

MLL-негативная острая лимфобластная лейкемия у младенцев. Клинические характеристики и возможности оптимизации химиотерапии

А.И. Карачунский¹, Ю.В. Румянцева¹, С.Н. Лагойко¹, О.И. Быданов^{1,2}, О.В. Алейникова², Л.Г. Фечина³, А.В. Шамардина⁴, О.В. Стренева³, К.Л. Кондратчик⁵, М.А. Постойкина⁶, Е.В. Инюшкина⁷, И.И. Спичак⁸, Е.Г. Мансурова⁹, К.С. Асланян¹⁰, Н.И. Пономарева¹¹, Н.В. Мякова¹, В.А. Филимоненкова¹², А.А. Тарасенкова¹², А.Г. Румянцев¹

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ²ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43; ³Центр онкологии и гематологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32; ⁴ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»; Россия, 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211; ⁵ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9; ⁶ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1»; Россия, 690078, Приморский край, Владивосток, просп. Острякова, 27; ⁷ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900, Балашиха, ул. Карбышева, 6; ⁸ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»; Россия, 454076, Челябинск, ул. Блюхера, 42а; ⁹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ¹⁰ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 344015, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, 14; ¹¹ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117; ¹²ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница»; Россия, 295034, Республика Крым, Симферополь, ул. Титова, 71

Контактные данные: Александр Исаакович Карачунский aikarat@mail.ru

MLL-негативная (mixed lineage leukemia (MLL), лейкемия из смешанных линий) острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ), диагностированная в первый год жизни, является редким событием. Несмотря на то, что младенческая ОЛЛ часто является фатальным заболеванием, не было опубликовано статей по исходам младенческой MLL-негативной ОЛЛ. Настоящее исследование представляет клиническую характеристику и исходы у 60 пациентов с MLL-негативной младенческой ОЛЛ, получавших лечение по различным вариантам протоколов Москва—Берлин (МБ), согласно режимам химиотерапии со сниженной токсичностью. MLL-негативная ОЛЛ у детей в возрасте младше 6 месяцев на момент постановки диагноза характеризовалась большим числом лейкоцитов в периферической крови, спленомегалией и преобладанием девочек в сравнении с ОЛЛ у детей более старшего возраста. Неудачи в индукции встречались у 3,4 % среди всей группы пациентов, что значимо не отличалось от показателей у детей младше 6 месяцев и в интервале от 6 до 12 месяцев. Бессобытийная (БСВ) и общая (ОВ) выживаемость всей группы пациентов была $62 \pm 7\%$ и $59 \pm 7\%$ соответственно, при этом рецидивировали 28,7 % пациентов. Однако количество рецидивов было значимо выше при MLL-негативной младенческой ОЛЛ у пациентов младше 6 месяцев в сравнении с группой пациентов старше этого возраста (кумулятивная доля составила $60,7 \pm 16,5\%$ против $19,1 \pm 6,7\%$; $p < 0,005$). БСВ и ОВ у пациентов с MLL-негативной младенческой ОЛЛ были значимо хуже в сравнении с более старшей возрастной группой (БСВ — $10 \pm 9\%$ против $79 \pm 7\%$). Лечение согласно новых режимов в протоколе МБ значимо улучшает результаты всей группы и в особенности у пациентов в возрасте младше 6 месяцев на момент постановки диагноза.

Ключевые слова: острая лимфобластная лейкемия, MLL-перестройка, MLL-негативная младенческая лейкемия, интенсивная полихимиотерапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-17-26

MLL-negative infant acute lymphoblastic leukemia. Clinical characteristics and possibilities for chemotherapy optimization

A.I. Karachunskiy¹, Yu.V. Rumyantseva¹, S.N. Lagoyko¹, O.I. Bydanov^{1,2}, O.V. Aleynikova², L.G. Fechina³, A.V. Shamardina⁴, O.V. Strenева³, K.L. Kondratchik⁵, M.A. Postoykina⁶, E.V. Inyushkina⁷, I.I. Spichak⁸, E.G. Mansurova⁹, K.S. Aslanyan¹⁰, N.I. Ponomareva¹¹, N.V. Myakova¹, V.A. Filimonenkova¹², A.A. Tarasenkova¹², A.G. Rumyantsev¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Republican Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany village, Minsk district, Minsk region, 223053, Republic of Belarus; ³Center of Oncology and Hematology

of Regional Children's Clinical Hospital № 1; 32 Seraphimy Deryabinoy St., Yekaterinburg, 620149, Russia; ⁴Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital; 211 Vaneeva St., Nizhny Novgorod, 603136, Russia; ⁵Morozov Children's City Clinical Hospital Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ⁶Regional Children's Clinical Hospital № 1; 27 Prosp. Ostryakova, Vladivostok, Primorsky Krai, 690078, Russia; ⁷Moscow Regional Oncological Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashikha, 143900, Russia; ⁸Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; 42a Blyukher St., Chelyabinsk, 454076, Russia; ⁹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; ¹⁰Regional Children's Clinical Hospital; 14 339th Strelkovoy Divizii St., Rostov-on-Don, 344015, Russia; ¹¹Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; ¹²Republican Children's Clinical Hospital; 71 Titova St., Simferopol, Republic of Crimea, 295034, Russia

