

УДК 616.155.392.2-036.11-036.87-085.036-053.2/.81(476)

Карась О.В., Мигаль Н.В., Алейникова О.В.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Karas O., Migal N., Aleinikova O.

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Результаты лечения рецидива острого лимфобластного лейкоза у детей и молодых взрослых в Республике Беларусь с 2005 по 2017 г.

Treatment results of relapsed acute lymphoblastic leukemia in children and young adults since 2005 till 2017 years in Belarus

Резюме

Рецидив острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) остается самой частой причиной неудач в лечении ОЛЛ у детей и молодых взрослых. Проанализированы результаты лечения рецидива ОЛЛ у 111 детей и молодых взрослых, получивших терапию по протоколу ALL-REZ-BFM-2002 в период с 2005 по 2016 г. Показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) составили $42\pm 5\%$ и $38\pm 5\%$ соответственно. Пациенты S3/S4 групп имеют значимо худший прогноз по сравнению с пациентами S2 терапевтической группы за счет большего числа не ответивших на индукционную терапию и вторых рецидивов. Проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) пациентам S3/S4 групп повышает БСВ. Пациенты старше 18 лет имеют худший прогноз в отношении исхода рецидива по сравнению с пациентами младше 18 лет, и профилактика рецидива является для них лучшей опцией.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, рецидив, дети, молодые взрослые, лечение, протокол ALL-REZ-BFM-2002.

Abstract

Relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL) remains the most common cause of treatment failure for ALL in children and young adults. We analysed the outcome of relapsed ALL in 111 children and young adults who received treatment according to ALL-REZ-BFM-2002 protocol from 2005 till 2016 years. Five-year overall survival (OS) and 5-year event-free survival (EFS) were $42\pm 5\%$ and $38\pm 5\%$, respectively. Patients allocated to S3/S4 group had significantly worse prognosis compared to patients in S2 group due to greater amount of non-responders and second relapses. Allogeneic stem cell transplantation significantly improves EFS in S3/S4 group of patients. Patients older 18 years have worse relapse outcome compared to patients younger 18 years, and prevention of relapse is the best option for them.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, relapse, children, young adults, treatment ALL-REZ-BFM-2002 protocol.

■ ВВЕДЕНИЕ

В отличие от прогресса в лечении детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) (*de novo*) прогноз рецидивов не улучшался на протяжении многих лет. Рецидивы возникают у 25–30% детей с ОЛЛ. Только у 35% детей с рецидивами ОЛЛ достигают длительной ремиссии [1, 2]. Показатель 5-летней выживаемости не превышает 35–40%. Выживаемость пациентов ранних и очень ранних костномозговых (КМ) рецидивов варьирует от 0 до 15%, для пациентов с поздними КМ рецидивами выживаемость составляет 14–50% [3]. Выживаемость пациентов с экстрамедуллярными рецидивами выше, и прогноз лучше: для ЦНС рецидивов – 51%, изолированных тестикулярных – 70% [3]. Десятилетняя выживаемость пациентов с рецидивами ОЛЛ в зависимости от времени возникновения составляет: при позднем рецидиве – 43–50%, при раннем – 10–18%, при очень раннем – 6–20% [2–4].

Наиболее частым иммунологическим субтипом бластных клеток является пре-B-фенотип. В 70–75% случаев очень ранних рецидивов ОЛЛ иммунофенотип не изменяется. У 30% детей с ранними рецидивами ОЛЛ наблюдается повышение степени иммунологической дифференцировки, у 40% детей с поздними рецидивами – снижение [4, 5].

Классическая диагностика лейкозов как в Республике Беларусь, так и в мировой практике опирается на традиционные методы, такие как цитоморфологическое исследование, иммунофенотипирование с помощью проточной цитометрии, цитогенетический анализ (G-banding) и ПЦР-анализ экспрессии основных химерных онкогенов. В последние годы в крупных мировых онкологических центрах наблюдается возрастающая ориентация на более глубокий уровень диагностических и прогностических исследований, в первую очередь выявление молекулярно-генетических изменений (мутаций) и отслеживание минимальной остаточной болезни. Именно эти параметры позволяют наиболее приблизиться к пониманию этиологии и патогенеза возникновения рецидива, поиска новых мишеней для терапии и адекватной оценки эффективности терапии [5, 6].

По опубликованным данным ряда исследователей Kuiper et al. (2007), Yang et al. (2008), C.G. Mullighan et al. (2009) обнаружено множество генетических поломок, большинство из которых присутствуют и при первичном диагнозе, и рецидиве, другие же появляются только при рецидивах [6, 7]. Выявлены гены-кандидаты, которые могут вызывать повышенную устойчивость к терапии. Однако в целом ясной картины генетических изменений, связанных с появлением рецидива ОЛЛ, не получено, так же как не установлены точные механизмы повышения лекарственной резистентности опухолевых клеток по мере прогрессии заболевания.

