

Борисевич М.В.¹, Савва Н.Н.²

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Borisevich M.¹, Savva N.²

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² Russian National Research Medical University named after N. Pirogov, Moscow, Russia

Хронический миелоидный лейкоз у детей и подростков в Республике Беларусь: анализ эффективности лечения в эпоху появления таргетных препаратов

Chronic myeloid leukemia in children of Belarus: analysis of Imatinib treatment efficacy

Резюме

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) в возрасте до 20 лет встречается крайне редко. По данным республиканского детского канцер-субрегистра, показатель заболеваемости ХМЛ у детей в возрасте 1–14 и 15–19 лет за период 1991–2015 гг. составил 0,95 и 2,31 на 1 млн детского населения соответственно. До появления таргетного препарата Иматиниб единственным методом, направленным на излечение ХМЛ у детей, была аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).

Цель исследования. Провести оценку результатов аллоТГСК; провести анализ показателей выживаемости у детей и подростков в зависимости от вида терапии; представить данные по степени ответа на лечение препаратом Иматиниб производства Республиканского производственного унитарного предприятия «Академфарм» (Республика Беларусь); проанализировать клинические особенности ХМЛ с учетом разных вариантов транскрипта BCR/ABL1 и частоту их встречаемости в детской популяции.

Материалы и методы. За период 1991–2015 гг. в исследование включены 49 детей и подростков 1–19 лет с ХМЛ в хронической фазе. Выделены 3 терапевтические группы: 1 – пациенты, получавшие Иматиниб (n=24); 2 – пациенты, получавшие интерферон альфа (n=7); 3 – пациенты, получившие аллоТГСК (n=18).

Результаты. Показатель общей выживаемости (ОВ) после аллоТГСК составил $52,0 \pm 13\%$ с медианой наблюдения 97 мес., бессобытийной – $44,0 \pm 12\%$, при этом 75,0% смертельных случаев связано с лечением. В группе пациентов, получавших интерферон альфа, наблюдалось 100,0% смертельных исходов (медиана наблюдения – 43 мес.) в результате прогрессирования ХМЛ. У пациентов, получающих Иматиниб, показатель ОВ составил $88,0\% \pm 9\%$ с медианой наблюдения 73 мес., бессобытийной – $81,0 \pm 9\%$, что статистически выше ($p=0,002$), чем при аллоТГСК и на лечении препаратами интерферона ($p=0,0011$). Вариант b3a2 транскрипта BCR/ABL1 выявлен

в 60,5%, b2a2 – в 36,8%, комбинированный вариант b3a2/b2a2 – в 2,7% случаев. Достоверной разницы в клинической манифестации заболевания в зависимости от варианта транскрипта не получено ($p \geq 0,05$). В течение всего периода наблюдения (медиана 73 мес.) у 29% пациентов на лечении препаратом Иматиниб достигнут полный молекулярный ответ.

Выводы. На терапии препаратом Иматиниб достигнуты лучшие показатели долгосрочной общей выживаемости по сравнению с аллотГСК и препаратами интерферона. Проведение аллотГСК сопряжено с высоким риском смертельных исходов, связанных с лечением, а также рецидивов ХМЛ. Использование таргетного препарата Иматиниб в первой линии лечения детей и подростков с ХМЛ в хронической фазе в ряде случаев позволяет добиться полной элиминации BCR/ABL1 транскрипта.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, дети, выживаемость, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, интерферон, Иматиниб.

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) in the age group younger than 20 years is rare. In period 1991–2015 the incidence rate CML in children aged 1–14 and 15–19 was 0.95 and 2.31 per 1 million, respectively. Prior to the availability of imatinib allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) has been the only curative option in children with CML. We aimed at analyzing the outcome of allogeneic HSCT and the long-term overall survival under imatinib treatment, rates of complete hematologic, complete cytogenetic and molecular responses in children of Belarus.

Patients and methods. In period 1991–2015 forty-nine CML patients from 1 to 19 years in chronic phase (CP) were divided into three groups by treatment applied: (1) imatinib, $n=24$, (2) interferon only, $n=7$, and (3) allogeneic HSCT, $n=18$.

Results. Following allogeneic HSCT the probability of the overall survival (OS) was 52.0% and the probability of the event free survival (EFS) was 44.0%. Six out of 8 (75.0%) deaths in this group were related to treatment toxicity. Probability of the OS in the imatinib group was 88.0% while no patient treated with interferon alpha survived for this period ($p=0.0011$). Patients exhibited the b3a2 transcript variant in 60.5%, the b2a2 variant in 36.8% and both transcripts in 2.7%, respectively. There were no significant differences in clinical characteristics between the b2a2/b3a2 subgroups.