MLL-negative (mixed lineage leukemia – MLL) acute lymphoblastic leukemia (ALL) diagnosed in the first year of life is rare. Although infant ALL is often assumed to be fatal, no studies have been published on outcome of MLL-negative infant ALL. The present study reports the clinical characteristics and outcome of 60 patients with MLL-negative infant ALL treated with the series of Moscow-Berlin (MB) protocols, a regimen with reduced chemotherapy. MLL-negative ALL by infants with age < 6 months at the diagnosis was characterized by a higher white blood cell count, splenomegaly and prevalence of girls compared with older infants. Induction failure rate was 3.4 % for the whole group of patients and was not significantly different between infants with less or more 6 month old. EFS and OS for the whole group of patients were 62 ± 7 % and 59 ± 7 % with relapse rate of 28.7 %. But relapse rate was significantly higher in MLL-negative infant ALL patients with age < 6 month compared of that of pts with age ≥ 6 month (cumulative incidence was 60.7 ± 16.5 % vs 19.1 ± 6.7 %, p < 0.005). EFS and OS of MLL-negative infant ALL patients were significantly worse compared of that for the old infants (10 ± 9% vs 79 ± 7 % for EFS). The treatment according new MB regimens significantly improve the outcomes for the whole group and also for children with < 6 months age at the diagnosis.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, MLL-rearrangement, MLL-negative infant acute lymphoblastic leukemia, multiagent intensive chemotherapy

Актуальность

Острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ) довольно редко встречается у детей в возрасте до года, но лейкемии являются вторыми по частоте после нейробластомы злокачественными заболеваниями у младенцев. При этом случаи ОЛЛ у младенцев составляют 3–4 % всех случаев этого заболевания в детском возрасте [1] и приблизительно в 10 % у детей до года наблюдается ОЛЛ. В 45 % случаев ОЛЛ у младенцев заболевание диагностировалось в первые 6 месяцев после рождения [2, 3]. Клинически ОЛЛ у детей до года характеризуется гиперлейкоцитозом, гепатоспленомегалией и высокой частотой поражения центральной нервной системы (ЦНС). Характеристики, связанные с особенно плохим прогнозом, включают возраст младше 6 месяцев на момент постановки диагноза, перестройку MLL-генов, CD10-фенотип опухолевых клеток и инициальный гиперлейкоцитоз [1, 2, 4, 5]. Присутствие MLL-перестройки является самым значительным, независимым фактором неблагоприятного исхода [6–10], при этом вторым по значимости неблагоприятным признаком является возраст младше 6 месяцев. Бессобытийная выживаемость (БСВ) младенцев с ОЛЛ, получавших стандартную химиотерапию (ХТ), включая относительно новые режимы интенсивной многокомпонентной ХТ, варьирует в диапазоне от 25 до 45 % [2, 3, 11, 12].

Особенно интересным представляется то, что перестройки 11q23 обнаружены в более чем 70 % всех случаев младенческой лейкемии, будь то фенотип острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) или ОЛЛ [1]. В некоторых случаях младенческих лейкемий на по-

верхности злокачественных клеток экспрессировались антигены как лимфоидной, так и моноцитоидной линий дифференцировки, что часто определялось как острые бифенотипические лейкемии (ОБиЛ). При этом у младенцев, у которых диагностировалась именно ОЛЛ с перестройками в области 11q23, наблюдался особенно плохой прогноз по сравнению с другими вариантами детской лейкемии [6]. Ассоциация перестроек 11q23 с ОЛЛ, ОМЛ или ОБиЛ является уникальной, и как большинство других хромосомных aberrаций они связаны с лейкемиями конкретного гематопозитического происхождения. Эти наблюдения и привели к названию «mixed lineage leukemia (MLL), лейкемия из смешанных линий» для генов, участвующих в патогенезе заболевания, которые локализованы в области 11q23. Необходимо подчеркнуть, что хотя MLL-перестройки являются частым событием у младенцев с лейкемией, но они наблюдаются далеко не в 100 % случаев. MLL-негативные формы младенческой лейкемии представляют собой также отдельную и значимую популяцию больных. Исследования эффективности терапевтических протоколов именно в этой подгруппе практически не проводились.

В связи со всем вышесказанным в 2005 г. внутри основного российского исследования «Москва–Берлин» (МБ) была выделена группа детей до года, страдающих ОЛЛ и имеющих перестройки MLL. Для них на основе протокола для лечения ОЛЛ у детей и подростков ОЛЛ-МБ-2002 для группы промежуточного риска было организовано исследование «MLL-Baby», центр которого находится в Екатеринбурге и особенностью которого являлось включение в терапию пре-

парата трансретиноевой кислоты – ATRA. Все дети до года независимо от других характеристик стратифицировались в группу промежуточного риска. В это исследование с 2005 г. были включены все MLL-положительные и некоторая часть MLL-негативных случаев лейкемии до года.

В то же время в базе данных основного исследования МБ, начиная с 1991 г. зарегистрировано 60 случаев MLL-негативной лейкемии у младенцев, где тем не менее применялись классические протоколы серии МБ – от ALL-MB-91 до ALL-MB-2015. Учитывая большой прогресс по оптимизации терапии за последние 25 лет в этом основном исследовании [11, 13, 14], представляло большой интерес проанализировать результаты нашей работы именно у этой особой и малочисленной группы больных. Поэтому целью данной статьи является анализ исходов лечения и выживаемости у MLL-негативных больных в возрасте младше года, страдающих ОЛЛ.

