

Мигаль Н.В., Быданов О.И., Лелей А.С., Столярова Е.А., Мовчан Л.В., Волочник Е.В., Вшивкова О.С., Дмитриев В.В., Тарасевич И.В., Казакевич Н.Ф., Артюшкевич Л.В., Белевцев М.В., Алейникова О.В.

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

Mihal N., Bydanov O., Lelej A., Staliarova E., Movchan L., Volochnik E., Vshivkova V., Dmitriev V., Tarasevich I., Kazakevich N., Artushkevich L., Belevtsev M., Aleinikova O.
Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Достижения в терапии острого лимфобластного лейкоза у молодых взрослых Республики Беларусь

Advances in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in young adults

Резюме

Проанализированы результаты лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у 61 пациента (18–29 лет) в период с января 2006 г. по декабрь 2016 г. Показатели OS и EFS молодых взрослых с ОЛЛ составили $74 \pm 7\%$ и $56 \pm 8\%$ соответственно. 14 (87,5%) из 16 пациентов с Т-ОЛЛ находятся в ППР, показатель EFS составил $88 \pm 8\%$. В группе молодых взрослых с ранними предшественниками В-ОЛЛ EFS составила $45 \pm 9\%$, в ППР находится 26 (57,8) из 45 пациентов. Основной причиной неудач были рецидивы заболевания, которые развились у 16 (35,6%) из 45 пациентов с ранним В-ОЛЛ. Результаты нашего исследования обосновывают рациональность использования педиатрического протокола ALL-MB-Минск 2010 для лечения молодых взрослых с ОЛЛ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, молодые взрослые, 5-летняя бессобытийная выживаемость, 5-летняя общая выживаемость.

Abstract

In this investigation we analyzed the relationship between the results of immunosuppressive therapy (IST) in children with acquired aplastic anemia (AA) and the colony formation capacity of bone marrow hematopoietic progenitor cells. Fifty eight patients with AA at diagnosis were studied between 2007 and 2016. We used technique of precursor cell cultures in methylcellulose semisolid medium. The number of granulocytes and macrophages colony-forming units (CFU-GM) and erythroid burst forming units (BFU-E) were considerably below normal or lacked in 93% of the patients with AA. Fifty children with AA received IST (antithymocyte globulin and cyclosporine A). Thirty one (65%) of the patients achieved remission and 19 (35%) didn't respond to treatment. We examined the numbers of CFUs during the therapy. The numbers of CFU-GM and BFU-E increased after IST beginning in most patients with therapeutic response to IST, and 90% of children had CFU-GM within the normal range to 64 day of IST. The increment of BFU-E appeared later in this

group of patients. Thus, recovery of immunosuppressive therapy in children with AA. **Keywords:** colony formation capacity, aplastic anemia, immunosuppressive therapy.

■ ВВЕДЕНИЕ

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – вид лейкоза у детей, встречающийся с частотой 1:1000. По данным Детского онкологического центра (ДООЦ) частота ОЛЛ составляет 26,5% среди детей и лишь около 2% у взрослых (18–20 лет). Современная терапия (ПХТ), базирующаяся на риске, позволяет достигнуть бессобытийной выживаемости (EFS) у детей до 82% [1–3]. Результаты в сравнении с детьми менее успешны в Западной Европе, показатели OS взрослых с ОЛЛ колеблются – лишь 20% [6, 7]. По опыту Института рака (США), на основании исследования (с 1973 по 2004 г.) 15 лет и 20–29 лет составила 6%.

Неудовлетворительные результаты лечения ОЛЛ связывают с большим количеством рецидивов. Во-первых, имеются биологические особенности ОЛЛ, более часто встречающиеся поломки, такие как t(9;22), способствующие развитию резистентности. Во-вторых, наиболее важным фактором является разрыв выживаемости между детьми с ОЛЛ и взрослыми. Несмотря на то, что протоколы ПХТ, по которым лечат группы пациентов [12–14]. Сложность ОЛЛ является особым контингентом, биологически неблагоприятным, для них группа промежуточных. Для взрослых с ОЛЛ разработаны протоколы, так и для детей, объясняется худшая переносимость токсичности [6, 8, 14]. Интенсивные протоколы, разработанные для лечения лиц молодого возраста, не являются проблемой являются тяжестью проведения ПХТ [15, 16].

group of patients. Thus, recovery hematopoietic progenitor CFU-GM to normal level during the immunosuppressive therapy in most cases correlate with hematological response.

Keywords: colony formation capacity, hematopoiesis precursors, CFU-GM, BFU-E, acquired aplastic anemia, immunosuppressive therapy.

■ ВВЕДЕНИЕ

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – самый распространенный вид лейкоза у детей, встречающийся в возрасте между двумя и десятью годами. По данным Детского канцер-субрегистра Республики Беларусь, частота ОЛЛ составляет 26,5% от всех злокачественных новообразований у детей и лишь около 2% среди взрослых, в том числе и молодых взрослых (18–20 лет). Современные протоколы полихимиотерапии (ПХТ), базирующиеся на риск-адаптированном подходе в лечении, позволяют достигнуть бессобытийной выживаемости (event-free survival – EFS) у детей до 82% [1–3]. Результаты терапии ОЛЛ у молодых взрослых в сравнении с детьми менее обнадеживающие [4, 5]. К 2000 г. в странах Западной Европы показатель общей выживаемости (overall survival – OS) взрослых с ОЛЛ колебался на уровне 35–45%, в Республике Беларусь – лишь 20% [6, 7]. По опубликованным результатам Национального института рака (США), на основании проведенного ретроспективного исследования (с 1973 по 2004 г.), 5-летняя OS в возрастных группах 15–19 лет и 20–29 лет составила 61,1% и 44,8% соответственно [8].