Conclusion. Allogeneic HSCT exerted a high treatment related mortality and was compromised with a high frequency of CML persistence and relapse. Imatinib treatment showed superior perspectives in pediatric CML with respect to long-term OS.

Keywords: chronic myeloid leukemia, children, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, imatinib, survival.

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелоидный лейкоз в возрасте до 20 лет встречается редко, составляя менее чем 2–3% от всех случаев лейкоза [1]. По данным международных исследований, заболеваемость ХМЛ у детей увеличивается с возрастом и составляет 0,7 на 1 млн детского населения для возрастной группы 0–14 лет и 1,2 на 1 млн в возрасте 15–19 лет [2]. По данным детского канцер-субрегистра Республики Беларусь, за период 1991–2015 гг. показатель заболеваемости ХМЛ у детей в возрасте 1–14 и 15–19 лет составил 0,95 и 2,31 на 1 млн соответственно.

К концу второго тысячелетия единственным методом излечения детей с ХМЛ являлась аллоТГСК, при отсутствии подходящего донора применялись препараты интерферона с/без цитарабина. В настоящее время широко дискутируется место аллоТГСК в лечении ХМЛ у детей и подростков. Одним из основных вопросов является эффективность аллоТГСК в плане полной элиминации опухолевого клона. Кроме того, аллогенная ТГСК сопряжена с риском смерти от осложнений самой процедуры, и даже при выполнении трансплантации в хроническую фазу ХМЛ от MSD общая выживаемость детей составляет в среднем 60,0% [7–9].

Подходы к лечению ХМЛ фундаментально изменились с появлением таргетного препарата Иматиниб в 1998 г. [6]. Препарат ингибирует тирозинкиназную активность химерного онкогена BCR/ABL, лежащую в основе патогенеза ХМЛ. На сегодняшний день доказана эффективность Иматиниба при лечении ХМЛ у взрослых пациентов в клинических исследованиях [7]. С внедрением Иматиниба в протоколы лечения ХМЛ у детей также удалось добиться стойкой молекулярной ремиссии [8–11]. Однако число исследований по оценке эффективности таргетной терапии у детей и подростков остается ограниченным. В Беларуси Иматиниб для лечения ХМЛ у детей и подростков в первой линии применяется с 2002 г. На сегодняшний день актуальным является анализ результатов лечения ХМЛ у детей с определением минимальной резидуальной болезни (МРБ), а также выработка стратегии по длительности терапии Иматинибом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 49 пациентов в возрасте 1–19 лет (медиана – 9,5 года, 1,5–18,2 года, отношение мальчики/девочки – 1,3) с ХМЛ в хронической фазе за период 1991–2015 гг.

Для подтверждения диагноза ХМЛ проводились цитогенетический (n=46) и молекулярный (n=38) анализ образцов периферической крови и костного мозга. Цитогенетический анализ выполнялся с использованием аспирата костного мозга, согласно стандартным протоколам исследовалось не менее 20 метафаз. При трудностях в проведении рутинного цитогенетического анализа использовался FISH (fluorescence in situ hybridization) метод. Для качественного и количественного определения BCR/ABL1 проводилась полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени.

Для оценки показателей выживаемости выделены 3 терапевтические группы: в 1-ю группу включены пациенты, получающие Иматиниб производства Республиканского производственного унитарного предприятия «Академфарм» (Республика Беларусь) в первой или во второй линии лечения, n=24, во 2-ю – пациенты, получавшие интерферон, n=7, пациентам 3-й группы была выполнена аллоТГСК, n=18. В группу пациентов, получающих Иматиниб, включены дети и подростки в возрасте 1–19 лет (медиана – 9,3 года, 1,5–17,11 года) с Ph (филадельфийская хромосома) – позитивным ХМЛ в хронической фазе. Трех из них Иматиниб назначен во второй линии после интерферона с разным временным интервалом от констатации диагноза до начала терапии: 42 мес., 12 мес., 9 мес. Остальные 21 пациент полу-

чали Иматиниб в первой линии лечения с медианой стартовой дозы 250 мг/м²/день (105–400 мг/м²/день).

Оценка ответа на терапию препаратом Иматиниб в первой линии проводилась с использованием международных критериев (табл. 4). Так, критериями полного гематологического ответа (ПГО) являются: уровень лейкоцитов менее 10×10⁹/л, базофилов менее 5%, тромбоцитов менее 450×10⁹/л, отсутствие миелоцитов, промиелоцитов, бластов в общем анализе крови. За большой молекулярный ответ (БМО) принято отношение BCR/ABL1 к контрольному гену ≤0,1% по интернациональной шкале, полный молекулярный ответ (ПМО) – отсутствие транскрипта BCR/ABL1 в 2 последовательных исследованиях (чувствительность метода >10⁴). При полном цитогенетическом ответе (ПЦО) отсутствуют Ph+ метафазные пластинки [12].