Материалы и методы

Пациенты

В анализ входили больные, если они соответствовали следующим критериям включения:

1. Диагноз ОЛЛ.
2. Возраст младше года на момент постановки диагноза.
3. Отсутствие каких-либо перестроек в области 11q23 (MLL-негативная лейкемия) в случае проведения молекулярно-генетического анализа.
4. Отсутствие транслокации 9;22(Ph⁺ ALL).
5. Лечение больных по протоколам ALL-MB-91, ALL-MB-2002, ALL-MB-2008 и ALL-MB-2015.

Всего таким образом в анализ вошли 60 больных из 22 клиник, соответствующих описанным выше критериям включения. Из них 11 (18,3 %) получали протокол ALL-MB-91, 16 (26,7 %) – ALL-MB-2002, 23 (38,3 %) – ALL-MB-2008 и 10 (16,7 %) – протокол ALL-MB-2015. При этом молекулярно-генетический анализ был проведен более чем у 70 % больных.

Диагностика и определение событий

Диагностика ОЛЛ проводилась во всех случаях общепринятыми методами путем цитологического и цитохимического исследований мазков костного мозга (КМ) с морфологической оценкой согласно критериям Франко-Американо-Британской (FAB) группы. Диагноз ОЛЛ ставился при наличии более 25 % лимфобластов в КМ. Иммунофенотипирование лейкоэмических клеток было выполнено у 49 (81,7 %) из 60 пациентов, согласно стандартизированным процедурам. Диагноз инициальной нейролейкемии устанавливали при следующих показателях:

– наличие бластных клеток при цитологическом исследовании ликвора при цитозе 5/мм³ и более;

– наличие паралича черепно-мозговых нервов даже при отсутствии бластных клеток в ликворе и отсутствии внутримозгового образования по данным компьютерной томографии;

– выявление опухолевых образований в головном мозге и в мозговой оболочке при помощи инструментальных методов обследования.

Ремиссию диагностировали при обнаружении в костномозговом пунктате не более 5 % бластных клеток при полиморфной цитологической картине КМ, нормальном анализе крови и ликвора и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкоза.

Изолированный костномозговой рецидив регистрировали при наличии по крайней мере 25 % лимфобластов в КМ без признаков экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрацией комбинированный костномозговой рецидив диагностировали при наличии более 5 % лимфобластов в КМ. Изолированный экстрамедуллярный рецидив устанавливали при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкемии и отсутствии лейкоэмической инфильтрации (< 5 % лимфобластов) в КМ. Диагноз нейрорецидива устанавливали при появлении признаков поражения ЦНС (критерии аналогичны критериям инициальной нейролейкемии) после констатации ремиссии.

Пациенты, не достигшие ремиссии к концу индукционной терапии (36-й день лечения), не считались не ответившими, а продолжали терапию по программе для пациентов группы высокого риска. Резистентность к терапии (non-responder) определялась, как отсутствие ремиссии в КМ после первых 3 блоков высокодозной терапии согласно программе для группы высокого риска.

Смерть в индукции (ранняя смерть) регистрировали у пациентов, погибших до окончания индукционной терапии или до момента констатации ремиссии.

Смерть в ремиссии констатировали при гибели детей от различных причин при отсутствии признаков лейкемии.

Вторая опухоль – развитие второго онкологического заболевания после окончания или на фоне ХТ по поводу ОЛЛ.

Пациента считали потерянным из-под наблюдения (lost of follow-up, LFU) при отсутствии информации о нем более 6 мес.

Лечение

Детали лечения были многократно описаны в отечественных и зарубежных публикациях [11–15], и в этой статье мы на них останавливаться не будем. В целом стратегия лечения протокола МБ состоит из индукционной терапии 3 препаратами, 3-фазной консолидации, представляющей собой 6-недельную

ежедневную терапию 6-меркаптопурином с ежедневными введениями метотрексата и L-аспарагиназы, с последующей 2-недельной реиндукцией (дексаметазон + винкристин + эндолюмбальное введение 3 препаратов). После завершения консолидации они получали поддерживающую терапию в течение 1,5 года. Больные группы высокого риска после окончания индукции получали 5-дневные альтернирующие блоки интенсивной высокодозной полихимиотерапии и поддерживающую терапию в течение 1,5 года. Краниальное облучение у детей в возрасте до года не проводилось.

Принципиальными отличиями программ XT ALL-MB-2008 и ALL-MB-2015 от ранних исследований были следующие:

1. Новая стратификация на группы риска с использованием новой границы инициального лейкоцитоза и применением нового параметра — пальпаторного размера селезенки.

2. Введение нового компонента в индукцию ремиссии — раннего применения (третьи сутки индукции) ПЭГ-аспарагиназы.

3. Интенсификация профилактики нейрорлейкемии путем увеличения количества интратекальных введений триплета.

Организация исследования и статистический анализ

Больные, вошедшие в данный анализ, как и основной пул пациентов, участвовавших в исследованиях МБ, были зарегистрированы в течение первых 3 суток после установления диагноза ОЛЛ. По окончании индукции Центр повторно связывался с кооперативной группой исследования, и в случае достижения пациентом ремиссии окончательно проводилась стратификация в соответствующую группу риска. При отсутствии ремиссии больной переводился в группу высокого риска. Независимо от этого каждые 6 мес координационный центр активно запрашивал по телефону и электронной почте информацию о состоянии каждого пациента.

