного анализа ОВ в зависимости от типа ОЛ не было обнаружено статистически достоверной разницы ($p=0,4$) между ОМЛ, при котором ОВ составила 57% против 43% при ОЛЛ. При сравнении ОВ младенцев после алло-ТГСК в зависимости от возраста на момент диагностики значительно выше показатели были в группе детей, получивших алло-ТГСК в возрасте старше 6 мес, чем в группе детей, алло-ТГСК которым была проведена в более раннем возрасте: 53,3% против 33,3% соответственно, однако статистической достоверности не получено ($p=0,2$). В группе больных с перестройкой гена *MLL* ОВ значительно ниже, чем у реципиентов алло-ТГСК, страдающих младенческим лейкозом без *rMLL*: 44% против 60% ($p=0,7$). При сравнении результатов ОВ у детей с врожденным лейкозом в зависимости от типа алло-ТГСК статистически достоверной разницы не выявлено. Пациенты, получившие аллогенную трансплантацию от гаплоидентичного донора, имеют ОВ на уровне 50% по сравнению с 44,4% у детей после алло-ТГСК от родственного и совместимого неродственного донора ($p=0,8$). Также не было отмечено статистически достоверной разницы при применении различных по интенсивности режимов кондиционирования: МАК – 53,8%, МАКс – 40%, РИК – 33,8% ($p=0,7$). Единственным фактором, статистически достоверно повлиявшим на ОВ, в нашем исследовании является статус заболевания на момент алло-ТГСК. Пациенты, получившие алло-ТГСК в первой клинико-гематологической ремиссии с наличием или отсутствием МОБ, имеют значительно выше ОВ по сравнению с детьми, алло-ТГСК которым выполнена во второй ремиссии или ремиссии, полученной после «bridge» терапии при первичной химио-

Таблица 2

Однофакторный анализ предикторов, влияющих на ОВ у пациентов после алло-ТГСК, страдающих младенческим лейкозом высокого риска

| Параметры | n | ОВ, % | p | |
|--|---|-------|----|------|
| Диагноз | ОЛЛ (ОЛ со смешанным фенотипом) | 14 | 43 | 0,4 |
| | ОМЛ | 7 | 57 | |
| Возраст на момент постановки диагноза, мес | <6 | 6 | 33 | 0,2 |
| | >6 | 15 | 53 | |
| Перестройка гена <i>MLL</i> | <i>MLL</i> + | 16 | 44 | 0,7 |
| | <i>MLL</i> - | 5 | 60 | |
| Ответ на ГКС | ГКС ХО | 15 | 43 | 0,4 |
| | ГКС ПО | 6 | 57 | |
| Время от постановки диагноза до алло-ТГСК, дни (медиана 237дней) | <237 | 10 | 56 | 0,4 |
| | >237 | 11 | 42 | |
| Статус на момент алло-ТГСК | ПКГР1+/-МОБ | 9 | 77 | 0,02 |
| | 2,3 ПКГР; первичная химиорезистентность, резистентный рецидив | 12 | 25 | |
| Тип алло-ТГСК | Нерод+родст-алло-ТГСК | 9 | 44 | 0,8 |
| | Гапло-ТГСК | 12 | 50 | |
| Режим кондиционирования | МАК | 13 | 54 | 0,7 |
| | МАКс | 5 | 40 | |
| | РТК | 3 | 33 | |

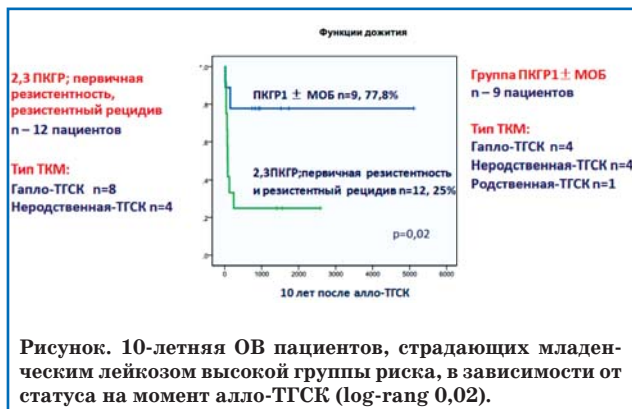


Рисунок. 10-летняя ОВ пациентов, страдающих младенческим лейкозом высокой группы риска, в зависимости от статуса на момент алло-ТГСК (log-rang 0,02).