Особого внимания заслуживает теория клонового происхождения рецидивов ОЛЛ (клоновая теория Бернета) [6]. Во многих завершенных клинических исследованиях показано, что около 1/3 пациентов с рецидивами ОЛЛ достигают второй полной продолженной ремиссии. Геном при ОЛЛ не является абсолютно стабильной величиной. Во время развития первичной болезни уже появляются и закрепляются вторичные кариотипические и генетические изменения. Развитие новых генетических повреждений в процессе проведения терапии ОЛЛ является

ключевым моментом в ее возникновении рецидивов. В о рецидивов лежит механизм с приобретением новых генетических изменений, в том числе уже появившихся в предыдущем эпизоде болезни, в костномозговой и периферической крови (приобретение либо потере лейкоэмических клонов фоновых лейкозов [7–9].

В отличие от лечения первичного лейкоза рецидивы напрямую зависят от данных (ПХТ), режимов проведения химиотерапии, основанных на научно обоснованных данных о механизмах действия препаратов [9]. Для разных групп пациентов остаются вопросы выживаемости после лечения рецидивов, и какой должна быть направленность терапии, способствующая достижению ремиссии, которые увеличат выживаемость.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов лечения рецидивов ОЛЛ у детей и молодых взрослых в Республике Беларусь с 2005 по 2017 г.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пролежено 111 пациентов с рецидивом ОЛЛ в возрасте от 11 месяцев до 43 лет по протоколу ALL-B-99 практического центра детской онкологии (РНПЦОДГи, Беларусь) в полном соответствии с рекомендациями Европейского общества гематологии и онкологии (ESHO). В исследование включены пациенты, у которых в течение 18 лет не было рецидива.

Критериями включения в исследование были: установленный диагноз «острый лимфобластный лейкоз» в соответствии с рекомендациями Европейского общества гематологии и онкологии (ESHO), определение кариотипа, определение иммунофенотипа, определение молекулярно-генетических изменений (мутаций) в генах, связанных с рецидивом ОЛЛ, определение минимальной остаточной болезни (МОБ) с помощью ПЦР-анализа экспрессии химерных онкогенов, определение кариотипа, определение иммунофенотипа, определение молекулярно-генетических изменений (мутаций) в генах, связанных с рецидивом ОЛЛ, определение минимальной остаточной болезни (МОБ) с помощью ПЦР-анализа экспрессии химерных онкогенов.

ключевым моментом в ее неэффективности, что способствует возникновению рецидивов. В основе возникновения одной трети случаев рецидивов лежит механизм линейного клонового развития, а именно с приобретением новых генетических клоновых изменений к дополнению уже появившихся в первичном диагнозе ОЛЛ. Таким образом, чем выше в костномозговой иерархии появляются генетические поломки (приобретение либо потеря), тем более устойчивые и резистентные лейкоэмические клоны формируются или появляются независимые вторичные лейкозы [7–9].

В отличие от лечения первичного ОЛЛ мировой опыт химиотерапевтического лечения рецидивов ограничен. Шансы на выздоровление напрямую зависят от разработки новых подходов в полихимиотерапии (ПХТ), режимов проведения аллотГСК и т.д. В настоящее время основным научно обоснованным положением является использование таргетных препаратов [9]. Предпочтение аллотГСК перед ПХТ для разных групп пациентов остаются неясными, т.к. отдаленные результаты и выживаемость после использования двух стратегий являются неудовлетворительными, и какой-то идеальной стратегии пока нет [4]. Усилия должны быть направлены на улучшение понимания биологических факторов, способствующих развитию рецидива, и выявление новых агентов, которые увеличат шансы на долговременность и стабильность ремиссии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов лечения рецидива ОЛЛ у детей и молодых взрослых в Республике Беларусь по протоколу ALL-REZ-BFM-2002.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пролечено 111 пациентов с установленным диагнозом «рецидив ОЛЛ» в возрасте от 11 месяцев до 25 лет (средний возраст – $11,8 \pm 6,7$ лет, $p=0,3$) по протоколу ALL-REZ-BFM-2002 в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (РНПЦДОГи, Беларусь) в период с января 2005 г. по декабрь 2016 г. Данные наблюдения пациентов представлены до 01 июня 2017 г. Медиана наблюдения составила 5,1 [2,0–9,5] лет.

Критериями включения в исследование были: возраст 0–29 лет; установленный диагноз «рецидив ОЛЛ», наличие письменного информированного согласия пациента и законных представителей пациентов младше 18 лет на лечение по протоколу ALL-REZ-BFM-2002.

Диагностика рецидива ОЛЛ включала: выполнение костно-мозговой пункции с подсчетом количества бластных клеток морфологическим методом с проведением цитохимических реакций (исследования на миелопероксидазу, липиды, гликоген, неспецифическую эстеразу) согласно принятой FAB-классификации (French-American-British) острых лейкозов; определение иммунофенотипа бластных клеток методом многопараметрической проточной цитометрии; цитогенетическое исследование бластных клеток (использовалась 24-часовая культура клеток костного мозга (КМ), метод дифференцированного окрашивания с использованием трипсина и красителя Фимза. В случаях, требующих уточнения, использовался метод флуоресцентной *in situ* гибридизации

(FISH)); проведение молекулярно-биологического исследования бластных клеток, выполнение люмбальной пункции с подсчетом бластных клеток в ликворе, выполнение УЗИ органов брюшной полости, органов малого таза (оценка поражения яичников у девочек), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки (оценка поражения яичек у мальчиков), компьютерная томография (КТ) / магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в случае поражения ЦНС, выполнение биопсии экстрамедуллярных очагов поражения (яички, яичники, орбита, кожа) с целью верификации бластной инфильтрации.