Показатели выживаемости рассчитаны с использованием метода Каплана – Майер. Рассчитывались два вида выживаемости: общая и бессобытийная. Для общей выживаемости цензорами являлись состояния: жив и смерть. Для бессобытийной выживаемости за события были приняты следующие состояния: смерть в результате осложнений лечения, отсутствие ответа на лечение, потеря ответа, любой вариант рецидива ХМЛ (молекулярный, цитогенетический, гематологический). Цензурирование было проведено на 01.07.2015. Для сравнения выживаемости в группах использовался Log-rank критерий. При сравнении групп пациентов по качественным признакам использовался критерий χ²-квадрат. Анализ результатов проводился с использованием программы для статистической обработки данных STATISTICA for Windows 6.0. Различия сравниваемых показателей признавались статистически значимым при значениях p≤0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам нашего исследования у 3 (6,1%) из 46 пациентов выявлены комплексные транслокации t(6;9;22)(p21;q34;q11), t(2;9;22)(?;q34;q11), остальные 43 пациента имели классический вариант t(9;22)(q34;q11). У всех 3 пациентов с комплексными транслокациями наблюдалось прогрессирование ХМЛ с летальным исходом. По литературным данным, наличие комплексных транслокаций, например, t(7;9;22)(q11;q34;q11) и t(9;22;11)(q34;q11;q13), негативно влияет на течение и прогноз заболевания. В 20–40% случаев ХМЛ встречаются дополнительные хромосомные аномалии, из них чаще всего трисомия 8-й хромосомы (30–40%), дополнительная 22-я хромосома (20–30%), изохромосома 17 (15–20%) [13].

В результате молекулярного обследования 38 пациентов b3a2 вариант транскрипта BCR/ABL1 выявлен у 23 (60,5%), b2a2 вариант – у 14 (36,8%) человек, комбинированный вариант (b3a2/b2a2) – у 1 пациента (2,7%). Не было установлено статистически значимой разницы (p>0,05) в клинической манифестации заболевания между группами с b2a2 и b3a2 транскриптами (табл. 1). Результаты нашего исследования по частоте встречаемости разных вариантов транскрипта BCR/ABL1 в детской популяции сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов [14–17].

Таблица 1
Клинические особенности проявления ХМЛ у детей 1–19 лет с экспрессией b2a2 и b3a2 транскриптов

№	Показатель	b2a2, n=14	b3a2, n=23	P
		1	2	1 vs 2
1	Температура >37 °С			0,93
	да	3 (21%)	6 (26%)	
	нет	11 (79%)	17 (74%)	
2	Гепатомегалия, см медиана	1,86 (0–8)	2 (0–7)	0,99
3	Спленомегалия, см медиана	3,57 (0–14)	2,5 (0–10)	0,53
4	Лимфоузлы >2 см			0,25
	да	0	3 (13%)	
	нет	14 (100%)	20 (87%)	
5	Боли в костях			0,81
	да	3 (21%)	5 (22%)	
	нет	11 (79%)	18 (78%)	
6	Гемоглобин, г/л медиана	127 (63–161)	112 (81–159)	0,13
7	Лейкоциты, ×10 ⁹ /л медиана	69,7 (30,4–270)	131 (31,6–500)	0,21
8	Эозинофилы, % медиана	2 (0–9)	2 (0–10)	0,95
9	Базофилы, % медиана	3 (1–10)	2 (0–6)	0,14
10	Нейтрофилы, % медиана	89,5 (51–94)	90,5 (56–95)	0,73
11	Бласты (менее 10%)			0,3
	да	3 (21%)	2 (9%)	
	нет	11 (79%)	21 (91%)	0,3
12	Тромбоциты, ×10 ⁹ /л медиана	330 (171–721)	495 (164–1478)	0,13

Иматиниб и интерферон

В Республике Беларусь препарат Иматиниб применяется для лечения ХМЛ у детей и подростков в первой линии с 2002 г.

К июлю 2015 г. медиана наблюдения от даты начала терапии составила 73 мес. (1–196 мес.). Как видно на рис. 1, 2, показатели долгосрочной общей и бессобытийной выживаемости на Иматинибе (n=24) составили 88,0% и 81,0% соответственно.

Анализ результатов ответа на лечение с мониторингом минимальной резидуальной болезни проводился в группе пациентов, получающих Иматиниб в первой линии, n=21 (табл. 5). Так, полный гематологический ответ (ПГО) достигнут у 20 из 21 (95,0%) пациента к 3 мес. терапии. У пациента, не достигшего гематологической ремиссии, в дальнейшем развился бластный криз со смертельным исходом. У одного пациента из 20 произошла потеря гематологической ремиссии к 6 мес. от начала лечения с дальнейшим смертельным исходом на фоне прогрессирования заболевания. При этом у 90,0% пациентов сохранился ПГО на протяжении всего периода наблюдения.