резистентности или резистентном течении рецидива: 77,8% против 25% ($p=0,02$) (см. рисунок). Все факторы проведенного анализа и их значения представлены в табл. 2.

Осложнения

Одним из основных осложнений, возникающих после алло-ТГСК у пациентов, страдающих младенческим лейкозом высокой группы риска, являлась оРТПХ. Из 14 пациентов, у которых зарегистрировано приживление аллогенного трансплантата ГСК, клинические признаки оРТПХ наблюдались в 7 (50%) случаях. Проявления оРТПХ I степени отмечались у 2 (14,3%) больных, II–III степени – у 4 (28,6%) реципиентов, при этом тяжелая степень оРТПХ (IV степени) – у одного ребенка (7,1%). Признаки хронической РТПХ распространенная форма отмечены у 2 (14,3%) детей, 10 больных развили распространенную форму, один пациент – локальную. Таким образом, в группе анализируемых больных тяжелая форма оРТПХ и хронической РТПХ наблюдалась в 7,1 и 14,3% соответственно. Трансплантационная летальность в группе составила 19%. До 100-го дня причинами смерти послужили инфекционные осложнения у одного ребенка (4,8%), вено-окклюзионная болезнь печени – у 3 пациентов (14,3%).

Из 21 пациента у 7 (33%) больных было зарегистрировано развитие рецидива ОЛ с медианой наступления 51 день после алло-ТГСК (Д+15 – Д+810). Основной причиной смерти пациентов, страдающих младенческим лейкозом высокой группы риска, после алло-ТГСК в анализируемой группе являлся рецидив, развившийся у 7 (33%) человек.

Обсуждение

Младенческий ОЛ с перестройкой гена *MLL* является одним из самых трудных для лечения из всех ОЛ, встречающихся у детей. В недавно опубликованных исследованиях низкая БСВ на уровне 40% в этой группе больных с применением интенсивной ХТ заставляет задуматься о необходимости изменения протоколов лечения, возможно, с уменьшением интенсивности и рассмотрением применения алло-ТГСК на более ранних этапах лечения [4, 15, 17]. Основными факторами, влияющими на негативный результат лечения, являются развитие рецидива ОЛ

на раннем этапе ХТ и крайне высокая частота токсических осложнений в период индукционной ХТ [15, 17]. Это затрудняет возможность адекватной оценки эффективности алло-ТГСК у пациентов, страдающих младенческим лейкозом. По результатам нашего исследования, ОВ в группе составила 48%, что не противоречит литературным данным [17]. Применение алло-ТГСК у этой группы больных в первой ремиссии дает возможность достижения ОВ на уровне 78%, что значительно выше, чем при использовании только высокодозной ХТ, сопряженной с высокой токсичностью. Несмотря на отсутствие статистической достоверности, при анализе ОВ после алло-ТГСК в группе больных с наличием или отсутствием перестроек гена *MLL*, которая может быть связана с малочисленностью группы, показатели ОВ в группе с отсутствием *rMLL* достигают 60%. Применение миелоаблативных режимов кондиционирования наиболее оправдано у этой группы больных, принимая во внимание агрессивность течения лейкоза и особенности физиологических процессов у детей до года. Учитывая отсутствие различий в ОВ, возможно в качестве источника трансплантата чаще рассматривать гаплоидентичного донора с целью сокращения сроков до проведения алло-ТГСК, тем более, что после алло-ТГСК у данной категории пациентов практически всегда обсуждается профилактическая или превентивная терапия рецидива, основным вариантом которой является иммуноадаптивная терапия.