На основании данных лабораторно-инструментальных методов обследования выставлялся диагноз «рецидив ОЛЛ» в зависимости от вовлечения органов и систем: изолированный КМ – $\geq 25\%$ бластных клеток в КМ при отсутствии экстрамедуллярных очагов; комбинированный КМ рецидив – $\geq 5\%$ лимфобластов и имеется не менее одного экстрамедуллярного очага ОЛЛ; изолированный экстрамедуллярный рецидив: тестикулярный – одно- или двустороннее безболезненное увеличение яичек с инфильтрацией лейкоэмическими клетками, подтвержденной биопсией при содержании бластных клеток в КМ $< 5\%$, нейрорецидив – содержание бластов в ликворе при цитозе ликвора более 5 клеток в мм^3 (при цитологическом исследовании) и/или наличие неврологической симптоматики и обнаружении менингеальной инфильтрации с помощью КТ/МРТ головного мозга, подтвержденной биопсией, при содержании бластных клеток в КМ $< 5\%$; рецидивы других локализаций обнаруживались соответствующими методами и подтверждались биопсией.

Далее пациенты распределялись в терапевтические группы на основании научно-доказанных прогностических факторов: времени возникновения рецидива (поздний – ≥ 6 месяцев после окончания поддерживающей терапии (ПТ); ранний – < 6 месяцев после окончания ПТ; очень ранний – на терапии), локализации рецидива и иммунофенотипа бластных клеток [10]. Определение терапевтической группы представлено в табл. 1.

Лечение пациентов проводилось по протоколу ALL-REZ-BFM-2002. Дизайн протокола ALL-REZ-BFM-2002 представлен на рис. 1.

Все пациенты получали 2 курса индукционной терапии (F1, F2 блоки). Далее в качестве консолидации пациентам S1 терапевтической группы проводилось 6 курсов R2, R1 в альтернирующем режиме,

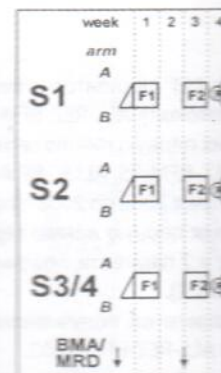


Рис. 1. Дизайн протокола ALL-REZ-BFM-2002

Таблица 1
Определение терапевтической группы от S1 до S4

Место рец. Время рец.	Иммунофенотип не Т			Иммунофенотип (пре) Т		
	Изолированный внекостно-мозговой	Комбинированный костно-мозговой	Изолированный костно-мозговой	Изолированный внекостно-мозговой	Комбинированный костно-мозговой	Изолированный костно-мозговой
Очень ранний	S2	S4	S4	S2	S4	S4
Ранний	S2	S2	S3	S2	S4	S4
поздний	S1	S2	S2	S1	S4	S4

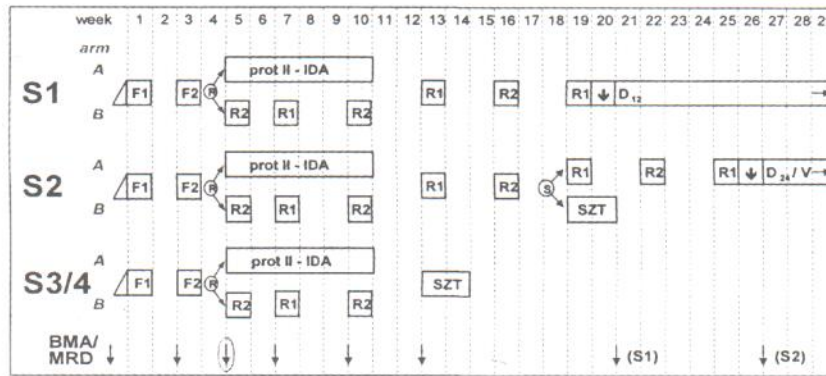


Рис. 1. Дизайн протокола ALL-REZ-BFM-2002

облучение ЦНС в дозе 12 Гр и поддерживающая терапия (ПТ) 12 месяцев (меркаптопурин 50 мг/м² внутрь ежедневно, метотрексат 20 мг/м² внутрь 1 раз в неделю). Пациенты S2, S3/S4 терапевтических групп в качестве консолидации получали либо курсы R2, R1 в альтернирующем режиме, либо протокол II-Ida + курсы R2, R1 в альтернирующем режиме. Пациентам, не достигшим морфологической ремиссии, проводились курсы FLAG+Ida (флударабин 30 мг/м² внутривенно, дни 1–5, цитарабин 2000 мг/м² внутривенно, дни 1–5, идарубицин 10 мг/м² внутривенно, дни 1–3, филграстим 5 мкг/кг подкожно с 6-го дня и до восстановления гранулоцитов) и FLAG (флударабин 30 мг/м² внутривенно, дни 1–5, цитарабин 2000 мг/м² внутривенно, дни 1–5, филграстим 5 мкг/кг подкожно с 6-го дня и до восстановления гранулоцитов). При наличии родственного/неродственного HLA-совместимого донора выполнялась аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК) в состоянии морфологической ремиссии. При отсутствии HLA-совместимого донора проводилось облучение ЦНС в дозе 12 или 18 Гр и ПТ 24 месяца.