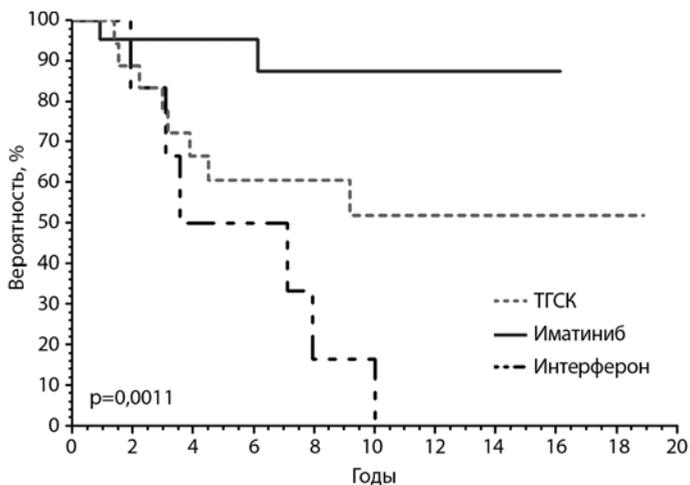


Рис. 1. Общая выживаемость в зависимости от проведенного лечения: ТГСК (аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток); n=18, 8 живы [52%±13%]; Иматиниб; n=24, 22 живы [88%±9%]; интерферон; n=7, 0 живы [0%]

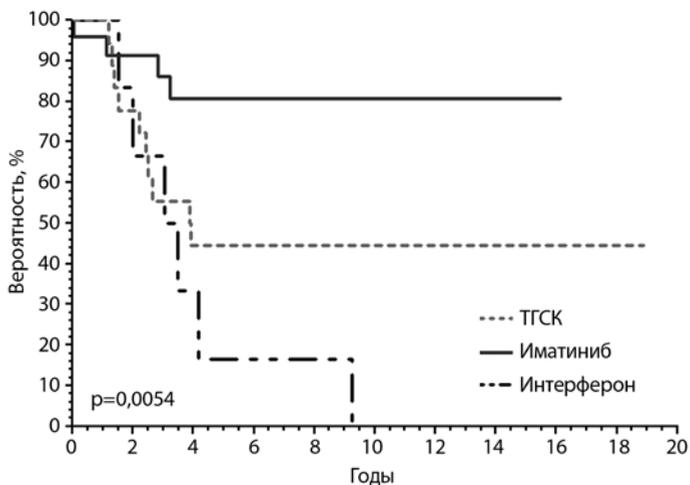


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость в зависимости от проведенного лечения: ТГСК (аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток); n=18, 8 без событий [44%±12%]; Иматиниб; n=24, 20 без событий [81%±9%]; интерферон; n=7, 0 без событий [0%]

Полный цитогенетический ответ (ПЦО) наблюдался у 13 из 21 (62,0%) пациента к 12 мес., у 5 из 21 (24,0%) ПЦО констатирован спустя 1 год от начала лечения, 1 пациент имеет небольшой период наблюдения (6 мес. от начала лечения).

К двум годам терапии у 13 из 21 (62,0%) пациента констатирован большой молекулярный ответ (БМО). В течение всего периода наблюдения (медиана 73 мес.) полный молекулярный ответ (ПМО) достигнут у 6 из 21 (29,0%) пациента.

В итоге у 11 (53,0%) пациентов отмечался оптимальный ответ на лечение, субоптимальный – у 8 (38,0%) пациентов (2 ребенка в возрасте

до 4 лет, а у 3 зафиксированы длительные, до 1 года, перерывы в лечении), у 2 (8,0%) пациентов отмечался плохой ответ (прогрессирование до бластного криза) с летальным исходом. При этом у одного умершего пациента исходно была выявлена комплексная транслокация t(6;9;22)(p21;q34;q11) с появлением клональной хромосомной аномалии +8 на фоне лечения. Всем пациентам с субоптимальным ответом неоднократно проводился мутационный анализ, не выявивший мутаций в киназном домене BCR/ABL1. Один пациент с субоптимальным ответом (потеря большой молекулярной ремиссии) был переведен на нилотиниб (ингибитор тирозинкиназы второй генерации), на фоне которого спустя 3 мес. достигнут полный молекулярный ответ. Все 3 пациента, получающие Иматиниб во второй линии, имели субоптимальный ответ (отсутствие стойкой молекулярной ремиссии).