Заключение

Младенческий ОЛЛ и ОМЛ с *rMLL* являются одними из самых сложных для лечения видов ОЛ в детском возрасте. Наличие поломок в регионе 11q23 с вовлечением гена *MLL* является прогностическим фактором, влияющим на исход младенческого ОЛ. БСВ в этой группе больных составляет менее 40% при применении интенсивной ХТ с последующей трансплантацией или без проведения алло-ТГСК [4, 17]. Основная проблема, препятствующая достижению успехов в лечении – развитие рецидивов основного заболевания на этапе интенсивной ХТ и приобретение резистентности к дальнейшей ХТ. По результатам проведенного анализа литературных данных, более чем половина неудач в лечении произошла до алло-ТГСК, что существенно затрудняет оценку эффективности проводимой трансплантации у детей до года. Однако единственным методом, не имеющим перекрестной резистентности и не приводящим к выраженным токсическим осложнениям у этой группы больных, может быть алло-ТГСК.

В нашем исследовании показаны приемлемые результаты ОВ. Основываясь на этом, возможно рекомендовать применение алло-ТГСК в первой ремиссии у пациентов, страдающих младенческим ОЛ. Курс ХТ с целью индукции ремиссии, возможно, один или два курса консолидации до алло-ТГСК снизят вероятность ток-

сических осложнений при выполнении алло-ТГСК. Применение алло-ТГСК от гаплоидентичного донора существенно сокращает сроки проведения трансплантации. Несомненно, в дальнейшем эти пациенты будут нуждаться в клинической реабилитации с учетом развившихся отдаленных осложнений после алло-ТГСК.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Paina O.V.  0000-0001-7263-4326
Semenova E.V.  0000-0001-5077-9225
Kozhokar P.V.  0000-0002-5721-0207
Borovkova A.S.  0000-0002-0205-5529
Frolova A.S.  0000-0003-1143-4851
Gindina T.L.  0000-0002-1302-3311
Alaynskii A.L.  0000-0001-9676-1274
Barkhatov I.M.  0000-0002-8000-3652
Zubarovskaya L.S.  0000-0003-2594-7703
Afanasyev B.V.  0000-0002-1235-4530