Неудовлетворительные результаты лечения у молодых взрослых с ОЛЛ связывают с большим количеством неблагоприятных факторов. Во-первых, имеются биологические особенности ОЛЛ у молодых взрослых: более часто встречающиеся, чем у детей, неблагоприятные генетические поломки, такие как t(9;22)(q34;q11) и t(4;11)(q21;q23); более быстрое развитие резистентности к цитостатическим средствам [10, 11]. Во-вторых, наиболее важным фактором в значительной разнице в выживаемости между детьми с ОЛЛ и молодыми взрослыми с ОЛЛ являются протоколы ПХТ, по которым исторически по-разному лечат данные группы пациентов [12–14]. Следует учитывать, что молодые взрослые с ОЛЛ являются особым контингентом пациентов: высокая частота прогностически неблагоприятных факторов риска изначально определяет для них группу промежуточного или высокого риска. Протоколы ПХТ у взрослых с ОЛЛ разработаны без дифференциации возраста и одинаковы как для молодых, так и для пожилых пациентов (старше 60 лет). Этим объясняется худшая переносимость ПХТ, не всегда связанная с высокой токсичностью [6, 8, 14]. Интенсивность терапии, предусмотренная в протоколах, разработанных для всей взрослой популяции, недостаточна для лечения лиц молодого возраста (до 30 лет). Кроме того, серьезной проблемой являются тяжелые осложнения, возникающие в процессе проведения ПХТ [15, 16].

Отдельно можно выделить группу социально-экономических факторов. Программное лечение, именно соблюдение условий протокола, у данной категории пациентов применяется редко. В большинстве случаев не соблюдаются принципы тайминга и сопроводительной терапии, необоснованные задержки старта терапии и/или продолжение проведения ПХТ.

Для любых клинических исследований главным моментом является стандартизация, выполнение и строгое следование условиям протокола [16]. Важное различие в терапии ОЛЛ среди детей и молодых взрослых, и это часто обсуждается в статьях и отражается на результатах лечения, является наблюдение (follow-up). Детям с ОЛЛ можно проводить пролонгированные исследования отдаленных осложнений и результатов, что достаточно сложно среди молодых взрослых. Таким образом, на сегодняшний день в развитых странах мира, в том числе и Республике Беларусь, стратегии лечения ОЛЛ у молодых взрослых пытаются приблизить к стратегиям лечения детей [16–18].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать результаты лечения ОЛЛ у молодых взрослых (18–29 лет) в период с января 2004 г. по декабрь 2016 г.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пролечен 61 пациент с впервые установленным диагнозом ОЛЛ (denovo) в возрасте 18–29 лет (медиана возраста 22,2 года), получавшие лечение только на базе ГУ РНПЦДОГИ в период наблюдения с января 2004 г. по декабрь 2016 г. Медиана наблюдения для EFS составила 2,98 л для OS – 3,24 г. С января 2004 г. были предприняты первые попытки лечения молодых взрослых с ОЛЛ (n=7) по протоколам ALL-MB – 2002 и ALL-MB – 2008, а с января 2010 г. все пациенты с ОЛЛ в возрасте от 18 до 29 лет получали лечение на базе ГУ РНПЦДОГИ. Обязательными критериями включения в исследование были: возраст – 18–29 лет; впервые установленный диагноз ОЛЛ; пациенты, не получавшие химиотерапии до начала специального лечения; наличие письменного информированного согласия на лечение по протоколу ALL-MB-Минск 2010. Пациенты со зрелым В-иммунофенотипом ОЛЛ (L3 по FAB-классификации) в исследование не включались. Среди пациентов преобладали лица мужского пола. Соотношение составило 2,4:1 (43 (70,5%) мужчины и 18 (29,5%) женщин). Распределение пациентов в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток выявило: с Т-фенотипом было 16 пациентов (26,2%) и с ранними предшественниками В-иммунфенотипа – 45 (73,8%), что соответствует литературным данным [9]. Инициальный уровень лейкоцитов в периферической крови колебался от 0,6×10⁹/л до 235×10⁹/л (медиана 21×10⁹/л). Нейтролейкоз на момент диагностики выявлен у 13 (21,3%) пациентов.

Диагноз ОЛЛ устанавливался при обнаружении более 25% бластов в КМ морфологическим методом с проведением цитохимических реакций (исследования на миелопероксидазу, липиды, гликоген, неспецифическую эстеразу) согласно принятой FAB-классификации (French-American-British) острых лейкозов. Нейтролейкоз диагностировался при

Таблица 1

Панель моноклональных антител лейкозов

№	FITC
1	HLA-DR
2	CD4
3	CD2
4	CD19
5	CD20
6	IgM
7	CD65
8	Tdt
9	MPO
10	cylgM

Толмачева:

Знаменитая фирма Backman Coulter.

○ - цитоплазматический (внутриклеточный)

натичии любого количества бл
следовании ликвора.

Анализ иммунофенотипических полученных из костного мозга многопараметрической проточной иммунофенотипирования использовал панель моноклональных антител с центными метками FITC, PE, PC5.

Цитогенетическое исследование в рамках первичной диагностики информативными для 33 пациентов был не выполнен или проведено не было. Количество метафазных пластинок кариотип определен у 23 (69,7%) пациентов. Нарушения – у 8 (24,2%), единичные. Нормальный кариотип выявлен у 15 (65,4%) пациентов. Хромосом обнаружены у 7 пациентов. 2. гипердиплоидный набор – у 1 (16,4%) пациентов диагностирован. Транслокации: 3 пациента с t(4;11)(p21;p23) – 100%. Также обнаружена транслокация t(1;2)(p34;p11) – 100%. С другими молекулярно-генетическими методами (полимеразной цепной реакции (ПЦР)) выявлены: у 3 – MLL/AF4; у 7 – BCR/ABL.