Результаты терапии ОЛЛ оценивали по числу больных, у которых была достигнута полная ремиссия (ПР), количеству ранних смертей, рецидивов, летальных исходов в ПР и числу пациентов, находящихся в продолжительной ПР (ППР), а также по показателям общей выживаемости (ОВ) и БСВ, рассчитанным по методу Каплана–Майера [10]. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический log-rank критерий [3]. Выживаемость рассчитывали от даты диагностики ОЛЛ до наступления неблагоприятного события или даты последнего контакта с пациентом. При оценке БСВ событиями считались: смерть в индукции, смерть в ремиссии, рецидив, вторая опухоль, рефрактерность

к терапии (non-responder). У пациентов, не достигших ремиссии, датой наступления события считалась нулевая точка (дата диагноза). При оценке ОВ событием являлась только смерть пациента от любой причины.

Оценку кумулятивных рисков развития рецидивов (CIR) проводили согласно методике J. Kalbfleisch и R. Prentice [11] с помощью специальной программы R. Для сравнения рисков использовали метод Грэя [12]. При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовали критерий χ^2 или критерий Фишера. Статистические вычисления были выполнены с помощью программ Prizma GraphPad версии 3.0 (GraphPad Software Inc, Сан-Диего, США), Statistica 6.0 (Statsoft Inc, Талса, США) и программы R, версия 2.4.0. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

В базах данных исследований были обнаружены и включены в анализ 60 больных, соответствующих критериям включения, изложенным в материалах и методах. При этом 45 (75 %) пациентов на момент постановки диагноза были старше 6 месяцев, а 15 (25 %) больных — младше 6 месяцев. Клинические характеристики пациентов в целом и в зависимости от возраста на момент постановки диагноза представлены в табл. 1. Видно, что если в старшей возрастной группе клинические характеристики соответствуют таковым в основной популяции больных, страдающих ОЛЛ, то у детей младше 6 месяцев бросается в глаза ряд разительных отличий. Соотношение между мальчиками и девочками резко изменено, и в группе до 6 месяцев две трети больных — девочки, и лишь одна треть — мальчики. В младшей возрастной группе преобладают пациенты с инициальным гиперлейкоцитозом более 100 000 клеток/мкл, у 70 % больных наблюдалась выраженная органомегалия.

Результаты лечения в целом и в зависимости от возраста представлены в табл. 2 и на рис. 1 и 2а. В целом БСВ составила 59 %, ОВ — 62 %, причем уровень рецидивов колебался около 30 %, а общий уровень летальности составил 12 %. Однако выживаемость у детей младше 6 месяцев оказалась значительно хуже, составив всего 10 % против 75 % у более старших детей (см. рис. 2а). При этом значительно выше оказался не только уровень рецидивов (60,7 % против 19,1 %), но и уровень общей летальности (26,7 % против 4,4 %) (см. табл. 2). В то же время результаты лечения больных MLL-негативной лейкемией старше 6 месяцев ничем не отличались от таковых в основной популяции детей, страдающих ОЛЛ. При анализе исходов терапии

Таблица 1. Инициальная клиническая характеристика пациентов

Table 1. Initial clinical characteristics of patients

Параметр	Всего		Возраст на момент постановки диагноза				p
			< 6 месяцев		≥ 6 месяцев		
	n	%	n	%	n	%	
Всего	60	100	15	100	45	100	
Пол							
Мальчики	33	55,0	5	33,3	28	62,2	0,0515
Девочки	27	45,0	10	66,7	17	37,8	
Возраст							
< 6 месяцев	15	25	15	100	—	—	
≥ 6 месяцев	45	75	—	—	45	100	
Лейкоцитоз							
< 50	32	53,3	6	40,0	26	57,8	0,2320
50–100	12	20,0	1	6,7	11	24,4	0,1360
≥ 100	16	26,7	8	53,3	8	17,8	0,0070
Селезенка							
< 4 см	26	43,3	5	33,3	21	46,7	0,3670
≥ 4 см	34	56,7	10	66,7	24	53,3	
Нейролейкемия	5	8,3	2	13,3	3	6,7	0,4185
Поражение средостения	8		2	13,3	6	13,3	1,0000
Имунофенотипирование							
не проводилось	11	18,3	6	40,0	5	11,1	0,0123
B-ALL	46	76,7	8	53,3	38	84,4	0,0136
T-ALL	3	5,0	1	6,7	2	4,5	0,7324
Цитогенетика							
не проводилась	17	28,3	7	46,7	10	22,2	0,0688
t(1;19)	2	3,3	0	0	2	4,5	0,4063
t(12;21)	1	1,7	0	0	1	2,2	0,5604
нормальный кариотип	40	66,7	8	53,3	32	71,1	0,2059
Лечение							
МБ-91/2002	27	45,0	10	66,7	17	37,8	0,0515
МБ-2008/2015	33	55,0	5	33,3	28	62,2	