Результаты, полученные в нашем исследовании, сопоставимы с данными некоторых зарубежных авторов. Так, в результате проведенного

Таблица 2
Характеристика группы пациентов 1–19 лет (n=18) с ХМЛ, которым была проведена аллотГСК № 1

№	Пол	Лечение перед аллотГСК		АллотГСК		ХМЛ статус		
		ИФН	Иматиниб	Донор	Вид трансплантата	Фаза	ГР	ЦР
1	Ж	–	–	MSD	КМ	1	+	НД
2	М	–	+	MUD	ПСК	1	+	+
3	М	+	–	MMRD	КМ	1	+	НД
4	М	+	–	MSD	КМ	1	+	НД
5	Ж	–	+	MUD	ПСК	3а	+	–
6	М	+	–	MUD	ПСК (селекция CD34+)	1	+	–
7	М	–	+	MUD	ПСК	1	+	–
8	М	+	–	MUD	ПСК	2	–	–
9	Ж	–	–	MUD	ПСК (селекция CD34+)	1	+	–
10	М	+	–	MSD	КМ	2	–	–
11	Ж	–	–	MSD	КМ	1	+	–
12	Ж	+	–	MSD	КМ	1	+	–
13	М	+	–	MUD	ПСК (селекция CD34+)	1	+	–
14	Ж	+	–	MSD	КМ	1	+	–
15	М	–	+	MMUD	ПСК (селекция CD34+)	3а	+	+
16	М	+	–	MMUD	ПСК (селекция CD34+)	3б	–	–
17	М	+	–	MUD	ПСК	1	–	–
18	Ж	–	–	MSD	КМ	1	–	–

Примечания:

ИФН – интерферон;

НД – нет данных;

MSD – HLA-идентичный сиблинг;

MUD – HLA-идентичный неродственный донор;

MMUD – частично совместимый неродственный донор;

MMRD – частично совместимый родственный донор;

ПСК – периферические стволовые клетки;

КМ – костный мозг;

ГР – гематологическая ремиссия;

ЦР – цитогенетическая ремиссия;

1 – хроническая фаза;

2 – фаза акселерации;

3а – бластный криз в ремиссии;

3б – бластный криз без ремиссии.

во Франции проспективного исследования по эффективности Иматиниба (первая линия лечения) у детей и подростков с ХМЛ в хронической фазе (n=44) получены следующие результаты: ПГО достигнут в 98% случаев, к 12 мес. терапии у 61% пациентов достигнут ПЦО, 57% пациентов достигли большой молекулярной ремиссии в течение всего периода наблюдения [18].

В группе пациентов, получающих только интерферон альфа (n=7), зарегистрировано 6 смертельных исходов, связанных с прогрессированием ХМЛ, 1 потерян из-под наблюдения (медиана наблюдения 43 мес., 9–94 мес.). Следует отметить, что с 2002 г. после внедрения препарата Иматиниб в первую линию лечения ХМЛ у детей и подростков интерферон не применялся.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

За период с 1991 по 2010 г. 18 пациентам с ХМЛ были выполнены 20 аллотГСК: от HLA-идентичного сиблинга (MSD), n=8, от HLA-идентичного неродственного донора (MUD), n=9, от частично совместимого род-

Таблица 3
Результаты аллотГСК № 1

№	РТПХ		Эффект			Вид рецидива	Исход
	Острая	Хроническая	ГР	ЦР	МР		
1	-	+	+	+	+	-	Жив
2	-	+	+	+	+	-	Жив
3	+	+	+	НД	НД	-	TRM
4	+	+	+	+	+	-	TRM
5	+	-	+	+	+	-	TRM
6	-	+	+	+	+	-	Жив
7	+	+	+	+	+	2,3	Жив
8	+	-	+	+	+	-	Жив
9	+	+	+	+	+	-	TRM
10	+	-	+	+	-	1,2	Смерть от рецидива
11	+	+	+	+	+	-	Жив
12	+	+	+	+	+	-	Жив
13	+	+	+	+	-	-	TRM
14	НД	НД	+	+	+	-	Жив
15	-	-	+	+	+	1,2,3	Смерть от рецидива
16	+	-	+	+	+	2,3	TRM
17	+	-	+	+	+	-	Жив
18	+	НД	+	+	+	1,2,3	LFU

Примечания:

РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»;

НД – нет данных;

ГР – гематологическая ремиссия;

ЦР – цитогенетическая ремиссия;

МР – молекулярная ремиссия;

LFU (lost follow up) – потерян из-под наблюдения;

1 – гематологический рецидив;

2 – цитогенетический рецидив;

3 – молекулярный рецидив;

TRM (treatment related mortality) – смерть, связанная с лечением.