Для пациентов с ранним В-статуса гена IKZF1 проводили «реальном времени», как описано ранее [10]. Обнаружен «дикий» тип (wtIKZF1) и еще у 1 (2,2%) – субклон

Таблица 1

Панель моноклональных антител для диагностического иммунофенотипирования острых лейкозов

№	FITC	PE	PC-5	PC-7
1	HLA-DR	CD14	CD3	CD45
2	CD4	CD1a	CD8	CD45
3	CD2	CD117	CD34	CD45
4	CD19	CD33	CD10	CD45
5	CD20	CD22	CD5	CD45
6	IgM	CD13	CD7	CD45
7	CD65	CD15	CD56	CD45
8	Tdt	cyCD79a	–	CD45
9	MPO	cyCD22	cyCD3	CD45
10	cylgM	–	–	CD45

Примечания:

Все МКА фирмы Backman Coulter.

СУ – цитоплазматический (внутриклеточный) маркер.

наличии любого количества бластных клеток при цитологическом исследовании ликвора.

Анализ иммунофенотипических характеристик опухолевых клеток, полученных из костного мозга (КМ) пациентов, выполняли методом многопараметрической проточной цитометрии. Для диагностического иммунофенотипирования использовали представленную в табл. 1 панель моноклональных антител (МКА), конъюгированных с флуоресцентными метками FITC, PE, PC5, PC7.

Цитогенетическое исследование выполнялось у всех пациентов в рамках первичной диагностики. Данные исследования оказались информативными для 33 пациентов (54,1%). В остальных случаях анализ был не выполнен или проведен в недостаточной мере из-за малого количества метафазных пластинок или их плохого качества. Сложный кариотип определен у 23 (69,7%) молодых взрослых, структурные нарушения – у 8 (24,2%), единичные структурные нарушения – у 2 (6,1%). Нормальный кариотип выявлен у 2 пациентов. Числовые нарушения хромосом обнаружены у 7 пациентов с ОЛЛ: гиподиплоидный набор – у 2, гипердиплоидный набор – у 2, псевдодиплоидный набор – у 3. У 10 (16,4%) пациентов диагностированы прогностически неблагоприятные транслокации: 3 пациента с t(4;11), 7 – с t(9;22). У одного молодого взрослого обнаружена транслокация (12;21). Соответственно, у 10 пациентов с другими молекулярно-генетическими методами (FISH и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)) выявлены значимые химерные онкогены: у 3 – MLL/AF4; у 7 – BCR/ABL (p190); у 1 – TEL/AML.

Для пациентов с ранним В-фенотипом определялись IKZF. Оценку статуса гена IKZF1 проводили методами традиционной ПЦР и ПЦР в «реальном времени», как описано ранее [20, 21]. У 15 (33,3%) пациентов обнаружен «дикий» тип (wtIKZF), у 1 – (2,2%) выявлена делеция (delx3 IKZF) и еще у 1 (2,2%) – субклон (subclonal IKZF).

Протокол ALL-MB-Минск 2010 является модификацией протокола ALL-MB-2008 кооперативной исследовательской группы MB (Москва–Берлин) для лечения детей и подростков с ОЛЛ [19]. Модификация протокола заключалась в следующем: пациенты на момент постановки диагноза были разделены на 2 терапевтические группы в соответствии с условиями протокола: группа промежуточного риска (ImRG) и группа высокого риска (HRG) и получали соответствующее лечение. Терапию по ветви HRG получали пациенты с гиперлейкоцитозом $>100.000 \times 10^9/\text{л}$ в ПК на момент постановки диагноза, пациенты с наличием прогностически неблагоприятных транслокаций t(4;11) и не вышедшие в ремиссию на 36-й день индукционной терапии. Для всех пациентов HRG предусматривалось проведение трансплантации гемопоэтическими стволовыми клетками (ТГСК). Пациенты с Ph-позитивным вариантом ОЛЛ, что соответствует транслокации (9;22) (химерный онкоген BCR/ABL p190), получали лечение по ветви ImRG с применением таргетного препарата, ингибитора тирозинкиназы, иматиниба.

Подробное описание терапевтического плана и критериев распределения по группам риска представлены в оригинальных протоколах, доступных для широкого прочтения [19]. Метод слепой рандомизации, используемый на протоколах кооперативной исследовательской группы по изучению ОЛЛ у детей и подростков (руководитель проф., д.м.н. А.И. Карачунский, Российская Федерация), к терапии молодых взрослых не применялся. Все молодые взрослые на этапе индукционной терапии получали пегелированную аспарагиназу (ПЭГ-аспарагиназа) на 3-й день от старта терапии в дозе 1000 МЕ/м² в течение 1 часа в сочетании с глюкокортикостероидами (дексаметазон) дозе 6 мг/м² в течение 36 дней. На первой консолидации все лица молодого возраста получали высокодозный метотрексат в дозе 2 г/м² 1 раз в 2 недели (№ 3). В последующие две консолидации пациенты получали метотрексат в дозе 30 мг/м², однократно в неделю (№ 12) внутримышечно. Доза L-аспарагиназы на всех консолидациях составляла 10000 ЕД/м² еженедельно внутримышечно (№ 18). Пациенты с нейрорлейкозом получали лучевую терапию в дозе 18 Гр после завершения интенсивной ПХТ. Поддерживающая терапия была у всех пациентов одинаковой и продолжалась суммарно 2 года от начала лечения.

В нашем исследовании пациенты с ОЛЛ распределились по группам риска следующим образом: 54 (88,5%) пациента лечились в подгруппе ImRG и 7 (11,5%) – в подгруппе HRG.

ТГСК проведена 10 молодым взрослым: в первой ремиссии ОЛЛ троим пациентам из HRG и во второй ремиссии (в связи с развившимся рецидивом ОЛЛ) – 7.