Таблица 2. Результаты лечения в целом и в зависимости от возраста

Table 2. Results of treatment in general and depending on age

Параметр	Всего		Возраст на момент постановки диагноза				p
			< 6 месяцев		≥ 6 месяцев		
	n	%	n	%	n	%	
Всего	60	100	15	100	45	100	
Смерть в индукции	1	1,7	1	6,7	0	0	0,0806
Non-responder	1	1,7	0	0	1	2,2	0,5604
ПР	58	96,6	14	93,3	44	97,8	0,4062
Смерть в ремиссии	5	8,3	3	20,0	2	4,4	0,0591
Рецидив	14	23,3	7	46,6	7	15,6	0,0136
LFU	1	1,7	0	0	1	2,2	0,5604
ППР	38	63,3	4	26,7	34	75,6	0,0007

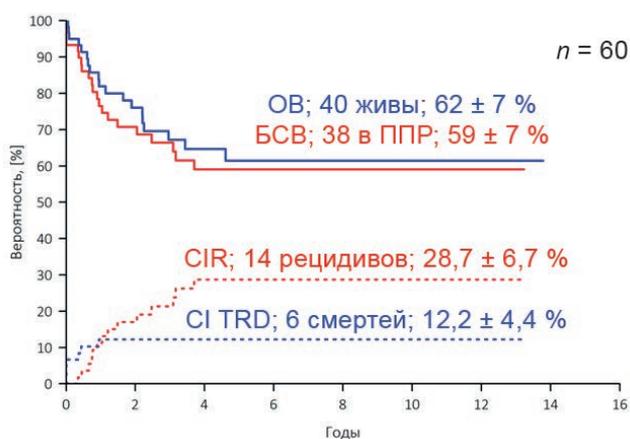


Рис. 1. Результаты лечения MLL-негативных больных ОЛЛ в возрасте до года (CI TRD – кумулятивная частота смертей, обусловленных лечением)

Fig. 1. Results of treatment of MLL-negative ALL patients under the age of one year (CI TRD – cumulative incidence treatment-related death)

