

Хронический миелоидный лейкоз у детей

(обзор литературы)

М.В.Борисевич

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

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) у детей младше 18 лет встречается редко, в связи с этим нет четких критериев мониторинга и индивидуализации лечения в данной возрастной группе. В статье, представляющей собой обзор литературы, приведены некоторые особенности манифестации, течения ХМЛ, ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназы и результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. Кроме того, приводятся публикуемые данные по частоте встречаемости некоторых побочных эффектов на фоне длительного приема иматиниба.

Ключевые слова: дети, хронический миелоидный лейкоз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Борисевич М.В. Хронический миелоидный лейкоз у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(4): 51–56. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-4-51-56

Chronic myeloid leukemia in children

(Review of literature)

M.V.Borisevich

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

Chronic myeloid leukemia (CML) is rare in children up to the age of 18 years; for this reason, there are no accurate criteria of monitoring and individualization of treatment in this population group. This review of literature presents some features of the manifestation, the development of CML, the tyrosine kinase inhibitors treatment response and results of allogeneic stem cell transplantation in children. In addition this paper presents published data on the incidence of side effects during long-term imatinib therapy.

Key words: chronic myeloid leukemia, children, hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Borisevich M.V. Chronic myeloid leukemia in children. Vopr. gematol./onkol. immunopatol. pediatr. (Pediatric Haematology/ Oncology and Immunopathology). 2016; 15(4): 51–56. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-4-51-56

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – миелопролиферативное злокачественное новообразование, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией примитивных гемопоэтических предшественников.

Последние 15–20 лет активно изучаются молекулярно-биологические аспекты начала и течения ХМЛ, новые подходы к оценке степени тяжести заболевания, скорости прогрессии и эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) у взрослых пациентов. Для них разработаны четкие критерии мониторинга и индивидуализации лечения. Данная задача оказалась сложной для быстрого исполнения в детской возрастной группе в силу малого числа случаев заболевания ХМЛ. Это требует дальнейшего изучения на-

копленного опыта длительной терапии ИТК у детей с целью разработки четкой стратегии в лечении.

Эпидемиология ХМЛ у детей

ХМЛ у детей – редкое заболевание, составляет менее 3% из всех лейкозов у детей. Заболеваемость увеличивается с возрастом и составляет 0,7 на 1 млн детского населения в год в возрасте 1–14 лет, 1,2 на 1 млн в год в возрастной группе 15–19 лет [1]. В общей группе 0–18 лет 1–2 случая на 100 000 детского населения в год [2]. В литературе описаны только три случая ХМЛ у детей младше 4 лет. Как и у взрослых, в детской возрастной группе превалирует число случаев заболевания у мальчиков (1,2 : 1,0). Медиана возраста

Для корреспонденции:

Борисевич Марина Владимировна, аспирант Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь, врач-гематолог Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь
Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
Телефон: (375 17) 265-4048
E-mail: borisevich10@mail.ru

Статья поступила 24.06.2016 г., принята к печати 22.12.2016 г.

For correspondence:

Marina V. Borisevich, MD, PhD student at the Republican Research and Practical Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, haematologist at the Republican Research and Practical Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus
Address: 223053, Minskii r-n, d. Borovlyany, ul. Frunzenskaya, 43
Phone: (375 17) 265-4048
E-mail: borisevich10@mail.ru

The article was received 24.06.2016, accepted for publication 22.12.2016

Таблица 1. Клинические характеристики ХМЛ у детей и подростков

№	Возраст	N (число пациентов)	Медиана размера		Показатели крови (медиана)		
			селезенки, см	лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	гемоглобин, г/л	бласты, %
1 [11]	1,0–18,0	72	6	217	405	100	1
2 [12]	0,8–16,7	25	5	252	н.д.	н.д.	н.д.
3 [12]	1,9–17,3	15	13	378	н.д.	н.д.	н.д.
4 [13]	2,8–17,9	47	н.д.	171	577	99	н.д.
5 [14]	1,0–17,0	44	11	310	н.д.	88	н.д.

н.д. – нет данных

составляет 11 лет [3]. По данным международного регистра ХМЛ у детей и подростков в 2012 г. медиана возраста соответствует 11,6 годам (8 мес – 18 лет) [4].