Критериями ответа на проведенную ПХТ были: полный ответ (CR) – количество бластных клеток в КМ менее 5% и отсутствие внекостномозговых очагов поражения; смерть в индукции (или ранняя смерть) – все смертельные случаи до 36-го дня индукционной терапии; смерть в ремиссии – гибель пациента, достигшего клинико-морфологической ремиссии; рецидивы – появление в КМ бластов более 20% и/или выявление внекостномозговых лейкоэмических очагов (яички, центральная нервная система).

Компьютерная обработка с использованием статистической оценки выживаемости пациентов. Кумулятивная частота развития конкурирующих рисков. Различия с использованием Log-rank $p < 0,001$ считались статистически значимыми. Анализ произведен на 1.12.2017.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 2 представлены результаты продолжительности ремиссии. Четыре пациента погибли от инфекции после проведения ПХТ (1 пациент на этапе консолидации). У 16 (26%) пациентов ОЛЛ.

Показатели OS и EFS составили 74±7% и 56±8% соответственно.

Таблица 2

Результаты лечения (протокол ALL-MB-2010)

Результат
Всего
Смерть в индукции
Нет ответа на терапию
Смерть в ремиссии
Рецидивы
ППР*

Примечание: ППР* – полная продолжительность ремиссии.



Рис. 1. Общая и бессобытийная выживаемость.

Компьютерная обработка полученных данных проводилась с использованием статистической программы Statistica for Windows 6.0. Для оценки выживаемости пациентов применялся метод Каплана – Мейера. Кумулятивная частота развития рецидивов была рассчитана методом конкурирующих рисков. Различия выживаемости в группах оценивались с использованием Log-rank-теста. Показатели $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$ и $p \leq 0,001$ считались статистически значимыми. Цензурирование наблюдений произведено на 1.12.2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 2 представлены результаты лечения пациентов с ОЛЛ. В полной продолженной ремиссии находятся 40 (65,6%) молодых взрослых. 4 пациента погибли от инфекционных осложнений, возникших на фоне проведения ПХТ (1 пациент на этапе индукционной терапии и 3 – на этапах консолидации). У 16 (26,2%) молодых взрослых развились рецидивы ОЛЛ.

Показатели OS и EFS молодых взрослых ($n=61$) с ОЛЛ составили $74 \pm 7\%$ и $56 \pm 8\%$ соответственно (рис. 1).

Таблица 2

Результаты лечения (протокол ALL-MB-Минск 2010) пациентов ($n=61$) с ОЛЛ

Результат	n (количество пациентов), %
Всего	61(100%)
Смерть в индукции	1 (1,7%)
Нет ответа на терапию	1 (1,7%)
Смерть в ремиссии	3 (4,9%)
Рецидивы	16 (26,2%)
ППР*	40 (65,6%)

Примечание: ППР* – полная продолженная ремиссия.

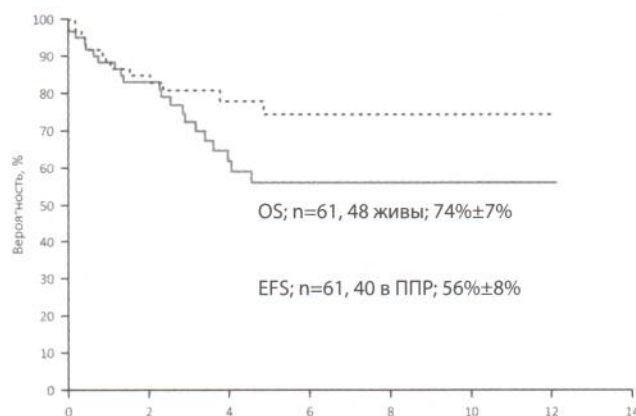


Рис. 1. Общая и бессобытийная выживаемость молодых взрослых (18–29 лет) с ОЛЛ

На рис. 2 представлены кривые выживаемости в зависимости от иммунофенотипа ОЛЛ. 14 (87,5%) из 16 пациентов с Т-ОЛЛ находятся в ППР. Показатель EFS для этой группы молодых взрослых составил $88 \pm 8\%$. Несколько иначе выглядит группа пациентов с ранними В-ОЛЛ. Только 26 (57,8%) из 45 молодых взрослых находятся в ППР, показатель EFS составил $45 \pm 9\%$, что в 2 раза ниже, чем у пациентов с Т-ОЛЛ, $p < 0,0535$. Риск развития рецидивов (CI Relapses) оказался значительно выше у пациентов с В-иммунофенотипом ($p < 0,0059$).

Проанализированы события в рассматриваемых группах пациентов. Два пациента с Т-ОЛЛ погибли: 1 – от инфекционного осложнения (ранняя смерть) и 1 – не ответил на проводимую терапию. На 15-й день индукционной терапии у 3 (18,75%) пациентов отмечен медленный ответ на проводимую индукционную терапию, а именно – более 10% бластов в КМ. К 36-му дню двое из трех пациентов с медленным ответом на 15-й день достигли морфологической ремиссии, и у одного – отсутствие выхода в ремиссию на 36-й день индукции (отсутствие ответа на терапию). В последующем у пациента не была достигнута ремиссия и после проведения блоков ПХТ.