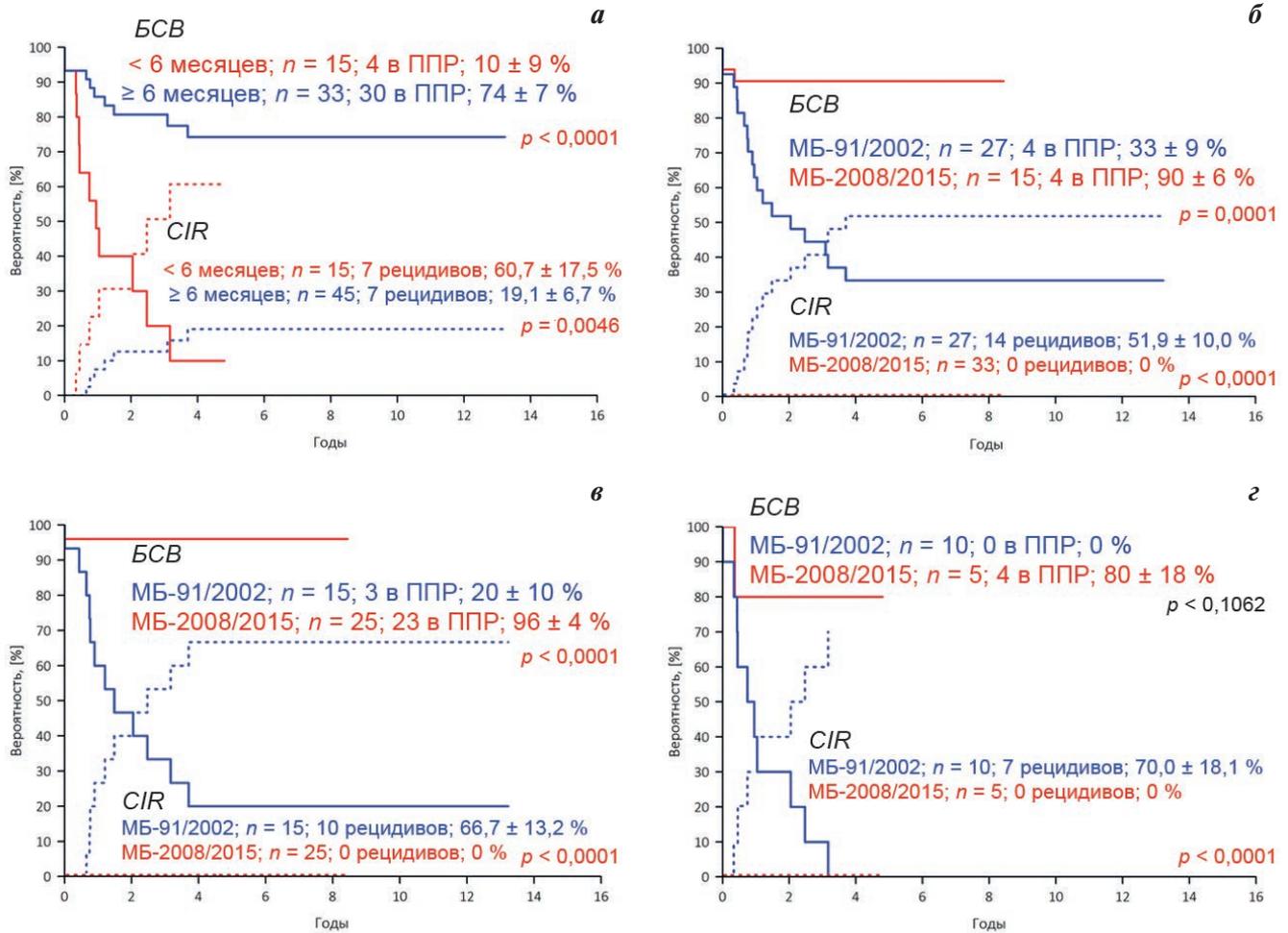


Рис. 2. а – БСВ и CIR в зависимости от возраста; б – БСВ и CIR в зависимости от протокола лечения; в – БСВ и CIR в зависимости от протокола лечения: только больные с доказанным MLL-негативным кариотипом; г – БСВ и CIR в зависимости от протокола лечения у больных младше 6 месяцев

Fig. 2. а – EFS and CIR depending on age; б – EFS and CIR depending on the protocol of treatment; в – EFS and CIR depending on the protocol of treatment: only patients with MLL-negative karyotype; г – EFS and CIR depending on the protocol of treatment in patients younger than 6 months

Таблица 3. Исходы терапии в зависимости от параметра

Table 3. Outcomes of therapy depending on the parameter

Параметр	n	ОВ, %	БСВ, %	CIR, %	CI Isol. CNS Relapses, %
Всего	60	62 ± 7	59 ± 7	28,7 ± 6,7	3,8 ± 2,7
Пол*					
Мальчики	33	70 ± 9	63 ± 9	21,9 ± 8,3	0
Девочки	27	52 ± 11	54 ± 11	38,1 ± 11,1	9,3 ± 6,4
Возраст**					
< 6 месяцев	15	10 ± 9	10 ± 9	60,7 ± 16,5	8,0 ± 8,0
≥ 6 месяцев	45	79 ± 7	74 ± 7	19,1 ± 6,7	2,5 ± 2,5
Лейкоцитоз***					
< 50	32	82 ± 7	78 ± 8	15,5 ± 7,3	0
50–100	12	55 ± 17	59 ± 16	32,3 ± 16,6	20,4 ± 13,7
≥ 100	16	31 ± 12	24 ± 12	50,2 ± 14,7	0
Селезенка****					
< 4 см	26	93 ± 6	86 ± 8	10,7 ± 7,5	0
≥ 4 см	34	42 ± 10	40 ± 9	41,1 ± 9,5	6,5 ± 4,6
Лечение*****					
МБ-91/2002	27	40 ± 10	33 ± 9	51,9 ± 10,0	7,4 ± 5,2
МБ-2008/2015	33	90 ± 6	90 ± 6	0	0

Примечание. CI Isol. CNS Relapses – кумулятивная частота изолированных рецидивов поражения ЦНС; * – $P_{OB} = 0,3970$; $P_{БСВ} = 0,6571$; $P_{CIR} = 0,2041$; $P_{CI\ Isol.\ CNS\ Relapses} = 0,0884$; ** – $P_{OB} < 0,0001$; $P_{БСВ} < 0,0001$; $P_{CIR} = 0,0046$; $P_{CI\ Isol.\ CNS\ Relapses} = 0,3770$; *** – $P_{OB} = 0,0059$; $P_{БСВ} = 0,0020$; $P_{CIR} = 0,0655$; $P_{CI\ Isol.\ CNS\ Relapses} = 0,0121$; **** – $P_{OB} = 0,0015$; $P_{БСВ} = 0,0013$; $P_{CIR} = 0,0156$; $P_{CI\ Isol.\ CNS\ Relapses} = 0,2286$; ***** – $P_{OB} = 0,0013$; $P_{БСВ} = 0,0001$; $P_{CIR} < 0,0001$; $P_{CI\ Isol.\ CNS\ Relapses} = 0,1668$.

в зависимости от других клинических параметров (табл. 3) было обнаружено, что результаты лечения значительно хуже у девочек, у больных с инициальным гиперлейкоцитозом более 100 000 клеток/мкл и пациентов со спленомегалией.

Анализ результатов лечения в зависимости от программы ХТ представлен на рис. 2б–г и выявил разительные различия в исходах терапии. Если среди больных, лечившихся по протоколам ALL-МВ-91/2002, БСВ составляла всего 33 % с уровнем рецидивов в 51,9 %, то среди пациентов, получавших режимы ХТ ALL МВ-2008/2015, она оказалась равной 90 %, при этом ни одного рецидива в этой подгруппе зарегистрировано не было. Эти разительные различия в зависимости от протокола лечения сохранялись как у больных с доказанным MLL-негативным кариотипом (см. рис. 2в), так и в подгруппе младенцев младше 6 месяцев (см. рис. 2г). Причем несмотря на малое число детей в возрасте младше 6 месяцев, различия по уровню рецидивов в зависимости от протокола лечения оказались высоко достоверными ($70 \pm 18 \%$

против 0 %; $p < 0,0001$). При этом все 6 детей младше 6 месяцев с доказанным MLL-негативным кариотипом, лечившихся по протоколам ALL-МВ-91/2002, погибли, в то время как оба больных младше 6 месяцев с доказанным MLL-негативным кариотипом, получавших терапию ALL-МВ-2008/2015, живы и находятся в ППР.