Критериями ответа на проведенную ПХТ были: полный ответ – количество бластных клеток в КМ менее 5% и отсутствие внекостномозговых очагов поражения; смерть в индукции – все смертельные случаи на индукционной терапии (курсы F1, F2); без ответа на лечение – отсутствие ответа на терапию после индукционных курсов (F1, F2); смерть в ремиссии – гибель пациента, достигшего клинко-морфологической ремиссии; рецидив – появление в КМ бластов более 25% и/или выявление внекостномозговых лейкемических очагов (яички, ЦНС).

Компьютерная обработка полученных данных проводилась с использованием статистической программы Statistica for Windows 6.0. Для оценки выживаемости пациентов применялся метод Каплана – Мейера. Различия выживаемости в группах оценивались с использованием log-rank-теста. Данные считались статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$. Цензурирование наблюдений произведено на 01.07.2017.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов лечения проведен у 111 пациентов с рецидивом ОЛЛ, которые получили терапию по протоколу ALL-REZ-BFM-2002. В эту группу вошли 25 пациентов, получивших первую линию терапии с 1998 по 2002 г. по протоколам ALL-BFM-90, ALL-BFM-95, ALLIC-BFM-2000; 41 пациент, получивший первую линию терапии с 2002 по 2008 г. по протоколу ОЛЛ-МВ-2002; 43 пациента получивших первую линию терапии с 2008 по 2014 г. по протоколу ОЛЛ-МВ-2008; и 2 пациента, получивших лечение ОЛЛ по протоколу ОЛЛ-МВ-2015 (табл. 2).

В табл. 2 представлена характеристика пациентов, получивших противорецидивное лечение ОЛЛ по протоколу ALL-REZ-BFM-2002.

Как следует из табл. 2, среди пациентов преобладали лица мужского пола, в возрасте младше 18 лет на момент рецидива ($p < 0,05$). Иммунофенотип бластных клеток имел В-линейную принадлежность у 88,3% пациентов. Чаще регистрировался поздний рецидив (47,7%), ранний –

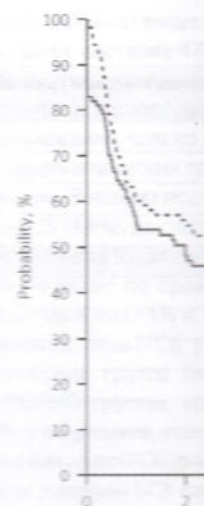


Таблица 2

Характеристика пациентов, получивших лечение по протоколу ALL-REZ-BFM-2002

Показатель	Количество пациентов, n=111		p
	n	%	
Пол			
муж.	70	63,1	0,02
жен.	41	36,9	
Возраст			
<18 лет	84	75,7	<0,0001
≥18 лет	27	24,3	
Первая линия терапии			
ОЛЛ-МВ-20021	41	36,9	P1-2-3>0,05
ОЛЛ-МВ-20082	43	38,7	
ОЛЛ-МВ-2015	2	1,8	
Другой протокол3	25	22,6	
Иммунофенотип бластов в рецидиве			
Не T1	98	88,3	P1-2<0,0001
Пре T2	9	8,1	
Не определялся	4	3,6	
Время возникновения рецидива			
Очень ранний1	26	23,5	P1-2=0,5
Ранний2	32	28,8	P1-3=0,009
Поздний3	53	47,7	P2-3=0,05
Локализация рецидива			
КМ изолированный1	66	59,5	P1-2<0,0001 P1-3=0,002 P2-3=0,006
ЦНС изолированный2	11	9,9	
Тестикулярный изолированный	2	1,8	
Изолированный в орбиту	2	1,8	
Комбинированный3	30	27,0	
Терапевтические группы			
S1	2	1,8	P1-2<0,0001 P1-3=0,001 P2-3=0,004
S21	69	62,2	
S32	10	9,0	
S43	30	27,0	

Примечание:

Рис. 2. Показатели ОБ и БСВ в

и 25,2% случаев и реже – о...
данные распределения реци...
тими с таковыми в исследо...
зации рецидива наиболее ч...
(55,5% случаев), в 2,2 раза р...
рецидив, изолированный э...
чаев. Распределение пацие...
S2=42,2%; S3=9%; S4=27%)...
S1=5%; S2=55%; S3=15%; S4...
Показатели 5-летней об...
выживаемости (БСВ) для все...
токолу ALL-REZ-BFM-2002, с...
(рис. 2).

Современный протокол...
ин на стратификации пацие...
на основании времени возн...
иммунофенотипа бластных...
сто возникновения рецидива...
рецидивом ОЛЛ. Изолирова...
протоколом, изолированные...
ий протокол, а комбиниров...
ный протокол [13–15]. Ибо...
начается оптимальная...
даня для проведения ато...
Далее представлены ре...
терапевтической групп...