По-другому обстояло дело в группе молодых взрослых с ранним В-ОЛЛ. На 15-й день индукционной терапии у 15 (33,3%) из 45 пациентов зафиксирован медленный ответ на проводимую терапию. К 36-му дню полной морфологической ремиссии достигли 45 (100%) пациентов. Однако в ППР находятся 26 (57,8%) из 45 молодых взрослых. Основной

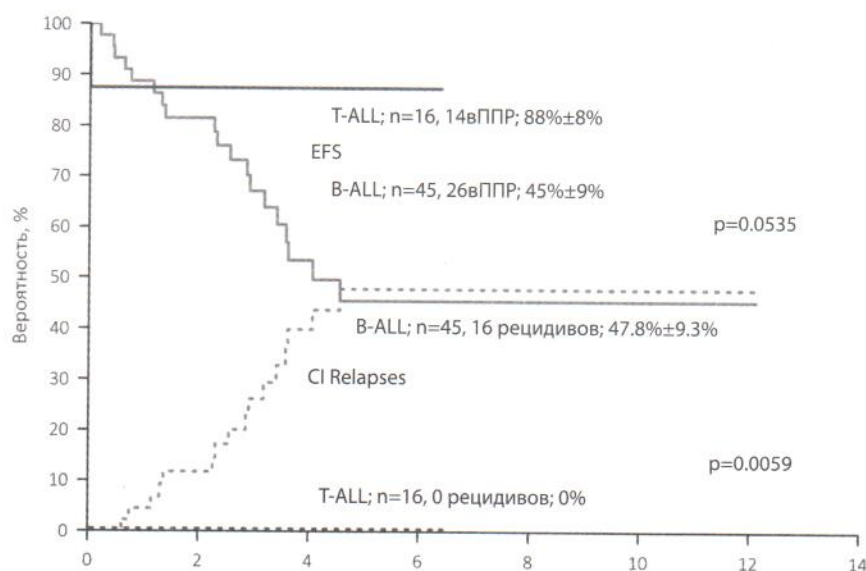


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость и кумулятивная вероятность развития рецидивов (CI Relapses) у молодых взрослых (18–29 лет) с ОЛЛ в зависимости от иммунофенотипа

причиной неудач для этой груп развились у 16 (35,6%) из 45 па

По литературным публикац ПХТ у молодых взрослых по пе витие тромбозов, которые ассо с-аспарагиназы/пегилированно исследовании тромбозы разв Распределение тромбозов в зав щим: вены нижних конечностей чичные вены (связь с центральн вены предплечья – 1/13 (7,7%); поперечный и сигмовидный си ГУ РНПДЦОГИ проводится науч нию факторов возникновения т с ОЛЛ (научный руководитель – ным данным, доминирующим ф тов с ОЛЛ на фоне проведения П

Проанализированы биологи с ранним В-фенотипом ОЛЛ. Дан лее многочисленной и неблагоп ПХТ и долгосрочной выживаемо лодых взрослых был оценен ст ИКZF1. Делеция в локусе ИКZF1 (И тов: в одном из этих случаев дел субклоне лейкозных клеток (по гетерогенности опухолевого кле погибли от прогрессирования. У в локусе ИКZF1 выявлены не были

Результаты цитогенетическо тивными для 33 (54,1%) из 61 па ный кариотип и находятся в ППР. со сложным кариотипом достигл казатель EFS составил $30 \pm 14\%$. О Исследованы цитогенетические ним В-фенотипом ОЛЛ. 10 (22,2%) ные транслокации: 3 пациента с ti результаты лечения в группе мо транслокациями. Все пациенты (ской ремиссии. Однако все моло, от инфекционных осложнений (с очень ранние костномозговые р противорецидивным блокам ПХТ

Все пациенты с t(9;22) (n=7) до ППР находятся 4 (57,1%) пациента молодых взрослых рецидивы (ко щонных осложнений (смерть в р

Было также показано, что па солными нарушениями демонстр тийную выживаемость по сравне ских абераций. Так, EFS в группе л

причиной неудач для этой группы пациентов были рецидивы, которые развились у 16 (35,6%) из 45 пациентов.

По литературным публикациям одной из особенностей проведения ПХТ у молодых взрослых по педиатрическим протоколам является развитие тромбозов, которые ассоциируют с использованием препаратов L-аспарагиназы/пегилированной аспарагиназы [4, 5, 14, 15]. В нашем исследовании тромбозы развились у 13 (21,3%) из 61 пациента с ОЛЛ. Распределение тромбозов в зависимости от локализации было следующим: вены нижних конечностей (бедро, голени) – 7/13 (53,8%); подключичные вены (связь с центральным венозным катетером) – 3/13 (23,1%); вены предплечья – 1/13 (7,7%); сосуды головного мозга (сагиттальный, поперечный и сигмовидный синус) – 2/13 (15,4%). В настоящее время в ГУ РНПДЦОГИ проводится научно-исследовательская работа по изучению факторов возникновения тромбозов у детей и молодых взрослых с ОЛЛ (научный руководитель – д.м.н. В.В. Дмитриев). По предварительным данным, доминирующим фактором развития тромбозов у пациентов с ОЛЛ на фоне проведения ПХТ является возрастной показатель.

Проанализированы биологические особенности молодых взрослых с ранним В-фенотипом ОЛЛ. Данная группа пациентов является наиболее многочисленной и неблагоприятной в плане ответа на проводимую ПХТ и долгосрочной выживаемости. До начала лечения у 17 из 45 молодых взрослых был оценен статус гена транскрипционного фактора IKZF1. Делеция в локусе IKZF1 (IKZF1del) выявлена у двух (4,4%) пациентов: в одном из этих случаев делеция определялась лишь в минорном субклоне лейкозных клеток (по данным iFISH), что свидетельствует о гетерогенности опухолевого клона у данного пациента. Оба пациента погибли от прогрессирования. У 15 (33,3%) молодых взрослых делеции в локусе IKZF1 выявлены не были.

Результаты цитогенетического исследования оказались информативными для 33 (54,1%) из 61 пациента. Два пациента имели нормальный кариотип и находятся в ППР. Десять (43,4%) из 23 молодых взрослых со сложным кариотипом достигли полной продолженной ремиссии, показатель EFS составил $30 \pm 14\%$. Основными неудачами были рецидивы. Исследованы цитогенетические особенности молодых взрослых с ранним В-фенотипом ОЛЛ. 10 (22,2%) из 45 пациентов имели неблагоприятные транслокации: 3 пациента с t(4;11) и 7 – с t(9;22). Проанализированы результаты лечения в группе молодых взрослых с неблагоприятными транслокациями. Все пациенты (n=3) с t(4;11) достигли морфологической ремиссии. Однако все молодые взрослые с t(4;11) погибли: один – от инфекционных осложнений (смерть в ремиссии); у двоих развились очень ранние костномозговые рецидивы резистентные к проводимой противорецидивным блокам ПХТ с применением ТГСК.