Обсуждение

Несмотря на значительные достижения в лечении ОЛЛ у детей, исход у младенцев младше года, лечившихся с помощью традиционной ХТ, по данным, опубликованным в литературе, оказался значительно хуже, чем у старших детей. Хотя в публикациях о результатах лечения с использованием многокомпонентной интенсивной ХТ и приводятся данные об улучшении выживаемости для младенцев с ОЛЛ, результаты большинства клинических трайлов все еще остаются неудовлетворительными с выживаемостью между 23 % и 40 % [2, 3, 16–22]. Безусловно, трансплантация КМ может значительно улучшить резуль-

таты лечения, однако она охватывает лишь небольшое число больных и ассоциирована с серьезными поздними эффектами [23].

Наиболее плохими были результаты лечения у детей первых 6 месяцев жизни. Во всех публикациях более неблагоприятный исход в этой подгруппе больных связывают исключительно с наличием уникальных MLL-перестроек, частота которых может достигать 90 % у младенцев младше 6 месяцев [24]. Так 2-летняя выживаемость у детей с врожденной лейкемией в большом международном исследовании Interfant 99 составила всего 17 % против 54 % у младенцев более старшей возрастной группы [25]. При этом публикаций, посвященных отдельно анализу результатов лечения при MLL-негативной лейкемии у детей младше года, нам не встретилось.

В данной работе нам удалось проанализировать клинические характеристики и исходы у 60 больных младше года, не вошедших в исследование “MLL-Baby” и получивших терапию по обычным протоколам МБ. У подавляющего большинства пациентов имел место доказанный MLL-негативный статус. Учитывая критическую роль возраста для этих больных, анализ сразу проводился как для всей группы в целом, так и отдельно для подгрупп пациентов младше и старше 6 месяцев жизни на момент постановки диагноза. Оказалось, что и в этой группе больных присутствуют те же закономерности, что и у MLL-позитивных больных, а именно резкое преобладание девочек, пациентов с гиперлейкоцитозом более 100 000 клеток/мкл и больных с органомегалией в возрасте младше 6 месяцев. Складывается впечатление, что поведение других клинических параметров не зависит от наличия или отсутствия MLL-позитивности. В то же время результаты лечения были значительно хуже у больных младше 6 месяцев: у них оказалось значительно больше рецидивов и более высокая летальность от терапии, чем у старших детей. Однако этот эффект значительно модифицировался типом терапии. Так, значительно лучшие результаты лечения были получены не только для всех больных, получавших терапию по протоколам ALL-MB-2008/2015, но что самое интересное исходы терапии значительно улучшились и для больных младше 6 месяцев, лечившихся в рамках последних исследований.

Конечно, наше исследование имеет существенные ограничения: исторический контроль, проведение молекулярно-генетического исследования в силу организационных и исторических причин лишь у 70 % больных, и, самое главное, малое число пациентов, особенно в возрастной подгруппе младше 6 месяцев. Тем не менее различия в выживаемости и уровне CIR между подгруппами больных, лечившихся по «старым» и «новым» режимам ХТ оказались высоко достоверными, в том числе отдельно и для больных с документированным MLL-негативным статусом, и для младенцев в возрасте младше 6 месяцев жизни на момент постановки диагноза. Другим ограничивающим фактором мог бы быть меньший срок наблюдения в исследованиях ALL-MB-2008/2015 по сравнению с таковым при использовании ранних режимов. Однако подавляющее большинство рецидивов при лейкемии у младенцев – это ранние или очень ранние рецидивы и в публикациях фактически обсуждается 2- или 3-летняя выживаемость. Основными изменениями в терапии исследований ALL-MB-2008/2015 являются раннее применение ПЭГ-аспарагиназы в индукции, интенсификация профилактики нейролейкемии за счет существенного увеличения введений интратекальной терапии, отказ от ненужных элементов высокодозной терапии (метотрексат) и, по всей видимости, значительное улучшение сопроводительного лечения.