Таблица 4

Критерии оценки ответа на лечение Иматинибом (рекомендации European Leukaemia Net, адаптированные Баккарани и др., 2009, 2013)

Временная точка	Оптимальный ответ	Субоптимальный ответ	Неудача лечения	Предостерегающие признаки
Исходно	НО	НО	НО	КХА/Ph+
3 мес.	ПГО, МЦО BCR/ABL1<10%	Нет МЦО BCR/ABL1>10%	Менее чем ПЦО	НО
6 мес.	По меньшей мере ЧЦО (Ph+≤35%)	Менее чем ЧЦО	Нет ЦО	НО
12 мес.	ПЦО	ЧЦО	Менее чем ЧЦО	Менее чем БМО
18 мес.	БМО	Менее чем БМО	Менее чем ПЦО	НО
В любой период лечения	Стабильный или нарастающий БМО	Потеря БМО, мутации*	Потеря ПГО, потеря ПЦО, мутации**, КХА/Ph+	Повышение уровня транскрипта; КХА/Ph-

Примечания:

* – мутации киназного домена BCR/ABL1 с сохранением чувствительности к Иматинибу;

** – мутации киназного домена BCR/ABL1, придающие низкую чувствительность к Иматинибу;

БМО – большой молекулярный ответ;

КХА – клональные хромосомные аномалии;

МЦО – малый цитогенетический ответ;

НО – не определяется;

ПГО – полный гематологический ответ;

ПЦО – полный цитогенетический ответ;

ЧЦО – частичный цитогенетический ответ;

ЦО – цитогенетический ответ.

Таблица 5

Степень ответа на Иматиниб в первой линии лечения детей и подростков 1–19 лет с ХМЛ (n=21)

Ответ	3 мес.		6 мес.		12 мес.		24 мес.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ПГО	20	95	19	90	19	90	19	90
ПЦО	–	–	9	43	13	62	16	76
БМО	–	–	3	14	7	33	13	62
ПМО	–	–	–	–	–	–	1	5

Примечания:

БМО – большой молекулярный ответ;

ПГО – полный гематологический ответ;

ПМО – полный молекулярный ответ;

ПЦО – полный цитогенетический ответ.

ственного донора (MMRD), n=1, от частично совместимого неродственного донора (MMUD), n=2 (табл. 2). Из 18 пациентов к моменту первой аллотГСК 13 были в 1-й хронической фазе (ХФ), два – во 2-й ХФ, два – в фазе акселерации, один – в фазе бластного криза. Два пациента, которым была выполнена повторная трансплантация, находились в ХФ. В качестве трансплантата при проведении MSD/MMRD использовался костный мозг (n=9), MUD/MMUD – периферические стволовые клетки (ПСК), n=11.

На день+100 после аллотГСК №1 полная гематологическая ремиссия отмечалась у всех 18 пациентов. У одного пациента трансплантация проводилась в 1991 г. за рубежом, по имеющимся данным смерть наступила от реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) через год после аллотГСК. У всех 17 (100,0%) пациентов, доступных для анализа,

на +100-й день достигнута полная цитогенетическая ремиссия. У 14 из них (82,0%) – полная молекулярная ремиссия, а у 3 наблюдалось персистенция транскрипта BCR/ABL1 с последующим цитогенетическим и/или гематологическим рецидивом в двух случаях, смертельным исходом от РТПХ после инфузии донорских лимфоцитов – в третьем (табл. 3). Из 14 пациентов, достигших полной молекулярной ремиссии к +100 дню, у 3 (21,0%) в последующем был диагностирован молекулярный рецидив. У 12 (70,0%) из 17 пациентов сохранялась молекулярная ремиссия на протяжении всего периода наблюдения.

Инфузия донорских лимфоцитов (ИДЛ) была проведена 6 пациентам: с гематологическим рецидивом (n=3), с цитогенетическим (n=2), с персистенцией BCR/ABL1 транскрипта (n=1). Исходы ИДЛ: один потерян из-под наблюдения, у 2 развилась острая РТПХ с последующим смертельным исходом, у 2 – бластный криз (после 3 процедур ИДЛ), 1 достиг молекулярной ремиссии через 3 года после инфузии на фоне приема Иматиниба.

Результаты аллотГСК от родственного (MSD, n=7) и неродственного (MUD, n=8) совместимых доноров: острая РТПХ развилась у 6 (86,0%) пациентов после трансплантации от MSD, у 7 (87,0%) – от MUD; хроническая РТПХ – у 4 (67,0%) из 6 пациентов при MSD (у одного нет данных), у 5 (71,0%) из 7 пациентов при MUD (один умер до +100 дня).

Повторная аллотГСК была проведена в двух случаях: 1-й – прогрессирование заболевания (бластный криз), 2-й – отторжение трансплантата после аллотГСК № 1 (MUD). Результаты аллотГСК № 2: в первом случае имел место смертельный исход на фоне бластного криза, во втором случае достигнута полная молекулярная ремиссия спустя 3 года на фоне приема Иматиниба.