Все пациенты с t(9;22) (n=7) достигли морфологической ремиссии. В ППР находятся 4 (57,1%) пациента. Основными событиями были: у двоих молодых взрослых рецидивы (костномозговые) и один погиб от инфекционных осложнений (смерть в ремиссии).

Было также показано, что пациенты с неблагоприятными хромосомными нарушениями демонстрируют достоверно худшую бессобытийную выживаемость по сравнению с пациентами без цитогенетических абераций. Так, EFS в группе пациентов с t(9;22) и t(4;11) составила

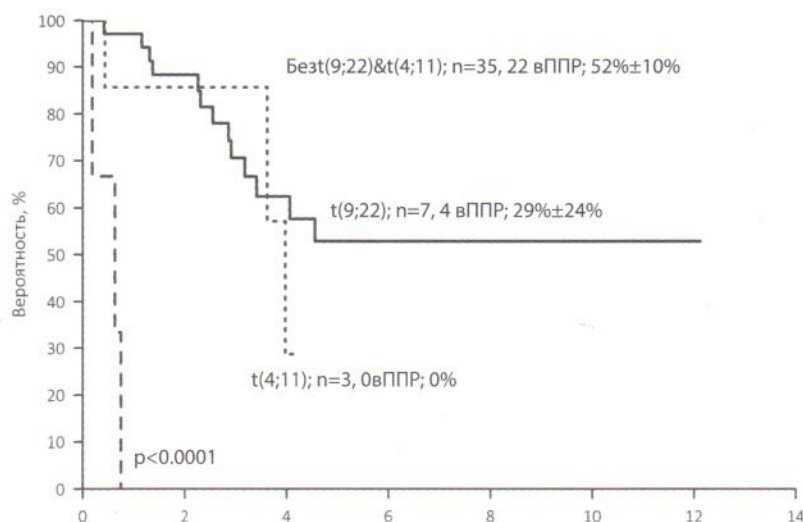


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость молодых взрослых с ОЛЛ в зависимости от цитогенетических маркеров

29±24% и 0% соответственно, в группе сравнения – 52±10%, $p=0,0001$ (рис. 3).

Согласно литературным данным, молодые взрослые с данными транслокациями обладают высокой скоростью достижения полной ремиссии после индукционной терапии (более 90%). Однако в течение первых двух лет имеют высокий риск возникновения рецидива с быстрым развитием лекарственной резистентности, если пациенты получали только ПХТ без ТГСК.

ТГСК проведена 10 (15,4%) из 61 пациента. Показатель OS составил 48±21%.

ТГСК в первой линии терапии, согласно условиям протокола, была проведена 3 пациентам: двоим молодым взрослым с $t(9;22)$ и одному с инициальным гиперлейкоцитозом (более $200 \times 10^9/\text{л}$). Показатель OS составил 53±25%. В ППР находятся двое пациентов. Один пациент с $t(9;22)$ погиб от костномозгового раннего рецидива.

ТГСК во второй линии терапии (после выхода во вторую ремиссию после проведенной противорецидивной ПХТ) была проведена 7 молодым взрослым. Двое пациентов имели $t(9;22)$, один – $t(4;11)$. Показатель OS составил 67±27%. В ППР находятся 5 пациентов. У 2 молодых взрослых после проведенной ТГСК развились рецидивы, ставшие причиной смерти.

На сегодняшний день результаты различных международных исследований свидетельствуют о более высокой эффективности лечения

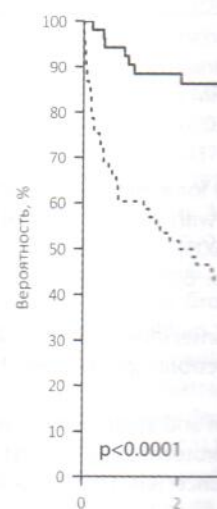


Рис. 4. Общая выживаемость молодых взрослых с ОЛЛ

молодых взрослых с ОЛЛ при использовании педиатрических протоколов. Северо-американская исследовательская группа по изучению рака и ОЛЛ CALGB (the North American Cancer and Acute Leukemia Group B) и исследовательская группа по изучению детского рака CCG (the Children's Cancer Group) ретроспективно оценили результаты лечения молодых взрослых по «взрослым» и педиатрическим протоколам. Медиана наблюдений составила 7 лет. Пациенты, получавшие терапию по протоколу CCG, имели EFS 63% и OS 67%, а у молодых взрослых, которые проходили лечение по протоколу CALGB, показатель EFS составил 34%, а показатель OS – 46% [14]. Boissel et al. оценили результаты терапии молодых взрослых с ОЛЛ по протоколу Французской кооперативной группы ОЛЛ для детей FRALLE-93 (French ALL Cooperative Group) и продемонстрировали увеличение полной ремиссии – до 94% пациентов, 5-летней EFS – до 67% [22]. Rytting M. и соавт. продемонстрировали, что режим ABFM (adultyanger BFM) может быть успешно применен пациентам до 21 года с Ph-отрицательным ОЛЛ, основываясь на очень благоприятных результатах, особенно у пациентов с быстрым ответом на индукционную индукции: 3-летняя OS – 74% (ABFM) против 41% (hyper-CVAD); 3-летняя CRD – 70% (ABFM) против 66% (hyper-CVAD) [13].