Литература

1. Brown P. Treatment of infant leukemias: challenge and promise. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2013; 2013: 596–600.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse S, Kosary C. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. Bethesda: National Cancer Institute, 2013. Based on November 2012 SEER data submission posted to the SEER Web site, April 2013.
3. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, Dworzak MN, Kremens B, Lehrnbecher T, C von Neuhoff, Sander C, A von Stackelberg, Schmid I, Sary J, Steinbach D, Vormoor J, Reinhardt D. Favorable outcome in infants with AML after intensive first- and second-line treatment: an AML-BFM study group report. *Leukemia.* 2012; 26 (4): 654–661.
4. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, Hovi L, LeBlanc T, Szczepanski T, Ferster A, Janka G, Rubnitz J, Silverman L, Sary J, Campbell M, Li CK, Mann G, Suppiah R, Biondi A, Vora A, Valsecchi MG. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2007; 370 (9583): 240–250.
5. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, Reaman GH, Carroll WL. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (14): 1663–1669.
6. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, Onciu M, Coustan-Smith E, Kun LE, Jeha S, Cheng C, Howard SC, Simmons V, Bayles A, Metzger ML, Boyett JM, Leung W, Handgretinger R, Downing JR, Evans WE, Relling MV. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (26): 2730–2741.
7. Behm FG, Raimondi SC, Frestedt JL, Liu Q, Crist WM, Downing JR, Rivera G.K, Kersey JH, Pui CH. Rearrangement of the MLL gene confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia, regardless of presenting age. *Blood.* 1996; 87 (7): 2870–2877.
8. Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, Grimwade DJ, Hann I, Webb DKH, Wheatley K, Siebold S.N. de Graaf, van den Berg E, Burnett AK, Gibson BES. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (16): 2674–2680.
9. Meyer C, Burmeister T, Grger D, Tsaur G, Fechina L, Renneville A, Sutton R, Venn NC, Emerenciano M, Pombo-de-Oliveira MS, Barbieri Blunck C, Almeida Lopes B, Zuna J, Trka J, Ballerini P, Lapillonne H, De Braekeleer M, Cazzaniga G, Corral Abascal L, van der Velden VHJ, Delabesse E, Park TS, Oh SH, Silva MLM, Lund-Aho T, Juvonen V, Moore AS, Heidenreich O, Vormoor J, Zerkalenkova E, Olshanskaya Y, Bueno C, Menendez P, Teigler-Schlegel A, Zur Stadt U, Lentjes J, Göhring G, Kustanovich A, Aleinikova O, Schäfer BW, Kubetzko S, Madsen HO, Gruhn B, Duarte X, Gameiro P, Lippert E, Bidet A, Cayuela JM, Clappier E, Alonso CN, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM, Izraeli S, Trakhtenbrot L, Archer P, Hancock J, Mörücke A, Alten J, Schrappe M, Stanulla M, Strehl S, Attarbaschi A, Dworzak M, Haas OA, Panzer-Grümayer R, Sedek L, Szczepanski T, Caye A, Suarez L, Cavé H, Marschalek R. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. *Leukemia.* 2013; 27 (11): 2165–2176.
10. Alexander FE, Patheal SL, Biondi A, Brandalise S, Cabrera ME, Chan LC, Chen Z, Cimino G, Cordoba JC, Gu LJ, Hussein H, Ishii E, Kamel AM, Labra S, Magalhães IQ, Mizutani S, Petridou E, de Oliveira MP, Yuen P, Wiemels JL, Greaves MF. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res.* 2001; 61 (6): 2542–2546.
11. Spector LG, Xie Y, Robison LL, Heerema NA, Hilden JM, Lange B, Felix CA, Davies SM, Slavin J, Potter JD, Blair CK, Reaman GH, Ross JA. Maternal diet and infant leukemia: the DNA topoisomerase II inhibitor hypothesis: a report from the children's oncology group. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005; 14 (3): 651–655.
12. Basso G, Rondelli R, Covezzoli A, Putti M. The role of immunophenotype in acute lymphoblastic leukemia of infant age. *Leuk. Lymphoma.* 1994; 15 (1–2): 51–60.
13. Ramakers-van Woerden NL, Beverloo HB, Veerman AJ, Camitta BM, Loonen AH, van Wering ER, Slater RM, Harbott J, den Boer ML, Ludwig WD, Haas OA, Janka-Schaub GE, Pieters R. In vitro drug-resistance profile in infant acute lymphoblastic leukemia in relation to age, MLL rearrangements and immunophenotype. *Leukemia.* 2004; 18 (3): 521–529.
14. Palle J, Frost BM, Forestier E, Gustafsson G, Nygren P, Hellebostad M, Jonsson OG, Kanerva J, Schmiegelow K, Larsson R, Lönnerholmet G. Cellular drug sensitivity in MLL-rearranged childhood acute leukaemia is correlated to partner genes and cell lineage. *Br. J. Haematol.* 2005; 129 (2): 189–198.
15. Tomizawa D, Koh K, Hirayama M, Miyamura T, Hatanaka M, Saikawa Y, Ishii E. Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: A report from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatr. Blood Cancer.* 2009; 52 (7): 808–813.
16. Salzer WL, Jones TL, Devidas M, Hilden JM, Winick N, Hunger S, Carroll WL, Camitta B, Dreyer ZE. Modifications to induction therapy decrease risk of early death in infants with acute lymphoblastic leukemia treated on Children's Oncology Group P9407. *Pediatr. Blood Cancer.* 2012; 59 (5): 834–839.
17. Koh K, Tomizawa D, Moriya Saito A, Watanabe T, Miyamura T, Hirayama M, Takahashi Y, Ogawa A, Kato K, Sugita K, Sato T, Deguchi T, Hayashi Y, Takita J, Takeshita Y, Tsurusawa M, Horibe K, Mizutani S, Ishii E. Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2015; 29 (2): 290–296.