К моменту проведения анализа 8 из 18 пациентов после аллотГСК живы с медианой наблюдения 173 мес. (95–227), 2 потеряны из-под наблюдения. В структуре смертельных исходов (n=8) после аллотГСК 75,0% составили пациенты, умершие в результате лечения (РТПХ, инфекционные осложнения).

Общая выживаемость (рис. 1) после аллотГСК №1 (n=18) составила 52,0% с медианой наблюдения 97 мес. (17–227), бессобытийная выживаемость – 44,0% с медианой наблюдения 47 мес. (14–227) (рис. 2). Не получено достоверной разницы ($p>0,05$) между показателями бессобытийной выживаемости при трансплантации от MSD и MUD, 57,0% и 50,0% соответственно (рис. 3). При этом в группе пациентов, трансплантируемых от MMUD/MMRD (n=3), наблюдалось 100,0% летальных исходов: два в результате осложнений, связанных с лечением, один по причине рецидива ХМЛ.

■ ВЫВОДЫ

Заболеваемость ХМЛ у детей и подростков в Республике Беларусь является низкой и соответствует европейским данным. Успешное внедрение Иматиниба в лечение ХМЛ у детей позволило добиться значительного улучшения показателей долгосрочной выживаемости и достижения полной молекулярной ремиссии.

В связи с возрастающей длительностью непрерывной терапии Иматинибом у детей и подростков в Республике Беларусь актуальным

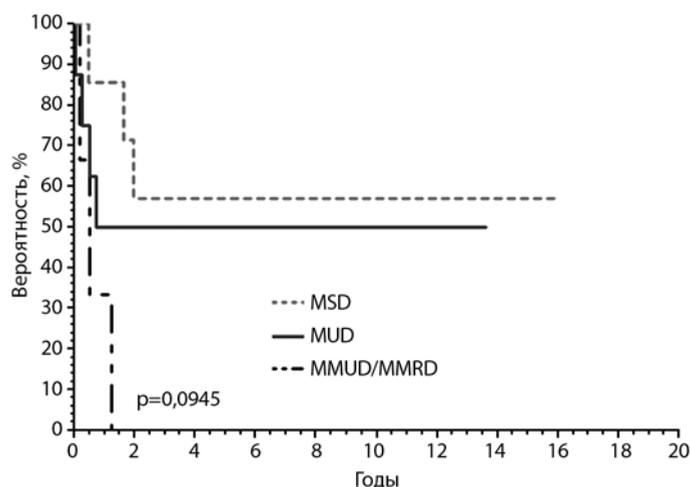


Рис. 3. Бессобытийная посттрансплантационная выживаемость в зависимости от типа донора; MSD (родственный совместимый донор); n=7, 4 без событий [57%±18%]; MSD (неродственный совместимый донор); n=8, 4 без событий [50%±18%]; MMUD/MMRD (частично совместимый/родственный донор); n=3, 0 без событий [0%]

является дальнейшее изучение явлений токсичности и отдаленных последствий терапии. Кроме того, необходимо ответить на вопрос о возможных сроках окончания терапии и сохранении стойкой ремиссии после отмены Иматиниба, а также определить место и роль аллоТГСК в лечении ХМЛ у детей и подростков.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Coebergh J.W, Reedijk A.M, de Vries E. (2006) Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European journal of Cancer*, vol. 42, no 13, pp. 2019–2036.
2. Ries LAG, Melbert D., Krapcho M. (2014) SEER Cancer Statistics review 1975–2012, Bethesda, MD: NCI.
3. Muramatsu H., Kojima S., Yoshimi A. (2010) Outcome of 125 children with chronic myelogenous leukemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, vol. 16, no 2, pp. 231–8.
4. Chen J., Lim Z., Luo C. (2010) Outcome of Chinese children with unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatric Blood and Cancer*, vol. 55, no 7, pp. 1386–92.
5. Krol L., Formankova R., Keslova P. (2008) Prognosis of pediatric patients transplanted for Ph+ chronic myeloid leukemia in the period from 1989 to 2006 in the Czech Republic. *Neoplasma*, vol. 55, no 2, pp. 101–6.
6. Suttorp M., Tabea Tauer J., Millot F. (2011) Chronic myeloid leukemia in children: diagnostics and management. Third Midsummer Meeting on Pediatric Hematology and Oncology.
7. Pavlu J., Szydlo R.M, Goldman J.M. (2011) Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? *Blood*, vol. 117, pp. 755–763.
8. Mahon F.X., Rea D., Guilhot J. (2010) Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncology*, vol. 11, no 11, pp. 1029–35.