В Республике Беларусь до 2010 г. молодые взрослые с ОЛЛ получали лечение по другим программам, а с 2010 г. все молодые взрослые с ОЛЛ получают лечение по модифицированному педиатрическому протоколу ALL-MB-Минск 2010, утвержденному в ГУ РНПДЦОГИ. Сравнили отдаленные результаты лечения молодых взрослых с ОЛЛ за равные временные периоды (6-летние): с 2003 г. по 2009 г. (данные канцера-регистра Республики Беларусь представлены Левиным Л.Ф.) количество

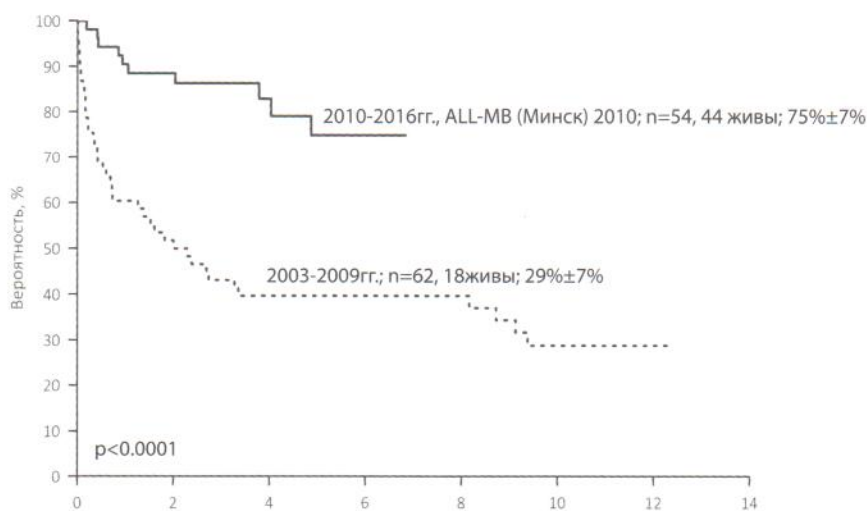


Рис. 4. Общая выживаемость молодых взрослых (18–29 лет) в зависимости от протоколов лечения

пациентов 62; с 01.01.2010 г. по 31.12.2016 г. группа пациентов (n=54), пролеченная по протоколу ALL-MB-Минск 2010. Показатель OS молодых взрослых за период 2010–2016 гг. (n=54) оказался значительно выше в сравнении с пациентами за период 2003–2009 гг., $p < 0,0001$ (рис. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о несомненном преимуществе лечения пациентов возрастной группы 18–29 лет по модифицированному педиатрическому протоколу ALL-MB-Минск 2010. Результаты нашего исследования обосновывают рациональность использования данного протокола для лечения молодых взрослых с ОЛЛ. Частота достижения полной ремиссии, показатели общей и бессобытийной выживаемости говорят о высокой эффективности лечения ОЛЛ у данной возрастной группы по педиатрическим протоколам.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Протокол ALL-MB-Минск 2010 при лечении молодых взрослых показал более высокую эффективность по сравнению со стандартными педиатрическими программами лечения ОЛЛ (наблюдаемая выживаемость $64 \pm 10\%$ vs $29 \pm 7\%$, $p = 0,0004$). Полученные результаты сравнимы с данными ведущих мировых исследовательских групп. Факторами риска у молодых взрослых с ОЛЛ являются: высокий удельный вес прогностически неблагоприятных цитогенетических/молекулярно-генетических нарушений, склонность к тромбозам (в том числе жизнеугрожаемым). Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является эффективным методом терапии ОЛЛ у молодых взрослых в группе высокого риска, а также в лечении рецидива заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА

- Vora A., Goulden N. (2014) Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncology* (electronic journal), vol. 15, no 8, pp. 809–18. doi: 10.1016/S1473-2045(14)70243-8
- Henze G., v Stackelberg A., Eckert C. (2013) ALL-REZ BFM--the consecutive trials for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Klinische Padiatrie* (electronic journal), vol. 1, pp. S73–78. doi: 10.1055/s-0033-1337967
- von Stackelberg A., Völzke E., Kühl J. (2011) Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *European Journal of Cancer* (electronic journal), vol. 47, no 1, pp. 90–7. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.020
- Ramanujachar R., Richards S., Hann I. (2007) Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatric Blood Cancer*, vol. 48, no 3, pp. 254–261.
- Ram R., Wolach O., Vidal L., C... adults with acute lymphoblastic leukemia: inspired regimens: systematic review. *Journal of Clinical Oncology*, pp. 472–478.
- Gatta G., Rossi S., Foschi R... European children, adolescents and young adults from 1982 to 2002. *Haematologica*, vol. 92, no 1, pp. 1–10.
- Leley A., Bydanov O., Alek... leukemia in young people: clinical and immunopathology in perspective. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 30, no 1, pp. 1–10.
- Stock W., La M., Sanford B... adults with acute lymphoblastic leukemia: the Children's Cancer Group experience. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 112, no 5, pp. 1646–1655.
- Parma M., Viganò C., Fumagalli B... B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (t(9;22)(q34;q11), if Promptly Achieved Molecular Remission. *Medical Journal*, vol. 7, no 1. doi: 10.1016/j.mj.2010.01.001
- Bassan R., Spinelli O., Oldani E., Terruzzi E., Fabris P., Cassi G., Ciceri F., Bernardi M., G... Rambaldi A. (2009) Improved outcome of minimal residual disease (electronic journal), vol. 113, no 1, pp. 1–10.
- Gokbuget N., Kneba M., Raff A., Ludwig W., Maschmeyer G., D. (2012) Adult patients with poor prognosis and are cancer. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 120, no 9, pp. 1868–1875.
- Raff T., Gokbuget N., Lusch M., Hoelzer D., Bruggemann M. (2006) Minimal residual disease detected by prospective monitoring in the GMALL 06/99 and 07/00 trials. *Blood*, vol. 108, no 1182, pp. 1011–1017.
- Rytting M., Thomas D., O'... Adolescents and Young Adults. *Journal of Clinical Oncology* (electronic journal), vol. 120, no 1, pp. 1–10.
- Hallbook H., Gustafsson G... Lymphocytic Leukemia Group. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 29, no 1, pp. 1–10.
- Brandwein J. (2011) Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Current Oncology Reports*, vol. 13, no 1, pp. 1–10.
- Bassan R., Hoelzer D. (2011) Minimal residual disease in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* (electronic journal), vol. 29, no 1, pp. 1–10.
- Spinelli O., Tosi M., Peruta G... Treatment Implications of Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* (electronic journal), vol. 6, no 1, pp. 1–10.