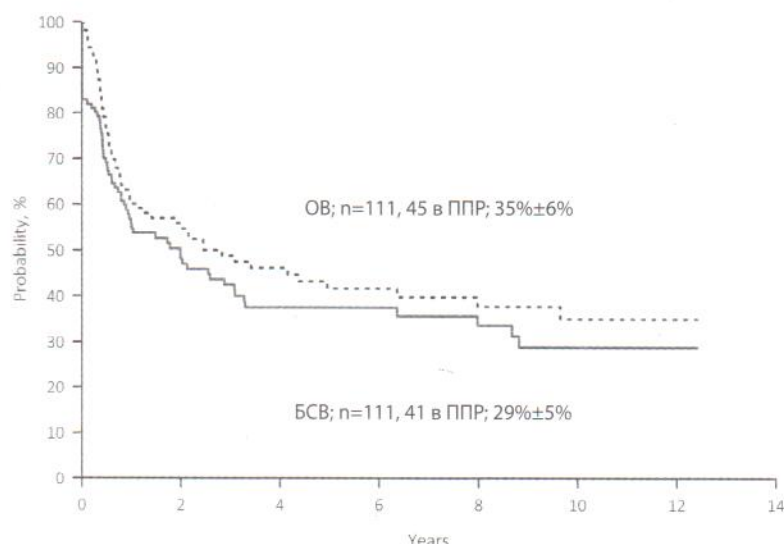


Рис. 2. Показатели ОВ и БСВ всех пациентов, получивших лечение по протоколу ALL-REZ-BFM-2002

в 28,8% случаев и реже – очень ранний (23,5% случаев). Полученные данные распределения рецидива по времени возникновения сопоставимы с таковыми в исследовательской группе NOPHO [11]. По локализации рецидива наиболее часто регистрировался изолированный КМ (59,5% случаев), в 2,2 раза реже (27% случаев) – комбинированный КМ рецидив, изолированный экстрамедуллярный рецидив – в 13,5% случаев. Распределение пациентов в терапевтические группы (S1=1,8%; S2=62,2%; S3=9%; S4=27%) было сопоставимо с данными BFM группы (S1=5%; S2=55%; S3=15%; S4=25%) [12].

Показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) для всех пациентов, получивших лечение по протоколу ALL-REZ-BFM-2002, составили $42 \pm 5\%$ и $38 \pm 5\%$ соответственно (рис. 2).

Современный протокол лечения рецидива ОЛЛ BFM группы основан на стратификации пациентов в различные терапевтические группы на основании времени возникновения рецидива, его локализации и иммунофенотипа бластных клеток (табл. 1). Показано, что время и место возникновения рецидива значимо влияют на БСВ и ОВ пациентов с рецидивом ОЛЛ. Изолированный КМ рецидив ассоциируется с худшим прогнозом, изолированные экстрамедуллярные рецидивы имеют лучший прогноз, а комбинированные КМ рецидивы связаны с промежуточным прогнозом [13–15]. Исходя из терапевтической группы, пациенту назначается оптимальная терапия, в том числе рассматриваются показания для проведения аллотГСК.

Далее представлены результаты лечения пациентов в зависимости от терапевтической группы (табл. 3).

Таблица 3
Результаты лечения пациентов S2 и S3/S4 терапевтических групп

Событие	S2 терапевтическая группа, n=69	S3/S4 терапевтические группы, n=40	p
Полный ответ	63 (91,3%)	25 (62,5%)	0,2
Смерть в индукции	1 (1,5%)	3 (7,5%)	0,1
Без ответа на лечение	4 (5,7%)	12 (30%)	0,004
Потерян из-под наблюдения	1 (1,5%)	0%	0,5
Анализ событий пациентов, достигших полного ответа			
	n=63	n=25	
Очередной рецидив	13 (20,6%)	11 (44%)	0,1
Смерть в ремиссии	14 (12,6%)	7 (28%)	0,7
Вторичная опухоль	2 (3,2%)	0 (0%)	0,4
Потерян из-под наблюдения	1 (1,6%)	1 (4%)	0,5
ППР	34 (54%)	6 (24%)	0,01

Примечание: ППР – полная продолжительная ремиссия.

Как следует из табл. 3, полный ответ достигнут у 91,3% и 62,5% пациентов S2 и S3/S4 терапевтических групп соответственно, что сопоставимо с результатами исследователей BFM группы [10]. Меньший процент достигнутых ремиссий в S3/S4 терапевтических группах обусловлен значимо большим числом пациентов, не ответивших на индукционную терапию ($p=0,004$), что характерно для ранних и очень ранних КМ рецидивов. Очередной рецидив возникал в 2 раза чаще у пациентов S3/S4 терапевтических групп (44% случаев) по сравнению с пациентами S2 группы (20,6% случаев), хотя это преобладание не имело статистической значимости. В целом 5-летняя БСВ пациентов в S2 терапевтической