Клинические особенности манифестации ХМЛ у детей и подростков

В основе ХМЛ лежит образование Филадельфийской хромосомы в результате слияния региона гена *BCR* на хромосоме 22 с геном *ABL* (Abelson leukemia virus gene) на хромосоме 9. Химерный онкоген *BCR-ABL* кодирует конституционально активную цитоплазматическую тирозинкиназу. Этот протеин активирует рост и дифференцировку гемопоэтических клеток. В свою очередь, ген *BCR* инициирует процесс трансформации гемопоэтических клеток в злокачественные, делая их рост и выживаемость независимыми от цитокинов [5]. Клинически ХМЛ в своем развитии проходит три фазы: хроническую фазу, фазу акселерации и бластного криза [6]. В хронической фазе течение заболевания сравнительно доброкачественное: самочувствие больных, как правило, удовлетворительное, диагноз устанавливается на основании гепатоспленомегалии, изменений в гемограмме. По мере прогрессии ХМЛ приобретает более агрессивные черты: глубокая тромбоцитопения с геморрагическими осложнениями, анемия, опухолевая интоксикация с лихорадкой, повышенной потливостью, выраженной слабостью и болями в костях и/или в брюшной полости. В бластном кризе ХМЛ больные погибают в основном от геморрагических или инфекционных осложнений, а также полиорганной недостаточности вследствие опухолевой интоксикации и появления экстрамедуллярных очагов гемопоэза [7]. Около 90% случаев ХМЛ у детей диагностируется в хронической фазе [8]. Описаны ведущие симптомы при манифестации заболевания у детей: астения (45–60%), снижение веса (15–20%), кровотечения (10%). Число лейкоцитов в крови отмечается на более высоком уровне, чем у взрослых пациентов, с медианой $240 \times 10^9/\text{л}$ ($10\text{--}720 \times 10^9/\text{л}$), анемия и тромбоцитоз отмечались в 60% случаев детского ХМЛ [9]. Спленомегалия чаще встречается (60–70%) у пациентов с гиперлейкоцитозом [10]. Описанные в литературе основные характеристики проявления ХМЛ у детей и подростков обобщены и представлены в табл. 1.

Для выбора необходимой стратегии лечения ХМЛ необходимо точно установить фазу заболевания. В современной литературе предлагаются различные критерии для определения фазы ХМЛ. В детской практике применяют рекомендации ELN (European Leukemia Net), адаптированные М.Вассарани et al. в 2006 г. (табл. 2).

Кариотип клеток оценивается в соответствии с Международной номенклатурой дифференциально окрашенных хромосом ISCN (1995) [16]. Диагноз ХМЛ у детей с наличием

Ph+ хромосомы устанавливается в 90–95% [3]. Ограниченные результаты исследований инициального молекулярного статуса у детей демонстрируют, что Ph+ хромосому удается выявить рутинными методами примерно в 50% исследований [4]. В остальных случаях для верификации диагноза требуется проведение других методов: FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*) и ПЦР (полимеразная цепная реакция).

Кроме стандартной Ph-хромосомы у 3–8% пациентов описаны «вариантные» формы, например, $t(7;9;22)(q11;q34;q11)$ и $t(9;22;11)(q34;q11;q13)$. В 20–40% случаев ХМЛ встречаются дополнительные хромосомные аномалии, из них чаще всего трисомия 8 хромосомы (30–40%), дополнительная 22 хромосома (20–30%), изохромосома 17 (15–20%) [17].

Точка разрыва на 9-й хромосоме при транслокации $t(9;22)(q34;11)$ строго фиксирована и возникает на 3-м участке гена *ABL* (экзон a2). Разрыв на 22-й хромосоме у преобладающего большинства пациентов с ХМЛ происходит в большой M-bcr зоне в области экзонов e13 и e14, известных также как b2 и b3. Оба транскрипта ($e13a2 = b2a2$ и $e14a2 = b3a2$) слитного гена *BCR-ABL* кодируют образование белка размером 210 kDa – p210 BCRABL. В редких случаях выявляются другие варианты транскрипта гена *BCR-ABL*, такие как e1a2, e19a2, e1a3 [6]. Так, по данным некоторых исследований, большинство пациентов (83%) имеют экспрессию одного из двух p210 вариантов BCR-ABL транскрипта: b3a2 – 63% (73,5%), b2a2 – 20% (25%). Тем не менее, у 10–15% пациентов с ХМЛ одновременно с транскриптами b2a2 или b3a2 может определяться слабая экспрессия e1a2 транскрипта гена *BCR-ABL*, кодирующего образование белка размером 190 kDa – p190 [19–20].

В литературе встречаются исследования о взаимосвязи вида транскрипта и степени ответа на терапию ИТК у взрослых пациентов. Показано, что пациенты, имеющие b3a2 транскрипт, быстрее достигают полной цитогенетической ремиссии по сравнению с b2a2 группой [20]. У пациентов с экспрессией белка p190 BCR-ABL (транскрипт e1a2) заболевание протекает более агрессивно [18].