5. Ram R., Wolach O., Vidal L., Gafter-Gvili A., Shpilberg O., Raanani P. (2012) Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Hematology*, vol. 87, pp. 472–478.
6. Gatta G., Rossi S., Foschi R., Trama A., Marcos-Gragera R. (2013) Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. *Haematologica*, vol. 98, no 5, pp. 744–752.
7. Leley A., Bydanov O., Aleinikova O. (2015) Experience in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in young people by protocol ALL-MB-Minsk 2010. *Questions of hematology / oncology and immunopathology in pediatrics*, vol. 14, no 1, pp. 46–49.
8. Stock W., La M., Sanford B. (2008) What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* (electronic journal), vol. 112, no 5, pp. 1646–1654.
9. Parma M., Viganò C., Fumagalli M., Colnaghi F. (2015) Good Outcome for Very High Risk Adult B-cell Acute Lymphoblastic Leukaemia Carrying Genetic Abnormalities t(4;11)(q21;q23) or t(9;22)(q34;q11), if Promptly Submitted to Allogeneic Transplantation, after Obtaining a Good Molecular Remission. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* (electronic journal), vol. 7, no 1. doi: 10.4084/MJHID.2015.041
10. Bassan R., Spinelli O., Oldani E., Intermesoli T., Tosi M., Peruta B., Rossi G., Borlenghi E., Pogliani E., Terruzzi E., Fabris P., Cassibba V., Lambertenghi-Deliliers G., Cortelezzi A., Bosi A., Gianfaldoni G., Ciceri F., Bernardi M., Gallamini A., Mattei D., Di Bona E., Romani C., Scattolin A., Barbui T., Rambaldi A. (2009) Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* (electronic journal), vol. 113, no 18, pp. 4153–4162. doi:10.1182/blood-2008-11-185132
11. Gokbuget N., Kneba M., Raff T., Trautmann H., Bartram C., Arnold R., Fietkau R., Freund M., Ganser A., Ludwig W., Maschmeyer G., Rieder H., Schwartz S., Serve H., Thiel E., Bruggemann M., Hoelzer D. (2012) Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*, vol. 120, no 9, pp. 1868–1876. doi: 10.1182/blood-2011-09-377713
12. Raff T., Gokbuget N., Luschen S., Reutzel R., Ritgen M., Irmer S., Bottcher S., Horst H., Kneba M., Hoelzer D., Bruggemann M. (2007) Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood* (electronic journal), vol. 109, no 3, pp. 910–915. doi: 10.1182/blood-2006-07-037093
13. Rytting M., Thomas D., O'Brien S. (2014) Augmented Berlin-Frankfurt-Münster Therapy in Adolescents and Young Adults (AYA) with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Cancer* (electronic journal), vol. 120, no 23, pp. 3660–3668. doi: 10.1002/cncr.28930
14. Hallbook H., Gustafsson G., Smedmyr B., Soderhall S., Heyman M. (2006) Swedish Adult Acute Lymphocytic Leukemia Group, Swedish Childhood Leukemia Group. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer*, vol. 107, pp. 1551–1561.
15. Brandwein J. (2011) Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults. *Current Oncology Reports*, vol. 13, no 5, pp. 371–378.
16. Bassan R., Hoelzer D. (2011) Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* (electronic journal), vol. 29, no 5, pp. 532–43. doi: 0.1200/JCO.2010.30.1382
17. Spinelli O., Tosi M., Peruta B., Montalvo M., Maino E. (2014) Prognostic Significance and Treatment Implications of Minimal Residual Disease Studies in Philadelphia-Negative Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* (electronic journal), vol. 6, no 1. doi: 10.4084/MJHID.2014.062

- Дмитриев В.В., Липай Н.В., Мигал
Республиканский научно-практич
и иммунологии Минздрава Здра

Dimitriev V., Lipay N., Migal N., Beg
Belarusian Research Center for Per

Тромбозы у детей
с острым лимфо
Thromboysis in children

Резюме

Поступила/Received: 16.06.2017
Контакты/Contacts: migaldanuta1@yandex.ru

Венозные тромбозы различаются по течению. В исследовании [42] (0,7%) в возрасте от 1 до 18 лет. Известные факторы риска, носительство мутации F5 Leiden, лабораторные маркеры антифосфолипидного синдрома, тромбоза на фоне химиотерапии, глюкокортикоидов у пациентов с гиперкоагуляционными изменениями. Рутинные показатели свертываемости крови у пациентов, с прогнозом тромбоза, должны базироваться в первую очередь на венозном оттоке, а для венозного исследования. У пациентов с гиперкоагуляционными изменениями обосновать целесообразность антикоагуляционных изменений.

Ключевые слова: дети, острый тромбоз, кровотечения.

- Abstract -

venous thrombosis of different ALL ranged from 1 to 18 years old on the background of hypo- or antithrombotic protocol treatment. Blood clots should be identified, with a prognosis of thrombosis should be based on the clinical and laboratory data. For verification of thrombosis, ultrasound diagnostic study, and identification of risk factors in various combinations (G20210A mutation and

Гематология. Трансфузиология.