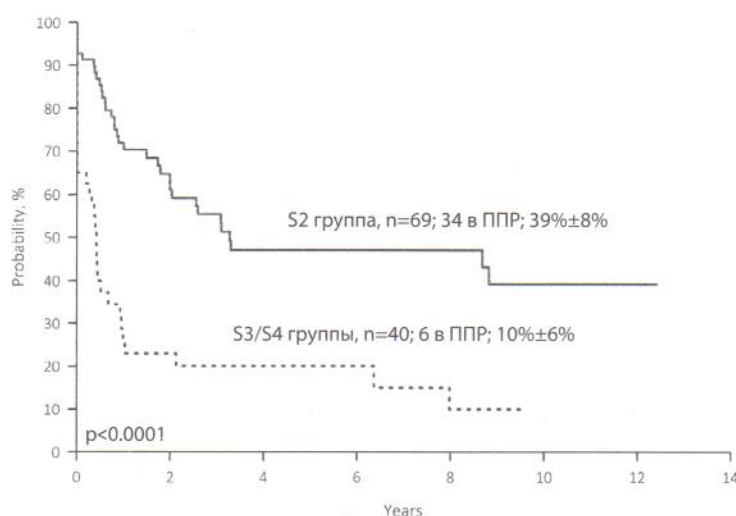


Рис. 3. Показатели БСВ пациентов S2 и S3/S4 терапевтических групп

группе была значимо выше по сравнению с пациентами S3/S4 терапевтических групп, составив $47 \pm 7\%$ и $20 \pm 7\%$ ($p < 0,0001$) (рис. 3).

Продолжительность второй ремиссии у пациентов S3/S4 терапевтических групп составляет около 8 месяцев (для S3) и 3 месяцев (для S4) при использовании только химиотерапии. Приоритетным для пациентов этих терапевтических групп является проведение аллотГСК во второй ремиссии. В нашем исследовании аллотГСК была выполнена 12 пациентам из 25 (48%), достигшим второй ремиссии. Показатель 5-летней БСВ для пациентов S3/S4 терапевтических групп, получивших аллотГСК, был значимо выше по сравнению с пациентами, не получившими аллотГСК, составив $42 \pm 14\%$ и $11 \pm 7\%$ соответственно ($p = 0,0009$) (рис. 4).

Значимость аллотГСК у пациентов высокой группы риска (S3/S4 терапевтических групп) была подтверждена результатами исследований NOPHO группы, которые продемонстрировали 5-летнюю ОВ $46,7 \pm 5,1\%$ у пациентов, получивших аллотГСК, и 5-летнюю ОВ $25 \pm 6\%$ у пациентов без аллотГСК ($p < 0,001$) [11]. В исследовательской BFM группе показатели 5-летней БСВ пациентов у S3/S4 терапевтических групп, получивших аллотГСК, были также значимо выше по сравнению с пациентами без аллотГСК, составив 44% и 0% соответственно [16].

В то же время проведение аллотГСК пациентам S2 терапевтической группы не привело к увеличению показателей БСВ. В нашем исследовании 5-летняя БСВ у пациентов, получавших только ПХТ, была даже незначимо выше ($47 \pm 8\%$) по сравнению с пациентами, получившими аллотГСК во второй ремиссии ($46 \pm 11\%$) ($p = 0,64$) (рис. 5). Аналогичные результаты получены и в BFM группе: 5-летняя БСВ была несколько выше у пациентов S2 терапевтической группы без аллотГСК по сравнению с пациентами, получившими аллотГСК (49% против 39%) [16]. В исследовательской группе NOPHO, проведение аллотГСК у пациентов S2

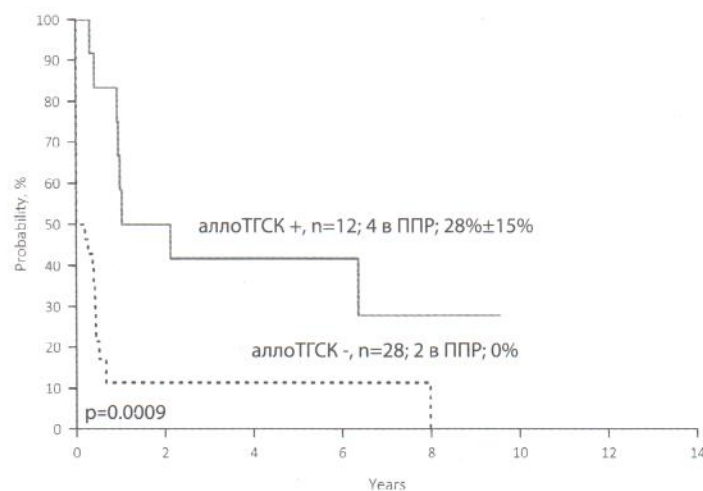


Рис. 4. Показатели БСВ пациентов S3/S4 терапевтических групп в зависимости от проведения аллотГСК

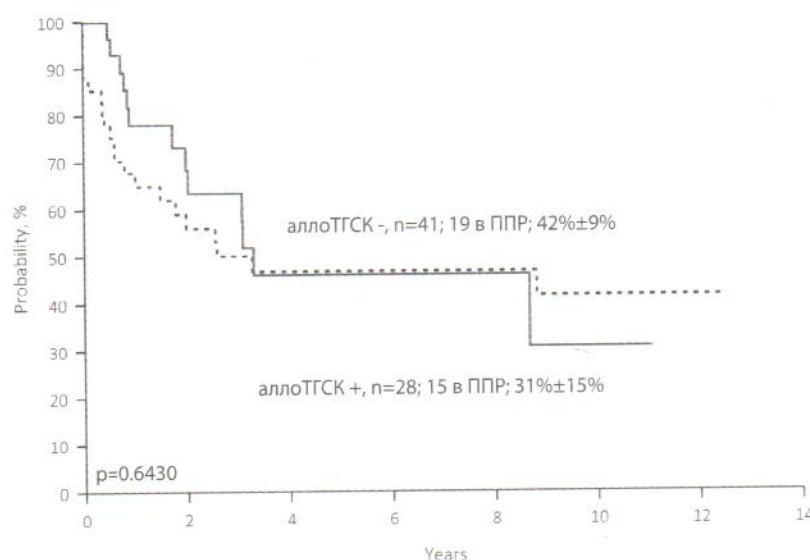


Рис. 5. Показатели БСВ пациентов S2 терапевтической группы в зависимости от проведения аллотГСК