Таблица 2. Критерии диагностики фазы ХМЛ (рекомендации European Leukemia Net, адаптированные М.Вассарани et al., 2006)

Хроническая фаза	Нет признаков акселерации и бластного криза
Фаза акселерации	Бласты ПК и КМ >10%, <30%
	Бласты + промиелоциты в ПК или КМ > 20%
Бластный криз	Тромбоциты <100 000/мкл
	Дополнительные цитогенетические aberrации
	Бласты ПК и КМ > 30%
	Любая экстрамедуллярная инфильтрация бластными клетками, за исключением селезенки, лимфоузлов, печени

ПК – периферическая кровь, КМ – костный мозг.

Таблица 3. Частота встречаемости разных вариантов транскрипта BCR/ABL у детей с ХМЛ, n (%)

Источник литературы	Число пациентов	Тип транскрипта		
		b2a2	b3a2	b2a2+b3a2
[23]	12 (100)	10 (84)	1 (8)	1 (8)
[10]	16 (100)	6 (37)	10 (63)	0 (0)
[24]	47 (100)	32 (68)	15 (32)	0 (0)
CML-paed I	146 (100)	55 (38)	53 (36)	38 (26)
CML-paed II	30 (100)	12 (40)	18 (60)	0 (0)

Первые публикации о корреляции клинических проявлений с вариантами транскрипта BCR-ABL (b2a2 и/или b3a2) у детей с ХМЛ появились в 2008 г. в результате немецкого исследования [10]. Так, у 38% пациентов был выявлен b2a2 транскрипт, в 36% случаев – b3a2, а в 26% случаев – оба варианта. Были обнаружены достоверные отличия клинических и гематологических проявлений в зависимости от экспрессируемого транскрипта: число бластов в костном мозге ниже в группе с наличием b2a2+b3a2 транскрипта ($p = 0,011$), отмечался более высокий уровень тромбоцитов (медиана $624 \times 10^9/\text{л}$) в гемограмме у детей и подростков с коэкспрессией b3a2 транскрипта ($p = 0,02$). Кроме того, в группе с b3a2 транскриптом выявлена корреляция между высоким содержанием тромбоцитов (более $800 \times 10^9/\text{л}$) и лейкоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,008$). У детей с экспрессией b2a2 транскрипта отмечался более высокий уровень гемоглобина с медианой $107 \times 10^{12}/\text{л}$ ($p = 0,012$).

По ограниченному числу публикаций о частоте встречаемости разных вариантов транскрипта и небольшом числе анализируемых случаев не представляется возможным выделить преобладающий вариант экспрессируемого транскрипта в детской возрастной группе. В табл. 3 представлен сравнительный обзор результатов исследований.

Таблица 4. Критерии ответа на лечение ХМЛ [15]

Гематологический ответ	Полный: Лейкоциты $<10 \times 10^9/\text{л}$ Базофилы $<5\%$ Тромбоциты $<450 \times 10^9/\text{л}$ Отсутствие миелоцитов, промиелоцитов, бластов
Цитогенетический ответ, % Ph+ метафаз	Полный – 0% Частичный – 1–35% Малый – 36–65%
Молекулярный ответ	Полный – транскрипт не определяется в 2 последовательных образцах (чувствительность $>10^4$) Большой – отношение BCR/ABL к ABL $<0,1\%$ (по интернациональной шкале)

Терапевтические эффекты иматиниба: кинетика минимальной резидуальной болезни, степень ответа, исходы

Основной целью терапии ХМЛ как у взрослых пациентов, так и у детей, является достижение стойкой молекулярной ремиссии [32]. После внедрения иматиниба (около 15 лет назад) стратегия лечения ХМЛ изменилась кардинальным образом: показания к проведению трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), до недавнего времени считавшейся единственным куративным методом лечения у пациентов с ХМЛ, стали более ограниченными. Иматиниб является ингибитором тирозинкиназы, которая, нарушая процессы внутренней сигнальной трансдукции, участвует в патогенезе ХМЛ [36–37].

С момента включения иматиниба в первую линию лечения ХМЛ у детей и подростков началось активное изучение прогностических факторов, важным из которых является ответ на лечение, определяемый не только клинически, но и с помощью оценки минимальной резидуальной (остаточной) болезни (МРБ). Основными мишенями для определения и мониторинга МРБ при ХМЛ являются химерные онкогены. Значение МРБ позволяет оценить степень ответа на терапию в определенные сроки, прогнозировать течение и исход заболевания (табл. 4, 5). Отмечено, что оптимальный ответ является хорошим индикатором для продолжения терапии иматинибом, а при субоптимальном и недостаточном ответах необходима смена тактики лечения.