9. Suttorp M., Millot F. (2010) Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation. *Hematology*, pp. 368–76.
10. Wei G., Rafiyath S., Liu D. (2010) First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib. *J Hematology and Oncology*, vol. 3, p. 47.
11. Suttorp M., Claviez A., Bader P. (2009) Allogeneic stem cell transplantation for pediatric and adolescent patients with CML: results from the prospective trial CML-Paed I. *Klin Padiatr*, vol. 221, no 6, pp. 351–7.
12. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. (2013) European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood*, vol. 122, pp. 872–884.
13. Marzocchi G., Castaquetto F., Luatti S. (2011) Variant Philadelphia translocations: molecular, cytogenetic characterization and prognostic influence. *Blood*, vol. 117, no 25, pp. 6793–6800.
14. Jones D., Luthra R., Cortes J. (2008) BCR-ABL fusion transcript types and levels and their interaction with secondary genetic changes in determining the phenotype of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Blood*, vol. 15, no 112, pp. 5190–5192.
15. Yaghmaie M., Ghaffar S.H., Ghavamzadeh A. (2008) Frequency of BCR-ABL Fusion Transcripts in Iranian Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Arch Iranian Med.*, vol. 11 no 3, pp. 247–251.
16. Todoric-Zivanovic B., Strnad M., Stamatovic D. (2011) Frequency of BCR-ABL fusion transcripts in Serbian patients with chronic myeloid leukemia. *J BUON*, vol. 16, no 1, pp. 104–7.
17. Harris J., Giannoudis A., Davies A. (2009) Chronic Myeloid Leukemia: patients with the e13a2 BCR-ABL fusion transcript have inferior responses to Imatinib compared to patients with the e14a2 transcript. *Haematologica*, vol. 94, pp. 1362–1367.
18. Millot F., Baruchel A., Guilhot J. (2011) Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial. *Journal of clinical oncology*, vol. 29, no 20, pp. 2827–2832.
19. Muramatsu H., Kojima S., Yoshimi A. (2010) Outcome of 125 children with chronic myelogenous leukemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, vol. 16, no 2, pp. 231–8.
20. Chen J., Lim Z., Luo C. (2010). *Pediatric Blood and Cancer*, vol. 55, no 7, pp. 1386–92.
21. Krol L., Formankova R., Keslova P. (2008) Prognosis of pediatric patients transplanted for Ph+ chronic myeloid leukemia in the period from 1989 to 2006 in the Czech Republic. *Neoplasma*, vol. 55, no 2, pp. 101–6.
22. Suttorp M. (2008) Innovative approaches of targeted therapy for CML of childhood in combination with paediatric haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation*, vol. 2, pp. 40–46.
23. Millot F., Esperou H., Bordigoni P. (2003) Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in childhood: a report from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplantation*, vol. 32, no 10, pp. 993–9.
24. Unal S., Fidan G., Tavit B. (2007) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric chronic myelogenous leukemia cases: Hacettepe experience. *Pediatric Transplantation*, vol. 11, no 6, pp. 645–9.
25. Cwynarski K., Roberts I., Iacobelli S. (2003) Stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in children. *Blood*, vol. 102, no 4, pp. 1224–31.
26. Burke M., Trotz B., Luo X. (2009) Imatinib use either pre- or post-allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) does not increase cardiac toxicity in chronic myelogenous leukemia patients. *Bone Marrow Transplant.*, vol. 44, no 3, pp. 169–74.
27. Lee S., Kukreja M., Wang T. (2008) Impact of prior imatinib mesylate on the outcome of hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*, vol. 112, no 8, pp. 3500–7.
28. Hackanson B., Waller C. (2010) *Long-term follow-up of patients with chronic myeloid leukemia having received autologous stem cell transplantation*. Annual Hematology.

29. Bashir Q., De Lima M., McMannis J. (2010) Hematopoietic progenitor cell collection in patients with chronic myelogenous leukemia in complete cytogenetic remission after imatinib mesylate therapy. *Leukemia and Lymphoma*, vol. 51, no 8, pp. 1478–84.
30. Woods-Swofford W., Vnencak-Jones C., Loken M. (2008) Mobilization of Ph chromosome-negative peripheral blood stem cells in a child with chronic myeloid leukemia after imatinib-induced complete molecular remission. *Pediatric Blood Cancer*, vol. 50, no 3, pp. 639–41.
31. Bradley M., Satwani P., Baldinger L. (2007) Reduced intensity allogeneic umbilical cord blood transplantation in children and adolescent recipients with malignant and non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant.*, vol. 40, no 7, pp. 621–31.
32. Millot F., Guilhot J., Nelken B. (2006) Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase and in relapse after stem cell transplantation. *Journal of the Leukemia Society of America*, vol. 20, no 2, pp. 187–92.
33. Suttorp M., Yaniv I., Schultz K. (2011) Controversies in the treatment of CML in children and adolescents: TKI versus BMT? *Biological Blood Marrow Transplant*, vol. 17, pp. 115–122.

Поступила / Received: 12.11.2015
 Контакты / Contacts: druglova@mail.ru