группы даже привело к снижению показателей 5-летней ОВ по сравнению с пациентами без аллотГСК ($61,1 \pm 4,8\%$ против $74,5 \pm 3,6\%$ соответственно, $p=0,02$) [11].

В наше исследование были включены пациенты разных возрастных групп, в том числе молодые взрослые (максимальный возраст на момент диагноза рецидива составил 29,3 года). Известно, что показатель ОБ в группе молодых взрослых ниже по сравнению с пациентами детского возраста на момент диагноза ОЛЛ. В исследовании Fielding et al. было показано, что возраст, мужской пол, локализация и время возникновения рецидива были значимыми прогностическими факторами исхода рецидива [17]. Нами были проанализированы показатели БСВ пациентов младше и старше 18 лет на момент рецидива в зависимости от терапевтической группы и проведения аллоТГСК во второй ремиссии (табл. 4, 5).

Как следует из табл. 4, 4-летняя БСВ в S2 группе была значимо выше у пациентов младше 18 лет, получивших аллотГСК, составив $44 \pm 20\%$, по сравнению с пациентами ≥ 18 лет, составив $15 \pm 13\%$ ($p=0,01$). В то же время в S3/S4 терапевтических группах 4-летняя БСВ не имела значимых различий у пациентов младше и старше 18 лет на момент рецидива после проведения аллотГСК во второй ремиссии ($44 \pm 17\%$ против 0% , $p=0,4$).

В табл. 5 приведены показатели БСВ пациентов S2 и S3/S4 терапевтических групп, не получивших аллотГСК.

Как следует из табл. 5, четырехлетняя БСВ в S2 группе была в 2 раза выше у пациентов <18 лет, не получивших аллотГСК, по сравнению с

Таблица 4
Показатели БСВ пациентов S2 и S3
группы

Терапевтическая группа	Возраст <18 лет	Число пациентов
1	15	
2	9	

Таблица 5
Показатели БСВ пациентов S2 и
контрольной

Терапевтиче- ская группа	Возраст <18 лет	
	Число па- циентов	Число лето
102	36	18
103/104	22	2

пациентами ≥ 18 лет, составив-
ших статистической разницы
54 терапевтических групп был
18 лет, и $17 \pm 15\%$ (0 пациент
женщина ($p=0.5$)).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты лечения рецидивистов ALL-REZ-8FM-2002 сопоставимы с исследовательских группами (62,2%) относится к 5-летней SCB 47%. В то же время S4-группы) имеет 5-летнюю выживаемость пациентов как промис- S4-группы) групп риска достижение аллоТТСК во второй рецидиве значительно улучшало их в S4-терапевтической группы) выживаемости, что доказано для аллоТТСК, все минимальной остаточной болезни: показатели SCB и значимых на лечение, в S3 S4-группы подгрупп, в том числе в эндотерапии. Пациенты ≥ 18 лет и рецидивисты по сравнению с рецидивисты является для низкого риска группы высокого риска, включая подтверждение аллоТТСК.

Таблица 4

Показатели БСВ пациентов S2 и S3/S4 терапевтических групп, получивших аллотГСК во второй ремиссии

Терапевтическая группа	Возраст <18 лет			Возраст ≥18 лет			p
	Число пациентов	Число пациентов в ППР	4-летняя БСВ	Число пациентов	Число пациентов в ППР	4-летняя БСВ	
S2	15	10	44±20%	13	5	15±13%	0,01
S3/S4	9	4	44±17%	3	0	0%	0,4

Таблица 5

Показатели БСВ пациентов S2 и S3/S4 терапевтических групп, не получивших аллотГСК во второй ремиссии

Терапевтическая группа	Возраст <18 лет			Возраст ≥18 лет			p
	Число пациентов	Число пациентов в ППР	4-летняя БСВ	Число пациентов	Число пациентов в ППР	4-летняя БСВ	
S2	36	18	45±10%	5	1	20±18%	0,1
S3/S4	22	2	0%	6	0	17±15%	0,5