Выбор стартовой дозы иматиниба при лечении ХМЛ у детей и подростков зависит от фазы заболевания (табл. 2). Было показано, что инициальные ежедневные дозы препарата 260–340 мг/м² у детей сопоставимы с дозами 400–600 мг в день у взрослых пациентов. Следовательно, рекомендуемая стартовая доза иматиниба при лечении хронической фазы ХМЛ у детей и подростков – 300 мг/м² (максимально 400 мг в сутки), в фазу акселерации – 400 мг/м² (максимально 600 мг в сутки), а в фазу бластного криза – 500 мг/м² (максимально 800 мг в сутки) [4].

В 2004 г. были опубликованы первые результаты применения иматиниба в первой линии лечения хронической фазы ХМЛ у детей ($n = 14$): достижение полного гематологического ответа (ПГО) отмечено у 100% пациентов в первый месяц лечения, 83% пациентов достигли полного цитогенетического ответа (ПЦО) при медиане наблюдения 3 мес [25]. Оценка результатов лечения в различных клинических исследованиях показала, что благодаря использованию иматиниба в первой линии лечения ХМЛ в хронической фазе у детей удается до-

Таблица 5. Критерии оценки ответа на лечение иматинибом (рекомендации European Leukaemia Net, адаптированные Баккарани и др., 2009, 2013) [29–30]

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+ $\leq 35\%$)	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-

*мутации киназного домена BCR/ABL1 с сохранением чувствительности к иматинибу; **мутации киназного домена BCR/ABL1, придающие низкую чувствительность к иматинибу; БМО – большой молекулярный ответ (отношение BCR/ABL1 к ABL1 или другим конститутивным генам не более 0,1% по международной шкале); КХА – клональные хромосомные аномалии; МЦО – малый цитогенетический ответ (Ph+ $\leq 65\%$); НО – не определяется; ПГО – полный гематологический ответ; ПЦО – полный цитогенетический ответ; ЧЦО – частичный цитогенетический ответ; ЦО – цитогенетический ответ.

Таблица 6. Результаты лечения ХМЛ у детей с использованием иматиниба по данным разных исследовательских групп

Исследование, страна	Возраст пациентов, годы	Число пациентов	ПЦО, %	БМО, %	Выживаемость, %	Медиана наблюдения, мес	Литературный источник
Франция (children CML-CP)	0–18	44	77	57	PFS – 98 OS – 98	31	[14]
Италия (children CML-CP)	0–18	47	91,5	78,6	OS – 100	52	[13]
Индия (children CML-CP)	1–18	64	78,3	–	PFS – 56,8 OS – 94,5	36	[30]
Индия (children CML-CP)	7–20	43	58,1	41,9	EFS – 92,8 PFS – 100 OS – 100	43	[40]

стичь не только стойкой клинико-гематологической ремиссии, но и глубокой молекулярной ремиссии. Так, по результатам мультицентрового исследования «CML-PAED II» в группе из 150 пациентов 0–17 лет в хронической фазе ХМЛ в 96% случаев был достигнут ПГО в течение трех месяцев терапии иматинибом, а у 69% пациентов – ПЦО к 12 мес [26]. По данным французского исследования «French National phase IV trial» из 44 пациентов с ХМЛ, получающих иматиниб в первую линию лечения хронической фазы, 86% достигли ПГО к 3 мес терапии, а к 12 мес у 62% пациентов констатирован ПЦО. Большой молекулярный ответ (БМО) был достигнут у 31% пациентов, а показатель выживаемости без прогрессии (progression-free survival – PFS) составил 98% при медиане наблюдения 31 мес [14]. Опубликованы работы, связанные с поиском прогностических факторов, влияющих на достижение молекулярного ответа при лечении иматинибом. Так, французские авторы продемонстрировали влияние инициальной фазы ХМЛ у детей на степень ответа в результате терапии иматинибом. В ходе их исследования ($n = 30$) ПЦО достигли 12 из 20 детей (60%) в хронической фазе ХМЛ и 2 из 7 (29%) в фазе акселерации [27]. Кроме того, достоверно показано влияние уровня транскрипта BCR/ABL ($\leq 10\%$) на 3-й месяц от начала терапии на скорость достижения ПЦО и БМО в течение первого года [12].

Итальянские исследователи публикуют результаты эффективного лечения детей и подростков с ХМЛ в хронической фазе высокими дозами иматиниба (340 мг/м^2): 91,5% пациентов достигли ПЦО при медиане наблюдения 6 мес, БМО и ПМО при медиане наблюдения 52 мес достигнуты у 78,6% и 61%, соответственно [13].

Степень ответа на лечение иматинибом служит ранним косвенным маркером выживаемости. Там, где это возможно, оценка прогноза и рекомендации по лечению базируются на показателях общей выживаемости (overall survival – OS), PFS и бессобытийной выживаемости (event-free survival – EFS), для которой в качестве событий учитывают потерю ответа, прогрессирование или смерть. Достоверная корреляция степени ответа с выживаемостью показана в многочисленных исследованиях у взрослых пациентов с ХМЛ, получающих препараты ИТК [28–29]. В литературе не описаны результаты изучения влияния кинетики МРБ на показатели выживаемости в детской возрастной группе. Публикуемые данные по исходу заболевания на фоне лечения иматинибом у детей в разных исследованиях представлены в таблице 6.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

До эры иматиниба трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от совместимого родственного или нерод-

ственного донора была терапией выбора у детей с ХМЛ. Результаты ТГСК были наилучшими при ее проведении в хроническую фазу в течение первого года от момента заболевания [42]. Однако четких критериев в прогностическом отношении по срокам и необходимости проведения трансплантации у детей и подростков с ХМЛ нет. Достоверно показано, что проведение ТГСК в хроническую фазу ХМЛ с использованием костного мозга от родственного совместимого донора (MSD – matched-related donor) повышает общую и безрецидивную выживаемость у детей и молодых взрослых [43]. Но с появлением препаратов ИТК трансплантация, как куративный метод лечения, остается актуальной в фазу акселерации и бластного криза на фоне недостаточного ответа на препараты ИТК и резистентности к ним. Принятие решения в пользу ТГСК базируется на балансе между риском развития тяжелых посттрансплантационных осложнений и прогрессированием заболевания в каждом конкретном случае [44]. По результатам некоторых исследований показатели 5-летней OS у детей с ХМЛ после трансплантации от MSD в первую хроническую фазу и без нее схожи и составляют 73,3% и 72,1% соответственно [45]. Отмечено, что предшествующий прием иматиниба не влияет на результаты выживаемости после ТГСК. Показатель 5-летней OS при трансплантации от неродственного донора (MUD – matched-unrelated donor) в первую хроническую фазу ниже и по данным некоторых авторов составляет $52 \pm 9\%$ [46]. Неутешительными являются результаты 5-летней EFS у детей с ХМЛ, трансплантируемых в фазу акселерации от MSD: по данным французских исследователей 32% [47]. Однако нет данных по кинетике МРБ и необходимости приема иматиниба после ТГСК у детей. Известно также, что высокая вероятность развития хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и состояний, связанных с самой процедурой ТГСК, повышает риск развития вторичных опухолей, снижает качество жизни и общую выживаемость [48]. Все это лимитирует широкое применение ТГСК у детей с ХМЛ в первой линии лечения.

Побочные эффекты, возникающие у детей в результате длительной терапии иматинибом

Оптимальная стратегия лечения ХМЛ препаратами ИТК (иматиниба) требует изучения не только критериев ответа, но и возможного токсического действия препарата при длительном его применении. Побочные эффекты, связанные с приемом иматиниба, у детей встречаются реже и менее выражены, чем у взрослых пациентов. Из них чаще встречаются тошнота (4%), рвота (3,5%), слабость (3,5%), увеличение печеночных трансаминаз (3,8%). Указанные побочные эффекты в большинстве случаев 1 и 2 степени [4]. Степень токсичности определялась согласно критериям ВОЗ по шкале токсичности СТС, NCI (Common Toxicity Criteria, Natio-

nal Cancer Institute). К проявлениям гематологической токсичности чаще всего относят нейтропению, менее 1000/мкл (10–20%), тромбоцитопению, менее 80000/мкл (5–10%), анемию, менее 90 г/л (10–20%) [56].

По результатам многих исследований у взрослых пациентов на фоне лечения иматинибом возникают нарушения процессов минерализации костной ткани и, как следствие, снижение минеральной костной плотности [57–58]. Учитывая то, что дети имеют незрелую костную систему и активно растут, необходим тщательный мониторинг антропометрических, эндокринологических и рентгенологических маркеров возможных нарушений со стороны костной системы. Достоверно было показано, что наиболее выраженные нарушения роста возникают у детей, находящихся в препубертате на момент начала приема иматиниба и проявляются к 5-му году терапии [58].

Особое внимание уделяется изучению отдаленных последствий у детей, длительно получающих иматиниб с раннего возраста. В частности, возможного развития у них кардиотоксичности, поскольку в исследованиях на животных было показано негативное воздействие иматиниба на сердечную ткань. Данные по возникновению вторых опухолей на фоне длительного приема иматиниба у детей с ХМЛ в литературе не представлены.

Заключение

ХМЛ у детей младше 18 лет встречается редко и имеет некоторые особенности манифестации, течения, ответа на терапию ИТК. Внедрение иматиниба в первую линию лечения детского ХМЛ послужило началом активного изучения важных аспектов терапии: стартовая доза препарата, фармакокинетика, кинетика МРБ, возможные побочные эффекты, место аллоТГСК, препаратов 2-го поколения ИТК, длительность таргетной терапии. В результате многолетних мультицентровых исследований определены стартовые дозы иматиниба для лечения разных фаз ХМЛ у детей и подростков, критерии оценки ответа на терапию. Установлено, что на лечении иматинибом хронической фазы ХМЛ у детей и подростков возможно достичь полной молекулярной ремиссии в 61% случаев и 100% OS. Однако для разработки оптимального алгоритма лечения необходимо более длительное наблюдение за увеличивающейся популяцией детей с ХМЛ.

На сегодняшний день лечение ХМЛ ингибиторами тирозинкиназы достигло этапа, когда большинство пациентов достигают очень низкого или неопределяемого уровня болезни. Некоторые из них остаются в ремиссии после отмены терапии. Дети, в силу своего возраста, имеют большую вероятность пролонгированной терапии иматинибом, накопления груза побочных эффектов и возникновения отдаленных последствий. Поэтому необходимо дальнейшее изучение механизмов развития резистентности к ИТК у детей и подростков, роли мутаций химерного гена *BCR/ABL* и возможности отмены иматиниба.

Литература/References

- Ries LAG, Melbert D, Krapcho M. SEER Cancer Statistics review. Bethesda, MD: NCI, 2008.
- CML: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology. 2010.
- Josu de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, Eveline de Bont, Dresse M, Suttorp M, et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br J Haematol*. 2014;167(1):33-47.
- Hijjiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016 Jan 28;127(4):392-9. doi: 10.1182/blood-2015-06-648667. Epub 2015 Oct 28.
- Millot F, Traore P, Guilhot J, Nelken B, Leblanc T, Leverger G, et al. Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia. *Pediatrics*. 2005;116(1):140-3.
- Syasin TV, Bessmel'tsev SS, Kozlov AV. Laboratornye markery khronicheskogo mieloleikoza. *Transfuziologiya i gematologiya*. 2011;12(80):959-74. (In Russian).
- Fausel C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy: seeking a cure. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(8):8-12.
- Hijjiya N, Millot F, Suttorp M. Chronic myeloid leukemia in children: clinical findings, management, and unanswered questions. *Pediatric Clin North Am*. 2011;62(1):107-19.
- Millot F, Traore Ph, Guilhot J. Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia. *Pediatrics*. 2005;116(1):140-3.
- Adler R, Viehmann S, Kuhlisch E, Martiniak Y, Röttgers S, Harbott J, et al. Correlation of BCR/ABL transcript variants with patients' characteristics in childhood chronic myeloid leukaemia. *European J of Haematology*. 2008;82(2):112-8.
- Gurrea Salas D, Glauche I, Tauer JT, Thiede C, Suttorp M. Can prognostic scoring systems for chronic myeloid leukemia as established in adults be applied to pediatric patients? *Ann Hematology*. 2015;94(8):1363-71.
- Millot F, Guilhot J, Baruchel A, Petit A, Bertrand Y, Mazingue F. Impact of early molecular response in children with chronic myeloid leukemia treated in the French Glivec phase 4 study. *Blood*. 2014;124(15):2408-10.
- Giona F, Putti MC, Micalizzi C, Menna G, Moleti ML, Santoro N, et al. Long-term results of high-dose imatinib in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia-inchronic phase: the Italian experience. *Br J Haematology*. 2015; 170(3):398-407.
- Millot F, Baruchel A, Guilhot J, Petit A, Leblanc T, Bertrand Y, et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French National phase IV trial. *J of Clinical Oncology*. 2011;29(20):2827-32.
- Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net. *Blood*. 2006; 108(6):1809-20.
- Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. 2013. Karger. Basel.
- Marzocchi G, Castaquetto F, Luatti S, Baldazzi C, Stacchini M, Gugliotta G, et al. Variant Philadelphia translocations: molecular, cytogenetic characterization and prognostic influence. *Blood*. 2011;117(25):6793-800.
- Jones D, Luthra R, Cortes J, Thomas D, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. BCR-ABL fusion transcript types and levels and their interaction with secondary genetic changes in determining the phenotype of Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood*. 2008;112(12):5190-2.
- Yaghmaie M, Ghaffari SH, Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Jahani M, Mousavi SA, et al. Frequency of BCR-ABL fusion transcripts in Iranian patients with chronic myeloid leukemia. *Arch Iran Med*. 2008;11(3):247-51.
- Todoric-Zivanovic B, Strnad M, Stamatovic D, Tukic L, Krtolica K, Tatirovic Z, et al. Frequency of BCR-ABL fusion transcripts in Serbian patients with chronic myeloid leukemia. *J BUON*. 2011;16(1):104-7.
- Lucas CM, Harris J, Giannoudis A, Davies A, Knight K, et al. Chronic myeloid leukemia in patients with the e13a2 BCR-ABL fusion transcript have inferior responses to imatinib compared to patients with the e14a2 transcript. *Haematologica*. 2009;94(10):1362-7.
- Aurer I, Butturini A, Gale RP. BCR/ABL rearrangements in children with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 1991; 78(9):2407-10.

23. Suttorp M, Thiede C, Tauer JT, Range U, Schlegelberger B, von Neuhoff N. Impact of the type of the BCR-ABL fusion transcript on the molecular response in pediatric patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2010;95(5):852-3.
24. Hasan SK, Sazawal S, Kumar B, Chaubey R, Mishra P, Mir R, et al. Childhood CML in India: b2a2 transcript is more common than b3a2. *Cancer Genetic Cytogenetic*. 2006;169(1):76-7.
25. Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, Qu W, Peng B, Rosamilia M, et al. Imatinibmesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood*. 2004;104(9):2655-60.
26. Suttorp M, Thiede C, Tauer JT, Roettgers S, Sedlacek P, Harbott J. Chronic myeloid leukemia in pediatrics – first results from study CML-PAED II. *Blood*. 2009;114:145.
27. Millot F, Guilhot J, Nelken B, Leblanc T, De Bont ES, Békassy AN, et al. Imatinibmesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase, and in relapse after stem cell transplantation. *Leukemia*. 2006;20(2):187-92.
28. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J of Clinical Oncology*. 2009;27(35):6041-51.
29. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013 Aug 8;122(6):872-84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569. Epub 2013 Jun 26.
30. Linga VG, Ganta RR, Kalpathi KI, Gundeti S, Rajappa SJ, Digumarti R, et al. Response to imatinib mesylate in childhood chronic myeloid leukemia in chronic phase. *South Asian J Cancer*. 2014 Oct;3(4):203-5. doi: 10.4103/2278-330X.142961.
31. Suttorp M, Millot F. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stem cell transplantation. *Hematology – American Society of Hematology Educational Program*. 2010;368-76.
32. Mahon FX, Etienne G. Deep molecular response in chronic myeloid leukemia: the new goal of therapy? *Clin Cancer Res*. 2014;20(2):310-22.
33. Reaman GH, Bonfiglio J, Krailo M, Tebbi CK, Leikin S, Ettinger R, et al. Cancer in adolescents and young adults. *Cancer*. 1993;71(10):3206-9.
34. Millot F, Claviez A, Leverger G, Corbaciglu S, Groll AH, Suttorp M. Imatinib cessation in children and adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Pediatric Blood Cancer*. 2014;61(2):355-7.
35. Menon-Andersen D, Mondick JT, Jayaraman B, Thompson PA, Blaney SM, Bernstein M, et al. Population pharmacokinetics of imatinibmesylate and its metabolite in children and young adults. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;63(2):229-38.
36. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Segal GM, Fanning S, Zimmermann J, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of BCR/ABL positive cells. *Nat Med*. 1996;2(5):561-6.
37. Kolb EA, Pan Q, Ladanyi M, Steinherz PG. Imatinibmesylate in Philadelphia chromosome-positive leukemia in childhood. *Cancer*. 2003;98(12):2643-50.
38. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Müller MC, Hanfstein B, Haferlach C, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011;118(26):6760-8.
39. Ghadyalpatil N, Banawali S, Kurkure P. Efficacy and tolerability of imatinibmesylate in pediatric chronic myeloid leukemia in a large cohort: Results from a tertiary care referral center in India. *J Clin Oncol*. 2009;27(2):15.
40. Lakshmaiah KC, Bhise R, Purohit S, Abraham LJ, Lokanatha D, Suresh TM, et al. Chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Results of treatment with imatinibmesylate. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(12):2430-3.
41. Champagne M, Fu CH, Chang M, Chen H, Gerbing RB, Alonzo TA, et al. Higher dose imatinib for children with de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric Blood Cancer*. 2011;57(1):56-62.
42. Shenoy S, Smith FO. Hematopoietic stem cell transplantation for childhood malignancies of myeloid origin. *Bone Marrow Transplantation*. 2008;41(2):141-8.
43. Chaudhury S, Sparapani R, Hu ZH, Nishihori T, Abdel-Azim H, Malone A, et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children and Young Adults with Chronic Myeloid Leukemia: A CIBMTR Cohort Analysis. *Biology Blood Marrow Transplantation*. 2016;22(6):1056-63.
44. Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley JF. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? *Blood*. 2011 Jan 20;117(3):755-63. doi: 10.1182/blood-2010-08-301341. Epub 2010 Oct 21.
45. Giona F, Moleti ML, De Benedittis D, Santopietro M, Nanni M, Testi AM, et al. Can chronic myeloid leukaemia in children and adolescents be successfully treated without haematopoietic stem cell transplantation? A single centre experience. *British J of Haematology*. 2015;173(4):5-10.
46. Suttorp M, Claviez A, Bader P, Peters C, Gadner H, Ebell W, et al. Allogeneic stem cell transplantation for pediatric and adolescent patients with CML: results from the prospective trial CML-paed I. *Klin Padiatr*. 2009;221(6):351-7.
47. Millot F, Esperou H, Bordigoni P, Dalle JH, Michallet M, Michel G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in childhood: a report from the Societe Francaise de Greffede Moelle et de TherapieCellulaire (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(10):993-9.
48. Melo JV, Ross DM. Minimal residual disease and discontinuation of therapy in chronic myeloid leukemia: can we aim at a cure? *American society of hematology. Education program*. 2011;136-42.
49. Brogile L, Hijiya N, Helenowski I, Dilley K, Schneiderman J, Tse W, et al. Long-term follow-up of children with chronic myeloid leukemia after hematopoietic stem cell transplantation and tyrosine kinase inhibitor therapy. *Leukemia and lymphoma*. 2016;57(4):949-52.
50. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, Beelen DW, Bunjes D, Schwerdtfeger R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloSCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinibera: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood*. 2010;115(10):1880-5.
51. Cwynarski K, Roberts IA, Iacobelli S, van Biezen A, Brand R, Devergie A, et al. Stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in children. Paediatric and chronic leukaemia working parties of the European group for blood and marrow transplantation. *Blood*. 2003;102(4):1224-31.
52. Muramatsu H, Kojima S, Yoshimi A, Atsuta Y, Kato K, Nagatoshi Y, et al. Outcome of 125 children with chronic myelogenous leukemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(2):231-8.
53. Zwaan MC, Rizzari C, Mechinaud F, Lancaster DL, Lehrnbecher T, van der Velden VH, et al. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the innovative therapies for children with cancer consortium. *J of clinical oncology*. 2013; 31(19):2460-8.
54. Bond M, Bernstein ML, Pappo A, Schultz KR, Krailo M, Blaney SM, et al. A phase II study of imatinibmesylate in children with refractory or relapsed solid tumors: a Children's Oncology Group study. *Pediatric blood and cancer*. 2008;50(2):254-8.
55. Mauro MJ, Deininger MW. Management of drug toxicities in chronic myeloid leukaemia. *Best Practice and Research Clinical Haematology*. 2009;22(3):409-29.
56. Suttorp M, Eckardt L, Tauer JT, Millot F. Management of chronic myeloid leukemia in childhood. *Curr Hematol Malig Rep*. 2012;7(2):116-24.
57. Vandyke K, Fitter S, Drew J, Fukumoto S, Schultz CG, Sims NA, et al. Prospective histomorphometric and DXA evaluation of bone remodeling in imatinib-treated CML patients: evidence for site-specific skeletal effects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):67-76.
58. Vandyke K, Fitter S, Dewar AL, Hughes TP, Zannettino AC. Dysregulation of bone remodeling by imatinibmesylate. *Blood*. 2010;115(4):766-74.
59. Bansal D, Shava U, Varma N, Trehan A, Marwaha RK. Imatinib has adverse effect on growth in children with chronic myeloid leukemia. *Pediatric Blood Cancer*. 2012;59(3):481-4.