Выводы

Таким образом, наше исследование показывает, что оптимизация терапии в рамках протоколов серии МБ привела также к существенному улучшению результатов лечения и у младенцев с MLL-негативной лейкемией в возрасте до года, а не только у детей с ОЛЛ в основном исследовании. Успешное лечение MLL-негативной лейкемии у детей в возрасте до года по современным режимам ХТ протокола МБ возможно, но необходимы продолжение регистрации этих больных в общей базе данных исследования МБ и организованный катамнез для изучения поздних эффектов терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Biondi A., Cimino G., Pieters R., Pui C.H. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000;96(1):24–33. PMID: 10891426.
2. Chessells J.M., Eden O.B., Bailey C.C., Lilleyman J.S., Richards S.M. Acute lymphoblastic leukaemia in infancy: experience in MRC UKALL trials. Report from the Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Leukemia* 1994;8(8):1275–9. PMID: 8057661.
3. Frankel L.S., Ochs J., Shuster J.J. et al. Therapeutic trial for infant acute lymphoblastic leukemia: the Pediatric Oncology Group experience (POG 8493). *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(1):35–42. PMID: 9065717.
4. Reaman G., Zeltzer P., Bleyer W.A. et al. Acute lymphoblastic leukemia in infants less than one year of age: a cumulative experience of the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1985;3(11):1513–21. doi: 10.1200/JCO.1985.3.11.1513.
5. Felix C.A., Lange B.J. Leukemia in infants. *Oncologist* 1999;4(3):225–40. PMID: 10394590.
6. Chen C.S., Sorensen P.H., Domer P.H. et al. Molecular rearrangements on chromosome 11q23 predominate in infant acute lymphoblastic leukemia and are associated with specific biologic variables and poor outcome. *Blood* 1993;81(9):2386–93. PMID: 8481519.
7. Pui C.H., Behm F.G., Downing J.R. et al. 11q23/MLL rearrangement confers a poor prognosis in infants with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1994;12(5):909–15. doi: 10.1200/JCO.1994.12.5.909.
8. Hilden J.M., Frestedt J.L., Moore R.O. et al. Molecular analysis of infant acute lymphoblastic leukemia: MLL gene rearrangement and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for t(4; 11)(q21; q23). *Blood* 1995;86(10):3876–82. PMID: 7579356.
9. Heerema N.A., Sather H.N., Ge J. et al. Cytogenetic studies of infant acute lymphoblastic leukemia: poor prognosis of infants with t(4;11): a report of the Children's Cancer Group. *Leukemia* 1999;13(5):679–86. PMID: 10374870.
10. Pui C.H., Gaynon P.S., Boyett J.M. et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 2002;359(9321):1909–15. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08782-2.
11. Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A. et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia* 2008;22(6):1144–53. doi: 10.1038/leu.2008.63.
12. Karachunskiy A., Romyantseva J., Lagoiko S. et al. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone-long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB 2002. *Leukemia* 2015;29(9):1955–8. doi: 10.1038/leu.2015.63.
13. Карачунский А.И., Мякова Н.В., Румянцева Ю.В. и др. Результаты мультицентрового исследования лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB-91/ALL-BFM-90m: анализ эффективности и токсичности. *Терапевтический архив* 2007;79(7):19–26. [Karachunsky A.I., Mياkova N.V., Romyantseva Yu.V. et al. The results of a multicenter trial of acute lymphoblastic leukemia treatment on ALL-MB 91/ALL-BFM 90m in children: analysis of efficacy and toxicity. *Терапевтический архив* = *Therapeutic Archive* 2007;79(7):19–26. (In Russ.)].
14. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Алейникова О.В. и др. Эффективность протокола ALL-MB-2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Терапевтический архив* 2010;82(7):11–9. [Romyantseva Yu.V., Karachunsky A.I., Aleynikova O.V. et al. Efficiency of the ALL-MB-2002 protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. *Терапевтический архив* = *Therapeutic Archive* 2010;82(7):11–9. (In Russ.)].
15. Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., Лагойко С.Н. и др. Возрастные особенности эффективности различных глюкокортикостероидов в терапии острого лимфобластного лейкоза. *Терапевтический архив* 2015;87(7):41–50. [Karachunsky A.I., Romyantseva Yu.V., Lagoiko S.N. et al. Age-related characteristics of the efficacy of different glucocorticosteroids in the therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Терапевтический архив* = *Therapeutic Archive* 2015;87(7):41–50. (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587741-50.
16. Silverman L.B., McLean T.W., Gelber R.D. et al. Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: results from the Dana-Farber Cancer Institute Consortium. *Cancer* 1997;80(12): 2285–95. PMID: 9404706.
17. Reaman G.H., Sposto R., Sensel M.G. et al. Treatment outcome and prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia treated on two consecutive trials of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1999;17(2):445–55. doi: 10.1200/JCO.1999.17.2.445.
18. Pui C.H., Chessells J.M., Camitta B. et al. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia* 2003;17(4):700–6. doi: 10.1038/sj.leu.2402883.
19. Chessells J.M., Harrison C.J., Kempinski H. et al.; MRC Childhood Leukaemia working party. Clinical features, cytogenetics and outcome in acute lymphoblastic and myeloid leukaemia of infancy: report from the MRC Childhood Leukemia working party. *Leukemia* 2002;16(5):776–84. doi: 10.1038/sj.leu.2402468.
20. Ferster A., Benoit Y., Francotte N. et al. Treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. Children Leukemia Cooperative Group--EORTC. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 2000;95(8):2729–31. PMID: 10809540.
21. Borkhardt A., Wuchter C., Viehmann S. et al. Infant acute lymphoblastic leukemia – combined cytogenetic, immunophenotypical and molecular analysis of 77 cases. *Leukemia* 2002;16(9):1685–90. doi: 10.1038/sj.leu.2402595.
22. Biondi A, Rizzari C, Valsecchi MG, et al. Role of treatment intensification in infants with acute lymphoblastic leukemia: results of two consecutive AIEOP studies. *Haematologica* 2006;91(4):534–7. PMID: 16537119.
23. Sanders J.E., Im H.J., Hoffmeister P.A. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005;105(9):3749–56. doi: 10.1182/blood-2004-08-3312.
24. van der Linden M.H., Valsecchi M.G., De Lorenzo P. et al. Outcome of congenital acute lymphoblastic leukemia treated on the Interfant-99 protocol. *Blood* 2009;114(18):3764–8. doi: 10.1182/blood-2009-02-204214.
25. Pieters R., Schrappe M., De Lorenzo P. et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007;370(9583):240–50. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61126-X.