пациентами ≥18 лет, составив 45±10% и 20±18% соответственно, хотя и без статистической разницы ($p=0,1$). В то же время БСВ пациентов S3/S4 терапевтических групп была ниже, составив 0% у пациентов младше 18 лет, и 17±15% (0 пациентов в ППР) у пациентов ≥18 лет на момент рецидива ($p=0,5$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты лечения рецидива ОЛЛ в Республике Беларусь по протоколу ALL-REZ-BFM-2002 сопоставимы с аналогичными результатами ведущих исследовательских групп. Нами отмечено, что большая часть рецидивов (62,2%) относится к промежуточной группе риска (S2 группа) с 5-летней БСВ 47%. В то же время пациенты высокой группы риска (S3/S4 группы) имеют 5-летнюю БСВ 20%, составляя 36% пациентов. Большинство пациентов как промежуточной (S2 группа), так и высокой (S3/S4 группы) групп риска достигали второй ремиссии. При этом проведение аллотГСК во второй ремиссии пациентам S3/S4 терапевтических групп значительно улучшало их выживаемость. В то же время у пациентов S2 терапевтической группы проведение аллотГСК не привело к улучшению выживаемости, что диктует необходимость селективного отбора пациентов для аллотГСК, возможно, на основании определения уровня минимальной остаточной болезни после 2 индукционных курсов. Низкие показатели БСВ и значительно большее число пациентов, не ответивших на лечение, в S3/S4 группах требуют поиска новых терапевтических подходов, в том числе внедрения новых химиопрепаратов и таргетной терапии. Пациенты ≥18 лет имеют худший прогноз в отношении исхода рецидива по сравнению с пациентами младше 18 лет, и профилактика рецидива является для них лучшей опцией, что требует выявления среди них группы высокого риска на этапе первичной терапии ОЛЛ с возможным проведением аллотГСК в первой линии.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Vora A., Goulden N., Wade R., Mitchell C. (2013) Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*, vol. 14, no 3, pp. 199–209.
2. Tallen G., Ratei R., Mann G., Kaspers G. (2010) Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, no 14, pp. 2339–2347.
3. Raetz E.A., Michael J., Borowitz, Meenakshi, Devidas (2008) Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group Study. *American Society of Clinical Oncology*, vol. 26, no 24, p. 3971.
4. Bader P., Kreyenberg H., Henze G.H., Eckert C. et al. (2009) Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no 3, pp. 377–384.
5. Krentz S., Hof J., Mendioroz A., Vaggopoulou R. (2013) Prognostic value of genetic alterations in children with first bone marrow relapse of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, vol. 27, no 2, pp. 295–304.
6. Charles G., Mullighan. (2012) Molecular genetics of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Invest.*, vol. 122, no 10, pp. 3407–3415.
7. Kuiper R.P., Waanders E., van der Velden V.H. (2010) IKZF1 deletions predict relapse in uniformly treated pediatric precursor B-ALL. *Leukemia*, vol. 24, no 7, pp. 1258–1264.
8. Hof J., Krentz S., van Schewick C., Körner G. (2011) Mutations and deletions of the TP53 gene predict nonresponse to treatment and poor outcome in first relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no 23, pp. 3185–3193.
9. August K.J., Narendran A., Neville K.A. (2013) Pediatric relapsed or refractory leukemia: new pharmacotherapeutic developments and future directions. *Drugs*, vol. 73, no 5, pp. 439–461.
10. Henze G., Fengler R., Hartmann R., et al. (1991) Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ-BFM-95): a relapse study of the BFM group. *Blood*, vol. 78, no 5, pp. 1166–1172.
11. Oskarsson T., Söderhäll S., Arvidson J., Forestier E., Montgomery S. (2016) Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment, outcome. *Haematologica*, vol. 101, no 1, pp. 68–76.
12. Locatelli F., Schrappe M., Bernardo M.E., Rutella S. (2012) How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, vol. 120, no 14, pp. 2807–2816.
13. Bailey L.C., Lange B.J., Rheingold S.R., Bunin N.J. (2008) Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukemia. *Lancet Oncol.*, vol. 9, no 9, pp. 873–883.
14. Einsiedel H.G., von Stackelberg A., Hartmann R. (2005) Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no 31, pp. 7942–7950.
15. Lawson S.E., Harrison G., Richards S. (2000) The UK experience in treating relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: a report on the medical research council UKALLR1 study. *Br. J. Haematol.*, vol. 108, no 2, pp. 531–543.
16. Borgmann A., von Stackelberg A., Hartmann R. (2003) Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood*, vol. 101, no 10, pp. 3835–3839.
17. Fielding A.K., Richards S.M., Chopra R., Lazarus H.M. (2007) Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*, vol. 109, pp. 944–950.

Поступила/Received: 03.08.2017
Контакты/Contacts: all-rez@mail.ru

Федорова А.С., Прудников Д.В., А.
Республиканский научно-практический
иммунологии, Минск, Беларусь

Fedorova A., Prudnikau D., Aleinik
Belarusian Research Center for Pe

Лечение рецидива крупноклеточной и подростков

Treatment of recurrent
in children and adolescents

Резюме

Несмотря на высокую частоту
крупноклеточной лимфомы (АККЛ)
и, частота рецидивов состав
версий протоколов. Предотвраще
являются приоритетными зада
спективный анализ результатов
пресорированием или рецидиво
5,5 мес. после постановки диагн
развился второй рецидив. Сем
составил 41% (медиана наблю
или гемопоэтических стволов
омаба ведотина был получен
ведотин показали высокую эф
Ключевые слова: анапластич
гемопоэтических стволовых кл

Abstract

Despite the high remission rate
through various conventional ch
one third of patients, without si
as providing effective second-lin
report presents a retrospective
first recurrence was documente
achieved a second remission.
up period of 8 months, 7 patie
rate was 41% for all patients an
transplantation (alloHSCT). In t

Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа