

Современные представления о терапии острого лейкоза у детей до 1 года

О.В. Паина, Е.В. Семенова, И.В. Маркова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

Научно-исследовательский институт детской гематологии, онкологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Контактные данные: Олеся Владимировна Паина paina@mail.ru

Острый лейкоз у детей до 1 года имеет особенности клинических проявлений по сравнению с заболеваниями, возникающими в более старших возрастных группах. Прогностическое значение острого лимфобластного (ОЛЛ) и острого миелоидного лейкозов у детей до 1 года различно. У младенцев с ОЛЛ отмечается наличие дополнительных независимых факторов риска, усугубляющих прогноз. Клинические исследования в области младенческого острого лейкоза развиваются, внося существенный вклад в понимание биологии онкогенеза и терапии. Выполнено сравнение терапии различных исследовательских групп: POG, CCG, COG (США), JPLSG (Япония), Interfant (BFM, исследователи из Новой Зеландии, Австралии и США). Различия в выводах исследовательских работ привели к расхождению в отношении роли аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в современных протоколах для младенцев. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой 10-летняя общая выживаемость (ОВ) после алло-ТГСК в группе детей с младенческим лейкозом высокой группы риска составила 55 %, в группе больных с перестройкой гена MLL – 53 % против 59 % без его вовлечения. Результаты алло-ТГСК зависели от стадии заболевания в момент ее проведения, в I–II полной ремиссии (ПР) 5-летняя ОВ составила 79 % (n = 35), в III–IV ПР или прогрессии – 16 % (n = 20).

Ключевые слова: дети, младенческие острые лейкозы, химиотерапия, трансплантация костного мозга

Для цитирования: Паина О.В., Семенова Е.В., Маркова И.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Современные представления о терапии острого лейкоза у детей до 1 года. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(2):11–9.

Modern views on the treatment of acute leukemia in children under 1 year

O.V. Paina, E.V. Semenova, I.V. Markova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Acute leukemias in children aged under 1 year has different clinical manifestations as compared to patients of older age groups. The prognostic values of ALL and AML in children under 1 year are different. In ALL there are additional independent risk factors which worsen the prognosis. Clinical researches in the field of infant acute leukemia is still under develop and making a significant contribution to the understanding of the biology of leukemogenesis and therapy. The results of therapy in different research groups were comprised: POG, CCG, COG (USA), JPLSG (Japan), Interfant (BFM, researchers from New Zealand, Australia and the USA). The difference of the results led to discrepancy regarding the role of allo-HSCT in the infants treatment. In Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, the 10-year OS after allo-HSCT in the pediatric group with high-risk infant leukemias was 55 %, in the group of patients with restructuring of the MLL gene – 53 % versus 59 % without MLL gene. The results of allo-HSCT depended on the disease stage at the time of treatment, in I–II CR 5-year OS was 79 % (n = 35), in III–IV CR or progression – 16 % (n = 20).

Key words: children, infant acute leukemia, chemotherapy, bone marrow transplantation

For citation: Paina O.V., Semenova E.V., Markova I.V., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. Modern views on the treatment of acute leukemia in children under 1 year. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(2):11–9.

Информация об авторах

О.В. Паина: к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: paina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>

Е.В. Семенова: д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: alena-semenova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5077-9225>

И.В. Маркова: заместитель директора по связям с общественностью НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: markov.i@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5861-7319>

Л.С. Зубаровская: д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Б.В. Афанасьев: д.м.н., профессор, директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: bmt-director@lspbmgmu.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Information about the authors

O.V. Paina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 1st Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: paina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>

E.V. Semenova: Dr. of Sci. (Med.), Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair of I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: alena-semenova@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-5077-9225

I.V. Markova: Deputy Director of public relations of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: markov.i@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5861-7319

L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair of I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; http://orcid.org/0000-0003-2594-7703

B.V. Afanasyev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: bmt-director@ispbgmu.ru; http://orcid.org/0000-0002-1235-4530

Вклад авторов

О.В. Паина: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

Е.В. Семенова: обзор публикаций по теме статьи, сбор материала и анализ полученных данных, подготовка списка литературы

И.В. Маркова: сбор материала и анализ полученных данных

Л.С. Зубаровская: анализ научного материала, разработка дизайна статьи, литературное редактирование, составление резюме

Б.В. Афанасьев: анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

O.V. Paina: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript

E.V. Semenova: review of publications on the topic of the article, data collection, analysis of the data obtaining, preparation of a list of references

I.V. Markova: data collection, analysis of the data obtaining

L.S. Zubarovskaya: analysis of scientific material, design development of the article, scientific edition of the article, composing a resume

B.V. Afanasyev: analysis of scientific material, design development of the article, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Острый лейкоз (ОЛ) у детей до 1 года имеет особенности клинических проявлений по сравнению с заболеваниями, возникающими в более старших возрастных группах [1]. Термин «младенческий лейкоз» включает варианты ОЛ, диагноз которых установлен в первые 12 месяцев жизни, среди них острый лимфобластный (ОЛЛ) и все подтипы острых миелоидных (ОМЛ) лейкозов. Средняя частота встречаемости «младенческих лейкозов» в США составляет 41 случай на 1 млн новорожденных в год. Частота встречаемости ОЛЛ у младенцев значительно ниже, чем у детей в возрасте от 1 года до 14 лет, и примерно такая же, как у подростков. Напротив, заболеваемость ОМЛ у младенцев примерно в 2 раза выше, чем у детей старшего возраста и подростков. Соотношение ОЛЛ/ОМЛ составляет около 60 % и 40 % соответственно. Замечено, что девочки имеют более высокий риск развития младенческой лейкемии, чем мальчики, но более низкий риск развития острой лейкемии после первого года [2].

Особенности биологии и клинических проявлений

Кроветворение плода возникает из гемогенного эндотелия аорто-гонадо-мезонефральной области эмбриона с последующей колонизацией печени, селезенки и, в конечном итоге, к 12-й неделе — костного мозга (КМ). Становление кроветворения связано с активной пролиферацией субпопуляций гемопоэтической стволовой клетки (ГСК) и клеток-предшественников различных линий, делая их чувствительными к онкогенной трансформации путем повреждения ДНК. Хотя этиология ОЛ у детей до 1 года остается неясной, не вызывает сомнения, что их возникновение, как правило, происходит *in utero*,

в большой степени связано с наличием генов предрасположенности, а также лейкозогенным экзогенным воздействием. По сравнению с детьми старшего возраста, дети до 1 года, как правило, имеют более агрессивное течение ОЛ, с частой встречаемостью инициального гиперлейкоцитоза, гепатоспленомегалией, вовлечением центральной нервной системы (ЦНС), инфльтрацией кожи и других экстрамедуллярных очагов [2, 3].

Прогностическое значение ОЛЛ и ОМЛ у детей до 1 года различно. При ОЛЛ у младенцев выживаемость намного хуже, чем у детей старшего возраста. Четырехлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе Interfant-99, крупнейшем исследовании ОЛЛ у детей до года на сегодняшний день, составила 47 % [4], в то время как результаты лечения ОЛЛ у детей старше года демонстрируют бессобытийную выживаемость (БСВ) на уровне 85 % [5, 6]. И наоборот, результаты лечения младенческого ОМЛ сопоставимы с группой старшего возраста [2], несмотря на то, что младенцы с ОМЛ имеют клинические характеристики, отличающиеся от таковых у детей старшего возраста, включая более высокую частоту острого монобластного, миеломонобластного и мегакариобластного лейкозов — (50 % и 20 % для М4/М5 и М7 соответственно).

У младенцев с ОЛЛ отмечается наличие дополнительных независимых факторов риска, усугубляющих прогноз: возраст младше 6 месяцев, гиперлейкоцитоз в дебюте заболевания и отсутствие ответа на терапию глюкокортикостероидами в первые 7 дней лечения (профаза протокола лечения) [4]. Плохой ответ на дексаметазоновую профазу значительно чаще встречается у младенцев, чем у детей старшего возраста с ОЛЛ, что предполагает более химиорезистентное течение ОЛЛ в младенческом возрасте. В исследова-

ниях, проведенных *in vitro*, показана более высокая устойчивость бластных клеток младенцев с ОЛЛ к кортикостероидам и аспарагиназе [7].

Наиболее часто ОЛЛ у младенцев характеризуется цитогенетически сбалансированными хромосомными транслокациями, включающими смешанный ген лейкемии (“mixed lineage leukemia”, *MLL*) на хромосоме 11q23. Рearанжировки *MLL* (*MLL*-г) встречаются до 5 % случаев при ОЛЛ у всех возрастных групп детей [8], с преобладанием от 70 до 80 % при младенческом ОЛЛ [3, 4]. *MLL*-г при ОМЛ встречается у детей в 15–20 % наблюдений, и наиболее распространена в группе младенческого лейкоза – 50 % [9].

Перестройка гена *MLL* приводит к слиянию N-конца гена *MLL* с C-концом гена-партнера. В настоящее время выявлены более 80 различных генов партнеров *MLL* [10]. При младенческом ОЛЛ 4 гена-партнера составляют 93 % случаев: *AF4* (49 %), *ENL* (22 %), *AF9* (17 %) и *AF10* (5 %). Наиболее часто встречающиеся гены-партнеры при ОМЛ у детей до года, составляющие 66 % наблюдений: *AF9* (22 %), *AF10* (27 %) и *ELL* (17 %) [1]. В различных исследованиях было доказано (например, ретроспективный анализ неонатальных образцов и исследование конкордантности однояйцевых близнецов), что *MLL*-перестройки приобретаются в клетках-предшественниках гемопоэза внутриутробно, что приводит к быстрому прогрессированию и клиническим проявлениям ОЛ в младенческом возрасте [11, 12].

Иммунофенотипическая характеристика младенческих ОЛЛ и ОМЛ различна: ОЛЛ *MLL*-г-негативен по CD10 и зачастую по коэкспрессии одного или нескольких миелоидных антигенов, что указывает на то, что эти лейкозы возникают из незрелых лимфоидных предшественников [13]. *MLL*-г при ОМЛ ассоциируется с моноцитарной дифференцировкой [2].

Прогностическое значение реаранжировки гена *MLL*

Наличие *MLL*-г при ОЛ у новорожденных имеет различное прогностическое значение, существенно ухудшает результат при ОЛЛ в сравнении с ОМЛ. По результатам проведенного анализа лечения группы CCG-1953 (Children’s Cancer Group), 5-летняя БСВ для группы младенцев с *MLL*-г составила 34 % по сравнению с 60 % у младенцев, не имевших *MLL*-г [3]. По результатам исследовательского протокола Interfant-99 БСВ в группе больных с младенческим ОЛЛ и наличием *MLL*-г составила 37 % против 74 % без таковой [4]. По результатам анализа группы ВФМ протоколов лечения для младенческих ОМЛ ВФМ-98 и ВФМ-2004 БСВ составила в группе *MLL*-г 43 % и 52 % без его перестройки [2].

ОЛЛ с перестройкой гена *MLL* имеет неблагоприятный прогноз, коррелирует с более низкой общей выживаемостью (ОВ) и БСВ, что связано с общей рефрактерностью к терапии и тенденцией к ранним рецидивам. Эти данные вызывают необходимость создания новых программ терапии для рецидивирующего/реф-

рактерного ОЛЛ с *MLL*-г. *MLL*-г ОЛ характеризуются специфической экспрессией хондроитина сульфата протеогликана 4, также известного как нейрон-глиальный антиген 2 (neuron-gial antigen 2, NG2). Недавно было показано, что NG2 участвует в инвазии лейкозного клона и инфильтрации ЦНС при ОЛЛ [14].

MLL-г у младенцев с ОЛЛ характеризуется четко выраженным профилем экспрессии генов [15, 16]. Одна из характеристик – избыточная экспрессия *FLT3* [17]. Передача сигналов *FLT3* происходит в этих случаях либо активацией мутаций [18, 19], либо чаще аутокринной активацией коэкспрессируемым лигандом *FLT3* [20]. Ингибирование тирозинкиназы *FLT3* приводит к избирательному уничтожению этих клеток и последовательным образом обладает синергизмом с химиотерапией (ХТ) [20–22]. В исследованиях было показано, что гиперэкспрессия *FLT3* прогностически крайне неблагоприятна, особенно у детей до 1 года, страдающих ОЛЛ с *MLL*-г [23, 24]. Многоцентровое исследование COG (Children’s Oncology Group) AALL0631 является первым, которое включило новый молекулярно направленный агент (лестауртиниб) в терапию 1-й линии младенцев с *MLL*-г, страдающих ОЛЛ. По результатам проведенного исследования показана приемлемая переносимость препарата, однако статистически достоверной его эффективности в целях достижения ремиссии заболевания при добавлении к стандартной ХТ на этапе индукции получено не было [25–27]. Уменьшение интенсивности индукционной ХТ и усиление сопроводительной терапии значительно снизили индукционную смертность и частоту инфекционных осложнений, не уменьшая достижения частоты полной ремиссии (ПР) [27].

При ОМЛ с *MLL*-г бластные клетки у детей до года демонстрируют большую чувствительность к проводимой терапии и менее устойчивый бластный фенотип [7, 28]. Отмечается некоторое противоречие: относительно быстрое достижение ремиссии в индукционную фазу ХТ у детей до года с *MLL*-г и очень ранний рецидив в течение 1-го года терапии. По результатам Японской детской исследовательской группы по лейкемии/лимфоме (Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group, JPLSG), достижение повторной ремиссии практически невозможно, 5-летняя ОВ в этом случае не превышает 25 % [29].

Терапия острого лимфобластного лейкоза у детей до 1 года

Терапия ОЛЛ у детей до 1 года имеет принципиальные отличия по сравнению с протоколами, разработанными для старшей возрастной группы, что связано с установленным преимуществом гибридных схем на основе комбинации препаратов, применяемых при ОЛЛ и ОМЛ.

Исследовательская группа POG (Pediatric Oncology Group) выполнила первое исследование, посвященное младенческим лейкозам, – POG-8493, в которое

вошли 84 пациента, в период между 1984 и 1990 гг. Основу протокола составляла импульсная терапия химиопрепаратами, рассчитанными на вес пациента, с включением циклофосфида, винкристина, цитарабина и преднизона (СОАР), тенипозид и цитарабина. Несмотря на то, что показатель достижения ПР составлял 89,3 %, 19-летняя БСВ – 25,0 % и ОВ – 31,6 % неудовлетворительны, существенное влияние на эти показатели оказывал возраст на момент постановки диагноза – младше 9 месяцев [30, 31].

Протокол POG-8398 был разработан для устранения ранних рецидивов с интенсивной ранней консолидацией и попыткой предотвращения лекарственной устойчивости путем использования повторяющихся пар лекарств: средние дозы метотрексата и 6-меркаптопурин, даунорубин и цитарабин, а также тенипозид и цитарабин [32]. Ремиссия ОЛ была достигнута в 93,9 % случаев, но 5-летняя БСВ (17,7 %) и ОВ (36,4 %) оставались неудовлетворительными.

Последующее исследование – POG-9107 – было направлено на снижение частоты костномозговых рецидивов посредством ранней интенсификации, дополнительно оценивало постиндукционные ротационные циклы интенсивной ХТ, основанные на весе пациента, ХТ включала следующие препараты: высокие дозы цитарабина и даунорубина, внутривенное введение 6-меркаптопурина и метотрексата, этопозид и цитарабин. В период с 1991 по 1993 г. в исследование были включены 47 пациентов, страдающих младенческим ОЛ, ПР достигнута в 89,4 %, отмечалось улучшение 5-летней БСВ (31,9 %) и ОВ (40,2 %). Тройная интратекальная терапия использовалась в качестве профилактики вовлечения ЦНС во всех 3 исследованиях с низкой кумулятивной частотой изолированного ЦНС-рецидива (POG 8398/8493/9107) и составила 3,4 % в течение 10 лет.

У группы CCG первые исследования на младенцах были основаны на предшествующем пилотном анализе для пациентов с плохим прогнозом ОЛЛ CCG-192P, в котором участвовали 27 детей с 1982 по 1984 г. Это исследование последовало за ретроспективным анализом 115 младенцев, получавших лечение по предшествующим протоколам между 1972 и 1982 гг., которое выявило плохую 4-летнюю БСВ – 23 %, обусловленную рецидивами заболевания, но не чрезмерной токсичностью [33]. ПР в исследовательском протоколе CCG-192P после индукции была достигнута у 92,6 %, и никаких различий в токсичности не наблюдалось по сравнению с результатами лечения детей старшего возраста, получивших терапию по тому же протоколу.

В дальнейшем этой группой исследователей проводилась интенсификация лечения за счет профилактики ЦНС интратекальным введением химиопрепаратов и применением высокодозного метотрексата. Анализ объединенных данных обоих исследований выявил несколько прогностических факторов, связанных с плохим исходом, в том числе: возраст до 6 меся-

цев на момент постановки диагноза, с самым худшим исходом у детей до 3 месяцев; негативность по CD10; отсутствие морфологической ремиссии на 14-й день индукционной ХТ по КМ; лейкоцитоз, превышающий $50 \times 10^9/\text{л}$ на момент диагностики, и наличие *MLL*-г t(4;11). Также была проанализирована эффективность применения аллогенной трансплантации ГСК (алло-ТГСК) у детей, которая выполнялась от полностью совместимого или частично совместимого родственного или неродственного донора через 4 мес от начала ХТ.

Всего в период с 1996 по 2000 г. в продолженном протоколе CCG-1953 были зарегистрированы 115 детей. ПР по результатам исследования была достигнута у 82,5 % пациентов [34]. По сравнению с ранее проведенным исследованием CCG-1883, наблюдалось улучшение 5-летней БСВ (43,2 %) и БРВ (49,2 %), но немного ниже 5-летней ОВ (46,8 %) [35]. Результаты лечения существенно улучшились в группе детей, диагноз которым был установлен в возрасте младше 90 дней: БСВ – 41,7 % против 9,5 % и БРВ – 56,3 % против 11,1 %. Отмечена значительная разница в 5-летней БСВ в группе младенцев с *MLL*-г (33,6 %) и без вовлечения гена *MLL* (60,3 %), когда прогностические факторы рассматривались индивидуально; тем не менее негативность по CD10 была единственным независимым неблагоприятным прогностическим фактором, который идентифицировали [34, 35]. Ключевой находкой протокола CCG-1953 было то, что несмотря на меньшее количество рецидивов (20,9 % против 55,6 %), отсутствие изолированных рецидивов ЦНС [36] и поздних рецидивов, по сравнению с CCG-1883 [35], реже удавалось достичь ремиссии после индукционного блока ХТ, что было обусловлено преимущественно токсичностью проводимой ХТ и инфекционными осложнениями.

В следующем протоколе лечения (POG-9407) был предложен короткий интенсификационный период лечения (46 нед), основанный на 2 курсах метотрексата и 1 курсе циклофосфана/этопозид, из расчета на поверхность тела младенца, в качестве курса реинтенсификации в целях снижения частоты рецидивов. Впервые для категории больных с вовлечением гена *MLL* рассматривалась алло-ТГСК. В параллельных исследованиях CCG-1953 и POG-9407 алло-ТГСК получили 53 пациента с младенческим лейкозом и вовлечением гена *MLL*. У исследовательской группы CCG-1953 алло-ТГСК применялась как последующий этап лечения у младенцев с *MLL*-г, тогда как протокол POG-9407 рассматривал трансплантацию лишь как опцию. Медиана времени до трансплантации составила 4,5 мес от достижения I ремиссии. Пятилетние БСВ (48,8 %) и ОВ (53,1 %) были сопоставимы с контрольной группой из 47 детей с *MLL*-г, которые были включены в исследование, но не получали алло-ТГСК (5-летняя БСВ – 48,7 %, 5-летняя ОВ – 59,4 %), некоторые центры предпочитают расценивать полученные результаты не в пользу выполнения алло-ТГСК, особенно в рутинной практике [37].

Исследовательская группа COG продолжила работу группы POG и в период с 2001 по 2006 г. включила 141 младенца с младенческим лейкозом. Модификации были направлены на снижение токсичности и включали замещение и снижение относительной дозы глюкокортикостероидов во время индукции, реиндукции и консолидации (дексаметазон 10 мг/м² в день заменил преднизон 40 мг/м² в день) и замену непрерывного введения даунорубина короткими инфузиями. По сравнению с предыдущими исследованиями снижение ранней смертности (5,7 %) для всех возрастных групп было нивелировано значительным увеличением числа рецидивов (37,6 % по сравнению с 17,6 %) [30], что привело к неизменной 5-летней БСВ – 42,3 %.

Одно из последних – исследование COG AALL0631 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00557193>) началось в 2008 г. и включает риск-адаптированную терапию на основе прогностических факторов, определенных в результате анализа 3 предыдущих исследований. Группа стандартного риска включала младенцев с ОЛ без *MLL*-г, в группу промежуточного риска отнесли больных с перестройкой гена *MLL* и возрастом на момент постановки диагноза старше 90 дней, пациенты группы высокого риска характеризовались наличием *MLL*-г и возрастом младше 90 дней на момент диагностики. Учитывая крайне высокую токсичность проводимой терапии, лечение было изменено, протокол приближен к Interfant-99 с редукцией всех доз химиопрепаратов у пациентов младше 7 дней на 25 % и четкими рекомендациями по сопроводительной терапии [38, 39]. Исследование AALL0631 – первое, включившее таргетный агент в терапию младенческого ОЛЛ. Пациенты с *MLL*-г в ходе протокола лечения получили терапию высокоселективным низкомолекулярным ингибитором FLT3 CEP-701 [27, 40]. У детей с ОЛЛ отмечается высокая экспрессия блястами белка FLT3, даже в отсутствие мутаций, активирующих FLT3, которые встречаются примерно у 20 % детей с *MLL*-г [18, 22, 41, 42].

В настоящее время существуют 3 крупные совместные группы, проводящие клинические исследования у детей с младенческими лейкозами: COG, JPLSG и Interfant. Ниже приведем результаты каждой из групп.

В группу COG в 2000 г. объединились несколько американских исследовательских центров. К числу групп, имеющих отношение к изучению лейкемии у детей, относятся CCG и POG, которые были первыми кооперативными группами, проводившими клинические исследования, затрагивающие вопросы диагностики и лечения ОЛЛ у детей.

JPLSG начала свою работу в 2003 г., объединив педиатрические исследовательские группы в Японии. Два последовательных протокола, MLL96 и MLL98, зарегистрировали 102 пациента с врожденным ОЛЛ в период с 1995 по 2001 г. [43–45]. Пациенты с *MLL*-г получили индукционную терапию и 3 курса

интенсификации, после чего им проводилась алло-ТГСК от полностью или частично совместимого по генам HLA-системы родственного донора, полностью совместимого неродственного донора или донора пуповинной крови. ПР была достигнута у 94,1 % пациентов с 5-летними БСВ и ОВ – 50,9 % и 60,5 % соответственно. Эти исследования были основополагающими для демонстрации преимуществ риск-адаптированной терапии в соответствии со статусом *MLL*, причем результаты были значительно лучше у пациентов без вовлечения гена *MLL*, 5-летние БСВ и ОВ – 95,5 % [46]. Результаты лечения младенческого ОЛЛ с перестройкой в гене *MLL* были следующими: ремиссия достигнута у 80 детей с *MLL*-г, что соответствовало 92,5 %, 5-летние БСВ и ОВ составляли 38,6 % и 50,8 % соответственно. В группе больных с вовлечением гена *MLL* 47 пациентов получили алло-ТГСК после достижения ремиссии. Медиана времени от достижения ремиссии до проведения трансплантации составила 4 мес [44].

Исследовательская группа Interfant – крупнейшая международная организация, которая осуществляет исследовательскую деятельность в области младенческих ОЛ с привлечением различных европейских исследовательских групп, в том числе BFM, ученых из Новой Зеландии, Австралии и США. Первое исследование этой группы включило 483 ребенка в период с 1999 по 2005 г. Протокол лечения основан на гибридной схеме, включающей элементы, используемые для лечения как ОЛЛ, так и ОМЛ, при одновременном сведении к минимуму использования антрациклинов и алкилирующих агентов [4, 47]. Основываясь на предыдущих исследованиях группы BFM, все младенцы получили 7-дневную профазу преднизолоном согласно стратификации риска: стандартная или высокая, обусловленная количеством опухолевых клеток на 8-й день терапии (< или > 1000 клеток/мл). Пациенты группы высокого риска рассматривались как кандидаты для алло-ТГСК после 2-й индукции при наличии доступного донора. Если донор был не доступен, продолжалось химиотерапевтическое лечение с включением цитарабина и этопозиды. ПР была достигнута у 93,9 % из 474 оцениваемых детей после индукционной терапии [4]. Пятилетние БСВ и ОВ составили 46,1 % и 55,2 % соответственно [47]. Независимые прогностические факторы, связанные с неблагоприятным исходом, включали наличие перестройки гена *MLL*, возраст младше 6 месяцев при постановке диагноза и плохой ответ на профазу преднизолоном с оценкой на 8-й день, негативность по CD10 и гиперлейкоцитоз > 300 × 10⁹/л при постановке диагноза.

Настоящее исследование Interfant-06 основывается на результатах предыдущего – Interfant-99. Стратификация на группы риска следующая: низкий – пациенты без *MLL*-г; высокий – больные с перестройкой гена *MLL*, гиперлейкоцитозом > 300 × 10⁹/л, возраст младше 6 месяцев на момент диагностики, плохой ответ на преднизолоновую профазу ко дню 8 от нача-

ла терапии; промежуточный риск – все другие случаи. Алло-ТГСК рассматривается в случае персистенции минимальной остаточной болезни (МОБ) в группе промежуточного риска и группе высокого риска после консолидации, беспрогрессивная выживаемость (БПВ) и ОВ в этих группах пациентов после ХТ и алло-ТГСК представлены на рис. 1, 2. [47].

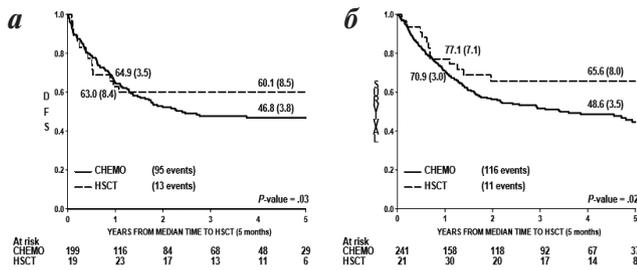


Рис. 1. БПВ (а) и ОВ (б) в группе высокого риска младенческого ОЛЛ (247 пациентов с вовлечением гена *MLL*) (ХТ против алло-ТГСК) [47]

Fig. 1. PFS (a) and OS (b) in the group of high-risk infant ALL (247 patients with the involvement of the *MLL* gene) (chemotherapy against allo-HSCT) [47]

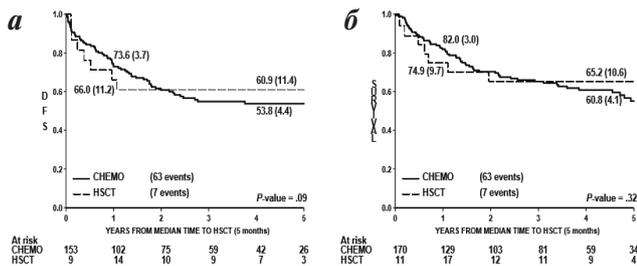


Рис. 2. БПВ (а) и ОВ (б) в группе промежуточного риска младенческого ОЛЛ (188 пациентов с вовлечением гена *MLL*) (ХТ против алло-ТГСК) [47]

Fig. 2. PFS (a) and OS (b) in the intermediate risk group infant ALL (188 patients with the involvement of the *MLL* gene) (chemotherapy against allo-HSCT) [47]

Терапия острого миелоидного лейкоза у детей до 1 года

В принципе терапия детей младшего возраста с ОМЛ не отличается от протоколов терапии детей старшего возраста. Ни использование интенсивной ХТ, ни право на алло-ТГСК не исключаются функциональными особенностями органов (легкие, печень, ЦНС) у детей младше 1 года. Однако различия в фармакокинетических и фармакодинамических профилях некоторых лекарственных препаратов (например, цитарабина) могут увеличить восприимчивость младенцев к развитию токсичности [48].

Токсичность

Еще одним сложным аспектом лечения новорожденных с ОЛ является повышенная частота токсических осложнений и присоединения инфекционных осложнений на фоне химиотерапевтического лечения. Это объясняется сложностью физиологических процессов, очень быстро претерпевающих изменения в течение первого года жизни (связывание лекарственных препаратов с помощью белков плазмы, активность цитохрома р450, особенности почечной

функции, незрелость иммунной системы и т. д.). Эти особенности необходимо учитывать при разработке протоколов химиотерапевтического лечения для детей до года. Например, в протоколе COG для младенцев с ОЛ Р9407 смертность от токсичности (в первую очередь инфекционная) в течение первых 90 дней лечения была зарегистрирована у 25 % из 68 пациентов. После того, как в исследование были внесены поправки – заменен преднизолон на дексаметазон, уменьшена доза даунорубина – ранняя смертность снизилась до 6 % у детей до года [49].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Роль алло-ТГСК в группе больных с младенческим ОЛЛ и *MLL*-г в I ПР до сих пор остается неясной. В отличие от этого младенческий ОМЛ с вовлечением гена *MLL*, а также имеющий другие факторы высокого риска, лечится аналогично ОМЛ у детей с применением интенсивной ХТ, за которой следует алло-ТГСК [1]. По результатам японских исследователей, БСВ и ОВ при раннем применении алло-ТГСК у детей с ОЛ до года составили 43,2 % и 67,2 % соответственно, что значительно выше, чем у группы больных, получивших только химиотерапевтическое лечение [50].

В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой проведен анализ результатов лечения пациентов с младенческим лейкозом, получивших алло-ТГСК. В исследование включены 55 пациентов с установленным диагнозом ОЛ до года (медиана возраста составила 6,5 мес, от 0 до 12 мес). В группе с ОЛЛ – 23 (42%) пациента, ОМЛ – 28 (51 %) больных, 4 (7 %) младенца с ОЛ со смешанным фенотипом. Перестройка гена *MLL* наблюдалась у 38 (69 %) пациентов. В исследуемой группе нормальный кариотип имели 14 (25 %) больных. Медиана времени от постановки диагноза до проведения алло-ТГСК составила 9 мес (от 1,5 до 33 мес) (таблица). Десятилетняя ОВ после алло-ТГСК в группе детей с младенческим лейкозом группы высокого риска составила 55 %, в группе больных с перестройкой гена *MLL* – 53 % против 59 % без его вовлечения. Результаты алло-ТГСК зависели от стадии заболевания в момент проведения, так в I–II ПР 5-летняя ОВ составила 79 % ($n = 35$), в III–IV ПР или прогрессии – 16 % ($n = 20$) (рис. 3).

Роль алло-ТГСК в I ремиссии младенческого лейкоза продолжает обсуждаться многими исследовательскими группами и трансплантационными центрами. Различия в выводах исследовательских работ привели к расхождениям между исследовательскими группами в отношении роли алло-ТГСК в современных протоколах для младенцев.

Обсуждение

Клинические исследования в области младенческого ОЛ развиваются, внося существенный вклад в понимание биологии онкогенеза и терапии. Однако,

Характеристика группы детей до 1 года с ОЛ, получивших алло-ТГСК
Characteristics of a group of children under 1 year old with acute leukemia who received allo-HSCT

| Характеристика группы (возраст 0–12 месяцев, медиана – 6,5 мес) Characteristic group (age 0–12 months, median – 6.5 months) | Число больных Number of patients (n = 55) | % |
|--|---|----|
| Вариант ОЛ: Variant of acute leukemia: | | |
| ОМЛ AML | 28 | 51 |
| ОЛЛ ALL | 23 | 42 |
| бифенотипический biphenotypic | 4 | 7 |
| Наличие MLL-r: | | |
| да yes | 38 | 69 |
| нет no | 17 | 31 |
| Стадия на момент алло-ТГСК: Stage at the time allo-HSCT: | | |
| I ремиссия ± МОБ remission I ± minimal residual disease | 31 | 56 |
| II ремиссия ± МОБ remission II ± minimal residual disease | 4 | 7 |
| III–IV ремиссия remission III–IV | 2 | 4 |
| резистентное течение, резистентность/ рецидив resistant current, resistance/relapse | 18 | 33 |
| Тип донора: Type of donor: | | |
| неродственный unrelated | 22 | 40 |
| родственный совместимый related compatible | 2 | 4 |
| гаплоидентичный haploidentical | 31 | 56 |
| Режимы кондиционирования: Conditioning regimens: | | |
| миелоаблативный myeloablative | 37 | 68 |
| со сниженной токсичностью with reduced toxicity | 9 | 16 |
| со сниженной интенсивностью with reduced intensity | 9 | 16 |

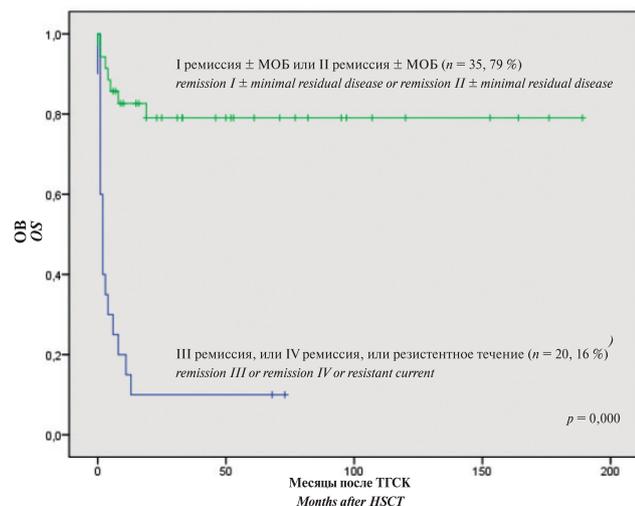


Рис. 3. ОВ детей до 1 года с ОЛ после алло-ТГСК в зависимости от стадии заболевания на момент трансплантации

Fig. 3. OS of children under 1 year old with acute leukemia after allo-HSCT, depending on the stage of the disease at the time of transplantation

несмотря на большой прогресс, произошедший за последнее десятилетие, выживаемость детей с младенческим ОЛЛ продолжает оставаться значительно ниже, чем у пациентов с ОМЛ и детей старшего возраста. Вероятно, мы приближаемся к пределу химиотерапевтического лечения, учитывая физиологические особенности младенческого возраста и прогрессивно нарастающую органотоксичность от проводимой ХТ, а точнее к необходимости рассматривать включение в протоколы лечения специфических и биспецифических моноклональных антител и ранней алло-ТГСК. В нашем исследовании показаны приемлемая трансплантационная летальность, удовлетворительные результаты ОВ. Основываясь на этом, возможно рекомендовать применение алло-ТГСК у пациентов, страдающих младенческим ОЛ. Интеграция новых молекулярных прогностических маркеров, определение роли алло-ТГСК в I ремиссии, стратегии лечения рецидивирующего/рефрактерного течения младенческого лейкоза, а также мониторинг и своевременное решение проблем, связанных с поздними эффектами лечения, требуют внимания в будущих исследованиях.

Выводы

Последние научные открытия, обусловленные технологическими достижениями, позволили выявить дополнительные молекулярные прогностические маркеры, новые мишени для разработки инновационных методов лечения. Недавно идентифицированные молекулярные маркеры как независимые предикторы плохого прогноза для ОЛЛ с MLL-r включают мутации RAS [51], низкую экспрессию FAS [52], отсутствие экспрессии HOXA [16], использованы генные классификаторы на основе профилирования экспрессии генов [15]. Ингибитор FLT3 CEP-701 стал первым новым агентом, исследованным в большом многоцентровом клиническом исследовании в качестве терапии для младенческого ОЛЛ с вовлечением гена MLL. Также описано применение гипометилирующих агентов у пациентов, страдающих младенческим лейкозом с MLL-r для следующих транслокаций (4;11), (11;19) и (9;11) [53–56]. Несколько исследований показали эффективность *in vitro* таких препаратов, как децитабин, зебуларин и 5-азациитидин [53–57], особенно у пациентов с транслокацией (4;11) [58]. Обсуждается подход к терапии младенческого ОЛЛ, негативного по CD10, связанный с эффективным апоптозом клеток при использовании ингибитора янус-киназы 3, WHI-P131 и ингибитора пан-янус-киназы [59]. Кроме того, в лечении детей с младенческим ОЛЛ, позитивным по CD19, положительный эффект может быть достигнут при использовании биспецифического моноклонального антитела – блинатумомаба, при экспрессии CD22 – инотузумаба. Однако на сегодняшний день четких рекомендаций по использованию этой группы препаратов не существует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Brown P. Treatment of infant leukemias: challenge and promise. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:596–600. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.596.
- Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., Miller D., Bishop K., Kosary C.L., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis D.R., Chen H.S., Feuer E.J., Cronin K.A. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. Bethesda: National Cancer Institute, 2013.
- Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P., Dworzak M.N., Kremens B., Lehrnbecher T., von Neuhoff C., Sander A., von Stackelberg A., Schmid I., Stary J., Steinbach D., Vormoor J., Reinhardt D. Favorable outcome in infants with AML after intensive first- and second-line treatment: an AML-BFM study group report. *Leukemia* 2012;26(4):654–61. doi: 10.1038/leu.2011.267.
- Pieters R., Schrappe M., De Lorenzo P., Hann I., De Rossi G., Felice M., Hovi L., LeBlanc T., Szczepanski T., Ferster A., Janka G., Rubnitz J., Silverman L., Stary J., Campbell M., Li C.K., Mann G., Suppiah R., Biondi A., Vora A., Valsecchi M.G. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007;370(9583):240–50. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61126-X.
- Hunger S.P., Lu X., Devidas M., Camitta B.M., Gaynon P.S., Winick N.J., Reaman G.H., Carroll W.L. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012;30(14):1663–9. doi: 10.1200/JCO.2011.37.8018.
- Pui C.H., Campana D., Pei D., Bowman W.P., Sandlund J.T., Kaste S.C., Ribeiro R.C., Rubnitz J.E., Raimondi S.C., Onciu M., Coustan-Smith E., Kun L.E., Jeha S., Cheng C., Howard S.C., Simmons V., Bayles A., Metzger M.L., Boyett J.M., Leung W., Handgretinger R., Downing J.R., Evans W.E., Relling M.V. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009;360(26):2730–41. doi: 10.1056/NEJMora0900386.
- Ramakers-van Woerden N.L., Beverloo H.B., Veerman A.J., Camitta B.M., Loonen A.H., van Wering E.R., Slater R.M., Harbott J., den Boer M.L., Ludwig W.D., Haas O.A., Janka-Schaub G.E., Pieters R. *In vitro* drug-resistance profile in infant acute lymphoblastic leukemia in relation to age, *MLL* rearrangements and immunophenotype. *Leukemia* 2004;18(3):521–9. doi: 10.1038/sj.leu.2403253.
- Behm F.G., Raimondi S.C., Frestedt J.L., Liu Q., Crist W.M., Downing J.R., Rivera G.K., Kersey J.H., Pui C.H. Rearrangement of the *MLL* gene confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia, regardless of presenting age. *Blood* 1996;87(7):2870–7. PMID: 8639906.
- Harrison C.J., Hills R.K., Moorman A.V., Grimwade D.J., Hann I., Webb D.K., Wheatley K., de Graaf S.S., van den Berg E., Burnett A.K., Gibson B.E. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2674–81. doi: 10.1200/JCO.2009.24.8997.
- Meyer C., Burmeister T., Gröger D., Tsaar G., Fechina L., Renneville A., Sutton R., Venn N.C., Emerenciano M., Pombó-de-Oliveira M.S., Barbieri Blunck C., Almeida Lopes B., Zuna J., Trka J., Ballerini P., Lapillonne H., De Braekeleer M., Cazzaniga G., Corral Abascal L., van der Velden V.H.J., Delabesse E., Park T.S., Oh S.H., Silva M.L.M., Lund-Aho T., Juvonen V., Moore A.S., Heidenreich O., Vormoor J., Zerkalenkova E., Olshanskaya Y., Bueno C., Menendez P., Teigler-Schlegel A., Zur Stadt U., Lentjes J., Göhring G., Kustanovich A., Aleinikova O., Schäfer B.W., Kubetzko S., Madsen H.O., Gruhn B., Duarte X., Gameiro P., Lippert E., Bidet A., Cayuela J.M., Clappier E., Alonso C.N., Zwaan C.M., van den Heuvel-Eibrink M.M., Izraeli S., Trakhtenbrot L., Archer P., Hancock J., Möricke A., Alten J., Schrappe M., Stanulla M., Strehl S., Attarbaschi A., Dworzak M., Haas O.A., Panzer-Grümayer R., Sedék L., Szczepański T., Caye A., Suarez L., Cavé H., Marschalek R. The *MLL* recombinome of acute leukemias in 2017. *Leukemia* 2018;32(2):273–84. doi: 10.1038/leu.2017.213.
- Alexander F.E., Patheal S.L., Biondi A., Brandalise S., Cabrera M.E., Chan L.C., Chen Z., Cimino G., Cordoba J.C., Gu L.J., Hussein H., Ishii E., Kamel A.M., Labra S., Magalhães I.Q., Mizutani S., Petridou E., de Oliveira M.P., Yuen P., Wiemels J.L., Greaves M.F. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with *MLL* gene fusion. *Cancer Res* 2001;61(6):2542–6. PMID: 11289128.
- Spector L.G., Xie Y., Robison L.L., Heerema N.A., Hilden J.M., Lange B., Felix C.A., Davies S.M., Slavik J., Potter J.D., Blair C.K., Reaman G.H., Ross J.A. Maternal diet and infant leukemia: the DNA topoisomerase II inhibitor hypothesis: a report from the children's oncology group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(3):651–5. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0602.
- Basso G., Rondelli R., Covezzoli A., Putti M. The role of immunophenotype in acute lymphoblastic leukemia of infant age. *Leuk Lymphoma* 1994;15(1–2):51–60. doi: 10.3109/10428199409051677.
- Lopez-Millan B., Sánchez-Martínez D., Roca-Ho H., Gutiérrez-Agüera F., Molina O., de la Guardia R.D., Torres-Ruiz R., Luís Fuster J., Ballerini P., Suessbier U., Nombela-Arrieta C., Bueno C., Menéndez P. NG2 antigen is a therapeutic target for *MLL*-rearranged B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. [Epub ahead of print]. doi: 10.1038/s41375-018-0353-0.
- Kang H., Wilson C.S., Harvey R.C., Chen I.M., Murphy M.H., Atlas S.R., Bedrick E.J., Devidas M., Carroll A.J., Robinson B.W., Stam R.W., Valsecchi M.G., Pieters R., Heerema N.A., Hilden J.M., Felix C.A., Reaman G.H., Camitta B., Winick N., Carroll W.L., Dreyer Z.E., Hunger S.P., Willman C.L. Gene expression profiles predictive of outcome and age in infant acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2012;119(8):1872–81. doi: 10.1182/blood-2011-10-382861.
- Stam R.W., Schneider P., Hagelstein J.A., van der Linden M.H., Stumpel D.J., de Menezes R.X., de Lorenzo P., Valsecchi M.G., Pieters R. Gene expression profiling-based dissection of *MLL* translocated and *MLL* germline acute lymphoblastic leukemia in infants. *Blood* 2010;115(14):2835–44. doi: 10.1182/blood-2009-07-233049.
- Armstrong S.A., Staunton J.E., Silverman L.B., Pieters R., den Boer M.L., Minden M.D., Sallan S.E., Lander E.S., Golub T.R., Korsmeyer S.J. *MLL* translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nat Genet* 2002;30(1):41–7. doi: 10.1038/ng765.
- Taketani T., Taki T., Sugita K., Furuichi Y., Ishii E., Hanada R., Tsuchida M., Sugita K., Ida K., Hayashi Y. *FLT3* mutations in the activation loop of tyrosine kinase domain are frequently found in infant ALL with *MLL* rearrangements and pediatric ALL with hyperdiploidy. *Blood* 2004;103(3):1085–8. doi: 10.1182/blood-2003-02-0418.
- Armstrong S.A., Kung A.L., Mabon M.E., Silverman L.B., Stam R.W., Den Boer M.L., Pieters R., Kersey J.H., Sallan S.E., Fletcher J.A., Golub T.R., Griffin J.D., Korsmeyer S.J. Inhibition of *FLT3* in *MLL*. Validation of a therapeutic target identified by gene expression based classification. *Cancer Cell* 2003;3(2):173–83. PMID: 12620411.
- Brown P., Levis M., Shurtleff S., Campana D., Downing J., Small D. *FLT3* inhibition selectively kills childhood acute lymphoblastic leukemia cells with high levels of *FLT3* expression. *Blood* 2005;105(2):812–20. PMID: 15374878.
- Brown P., Levis M., McIntyre E., Griesemer M., Small D. Combinations of the *FLT3* inhibitor CEP-701 and chemotherapy synergistically kill infant and childhood *MLL*-rearranged ALL cells in a sequence-dependent manner. *Leukemia* 2006;20(8):1368–76. PMID: 16761017.
- Stam R.W., den Boer M.L., Schneider P., Nollau P., Horstmann M., Beverloo H.B., van der Voort E., Valsecchi M.G., de Lorenzo P., Sallan S.E., Armstrong S.A., Pieters R. Targeting *FLT3* in primary *MLL*-gene-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005;106(7):2484–90. doi: 10.1182/blood-2004-09-3667.
- Chillón M.C., Gómez-Casares M.T., López-Jorge C.E., Rodríguez-Medina C., Molines A., Sarasquete M.E., Alcoceba M., Miguel J.D., Bueno C., Montes R., Ramos F., Rodríguez J.N., Giraldo P., Ramírez M., García-Delgado R., Fuster J.L., González-Díaz M., Menendez P. Prognostic significance of *FLT3* mutational status and expression levels in *MLL*-AF4+ and *MLL*-germline acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012;26(11):2360–6. doi: 10.1038/leu.2012.161.
- Stam R.W., Schneider P., de Lorenzo P., Valsecchi M.G., den Boer M.L., Pieters R. Prognostic significance of high-level *FLT3* expression in *MLL*-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;110(7):2774–5. PMID: 17881645.
- Brown P., Kairalla J., Wang C., Dreyer Z., Salzer W., Sorenson M., Borowitz M., Carroll A., Heerema N., Rao K., Gore L., Devidas M., Carroll W., Winick N., Raetz E., Loh M., Hunger S., Hilden J. Addition of *FLT3* inhibitor lestaurtinib to post-induction chemotherapy does not improve outcomes in *MLL*-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia (ALL): AALL0631, a Children's Oncology Group Study. *Pediatric Blood & Cancer; SIOP Annual Meeting* 2016, Dublin.
- Salzer W.L., Jones T.L., Devidas M., Dreyer Z.E., Gore L., Winick N.J., Sung L., Raetz E., Loh M., Wang C.Y., De Lorenzo P., Valsecchi M.G., Pieters R., Carroll W.L., Hunger S.P., Hilden J.M., Brown P. Decreased Induction Morbidity and Mortality Following Modification to Induction Therapy in Infants with Acute Lymphoblastic Leukemia Enrolled on AALL0631: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(3):414–8. doi: 10.1002/pbc.25311.
- Sun D., Kaeding A., Magoon D., Jones T., Devidas M., Carroll A.J., Heerema N.A., Loh M.L., Raetz E.A., Winick N.J., Carroll W.L., Dreyer Z.E., Hunger S., Hilden J.M., Brown P.A. Safety and biological activity of the *FLT3* inhibitor lestaurtinib in infant *MLL*-rearranged (*MLL-r*) ALL: Children's Oncology Group protocol AALL0631. *J Clin Oncol* 2012;30(15 suppl):#9548. Poster presentation at ASCO 2012. doi:10.1200/jco.2012.30.15_suppl9548.
- Palle J., Frost B.M., Forestier E., Gustafsson G., Nygren P., Hellebostad M., Jonsson O.G., Kanerva J., Schmiegelow K., Larsson R., Lönnerholm G.; Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology. Cellular drug sensitivity in *MLL*-rearranged childhood acute leukaemia is correlated to partner genes and cell lineage. *Br J Haematol* 2005;129(2):189–98. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05433.x.
- Tomizawa D., Koh K., Hirayama M., Miyamura T., Hatanaka M., Saikawa Y., Ishii E. Outcome of recurrent or refractory acute

- lymphoblastic leukemia in infants with *MLL* gene rearrangements: A report from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(7):808–13. doi: 10.1002/xbc.21975.
30. Salzer W.L., Devidas M., Carroll W.L., Winick N., Pullen J., Hunger S.P., Camitta B.A. Long-term results of the Pediatric Oncology Group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984–2001: a report from the Children's Oncology Group. *Leukemia* 2010;24:355–70. doi: 10.1038/leu.2009.261.
 31. Frankel L.S., Ochs J., Shuster J.J., Dubowy R., Bowman W.P., Hockenberry-Eaton M., Borowitz M., Carroll A.J., Steuber C.P., Pullen D.J. 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.
 32. Lauer S.J., Camitta B.M., Leventhal B.G., Mahoney D. Jr, Shuster J.J., Kiefer G., Pullen J., Steuber C.P., Carroll A.J., Kamen B. Intensive alternating drug pairs after remission induction for treatment of infants with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group pilot study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20(3):229–33. PMID: 9628434.
 33. Reaman G., Zeltzer P., Bleyer W.A., Amendola B., Level C., Sather H., Hammond D. 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.
 34. Hilden J.M., Dinndorf P.A., Meerbaum S.O., Sather H., Villaluna D., Heerema N.A., McGlennen R., Smith F.O., Woods W.G., Salzer W.L., Johnstone H.S., Dreyer Z., Reaman G.H. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood* 2006;108(2):441–51. doi: 10.1182/blood-2005-07-3011.
 35. Reaman G.H., Sposto R., Sensel M.G., Lange B.J., Feusner J.H., Heerema N.A., Leonard M., Holmes E.J., Sather H.N., Pendergrass T.W., Johnstone H.S., O'Brien R.T., Steinhilber P.G., Zeltzer P.M., Gaynon P.S., Trigg M.E., Uckun F.M. 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.
 36. Gaynon P.S., Angiolillo A.L., Carroll W.L., Nachman J.B., Trigg M.E., Sather H.N., Hunger S.P., Devidas M. Long-term results of the Children's Cancer Group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983–2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia* 2010;24:285–97. doi: 10.1038/leu.2009.262.
 37. Dreyer Z.E., Dinndorf P.A., Camitta B., Sather H., La M.K., Devidas M., Hilden J.M., Heerema N.A., Sanders J.E., McGlennen R., Willman C.L., Carroll A.J., Behm F., Smith F.O., Woods W.G., Godder K., Reaman G.H. Analysis of the role of hematopoietic stem-cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and *MLL* gene rearrangements: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011;29:214–22. doi: 10.1200/JCO.2009.26.8938.
 38. Brown P., Hilden J.M., Dreyer Z.E., Winick N.J., Salzer W., Raetz E. Report on excessive induction toxicity in infants with ALL enrolled on COG protocol AALL0631: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2009;114(22):3091a.
 39. Salzer W.L., Jones T.L., Devidas M., Hilden J.M., Winick N.J., Hunger S.P., Carroll W.L., Camitta B., Dreyer Z.E. Modification to induction therapy decrease risk of early death in infants with acute lymphoblastic leukemia treated on Children's Oncology Group P9407. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(5):834–9. doi:10.1002/xbc.24132.
 40. Brown P., Kaeding A., Magoon D., Small D. Identification of a safe and biologically active dose of the FLT3 inhibitor lestaurtinib in combination with chemotherapy in infants with *MLL*-rearranged (*MLL*-R) ALL: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:302B.
 41. Stam R.W., den Boer M.L., Schneider P., Meier M., Beverloo H.B., Pieters R. D-HPLC analysis of the entire FLT3 gene in *MLL* rearranged and hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2007;92(11):1565–8. doi: 10.3324/haematol.11220.
 42. Emerenciano M., Menezes J., Vasquez M.L., Zalcberg I., Thuler L.C., Pombo-de-Oliveira M.S. Clinical relevance of FLT3 gene abnormalities in Brazilian patients with infant leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2291–7. doi: 10.1080/10428190802491698.
 43. Ioyama K., Eguchi M., Hibi S., Kinukawa N., Ohkawa H., Kawasaki H., Kosaka Y., Oda T., Oda M., Okamura T., Nishimura S., Hayashi Y., Mori T., Imaizumi M., Mizutani S., Tsukimoto I., Kamada N., Ishii E. Risk-directed treatment of infant acute lymphoblastic leukaemia based on early assessment of *MLL* gene status: results of the Japan Infant Leukaemia Study (MLL96). *Br J Haematol* 2002;118(4):999–1010. PMID: 12199778.
 44. Kosaka Y., Koh K., Kinukawa N., Wakazono Y., Ioyama K., Oda T., Hayashi Y., Ohta S., Moritake H., Oda M., Nagatoshi Y., Kigasawa H., Ishida Y., Ohara A., Hanada R., Sako M., Sato T., Mizutani S., Horibe K., Ishii E. Infant acute lymphoblastic leukemia with *MLL* gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004;104(12):3527–34. doi: 10.1182/blood-2004-04-1390.
 45. Tomizawa D., Koh K., Sato T., Kinukawa N., Morimoto A., Ioyama K., Kosaka Y., Oda T., Oda M., Hayashi Y., Eguchi M., Horibe K., Nakahata T., Mizutani S., Ishii E. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an *MLL* gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia* 2007;21(11):2258–63. doi: 10.1038/sj.leu.2404903.
 46. Nagayama J., Tomizawa D., Koh K., Nagatoshi Y., Hotta N., Kishimoto T., Takahashi Y., Kuno T., Sugita K., Sato T., Kato K., Ogawa A., Nakahata T., Mizutani S., Horibe K., Ishii E.; Japan Infant Leukemia Study Group. Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline *MLL* gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood* 2006;107(12):4663–5. doi: 10.1182/blood-2005-11-4728.
 47. Mann G., Attarbaschi A., Schrappe M., De Lorenzo P., Peters C., Hann I., De Rossi G., Felice M., Lausen B., Leblanc T., Szczepanski T., Ferster A., Janka-Schaub G., Rubnitz J., Silverman L.B., Stary J., Campbell M., Li C.K., Suppiah R., Biondi A., Vora A., Valsecchi M.G., Pieters R. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (*MLL*)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood* 2010;116:2644–50. doi: 10.1182/blood-2010-03-273532.
 48. Masetti R., Vendemini F., Zama D., Biagi C., Pession A., Locatelli F. Acute myeloid leukemia in infants: biology and treatment. *Front Pediatr* 2015;3:37. doi: 10.3389/fped.2015.00037.
 49. Salzer W.L., Jones T.L., Devidas M., Hilden J.M., Winick N., Hunger S., Carroll W.L., Camitta B., Dreyer Z.E. Modifications to induction therapy decrease risk of early death in infants with acute lymphoblastic leukemia treated on Children's Oncology Group P9407. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(5):834–9. doi: 10.1002/xbc.24132.
 50. Koh K., Tomizawa D., Moriya Saito A., Watanabe T., Miyamura T., Hirayama M., Takahashi Y., Ogawa A., Kato K., Sugita K., Sato T., Deguchi T., Hayashi Y., Takita J., Takeshita Y., Tsurusawa M., Horibe K., Mizutani S., Ishii E. Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with *MLL* gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015;29(2):290–6. doi: 10.1038/leu.2014.172.
 51. Driessen E.M., van Roon E.H., Spijkers-Hagelstein J.A., Schneider P., de Lorenzo P., Valsecchi M.G., Pieters R., Stam R.W. Frequencies and prognostic impact of RAS mutations in *MLL* rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants. *Haematologica* 2013;98:937–44. doi: 10.3324/haematol.2012.067983.
 52. Suminoe A., Matsuzaki A., Hattori H., Koga Y., Kinukawa N., Ishii E., Hara T. mRNA expression of apoptosis-associated genes in infant acute lymphoblastic leukemia: low Fas expression is an independent predictor for poor prognosis. *Leukemia* 2004;18(2):365–8. doi: 10.1038/sj.leu.2403228.
 53. Stumpel D.J., Schneider P., van Roon E.H., Pieters R., Stam R.W. Absence of global hypomethylation in promoter hypermethylated Mixed Lineage Leukaemia-rearranged infant acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer* 2013;49(1):175–84. doi: 10.1016/j.ejca.2012.07.013.
 54. Stumpel D.J., Schneider P., van Roon E.H., Pieters R., Stam R.W. Specific promoter methylation identifies different subgroups of *MLL*-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia, influences clinical outcome, and provides therapeutic options. *Blood* 2009;114:5490–8. doi: 10.1016/j.ejca.2012.07.013.
 55. Schafer E., Irizarry R., Negi S., McIntyre E., Small D., Figueroa M.E., Melnick A., Brown P. Promoter hypermethylation in *MLL*-r infant acute lymphoblastic leukemia: biology and therapeutic targeting. *Blood* 2010;115:4798–809. doi: 10.1182/blood-2009-09-243634.
 56. Stumpel D.J., Schotte D., Lange-Turenhout E.A., Schneider P., Seslija L., de Menezes R.X., Marquez V.E., Pieters R., den Boer M.L., Stam R.W. Hypermethylation of specific microRNA genes in *MLL*-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia: major matters at a micro scale. *Leukemia* 2011;25:429–39. doi: 10.1038/leu.2010.282.
 57. Nishi M., Eguchi-Ishimae M., Wu Z., Gao W., Iwabuki H., Kawakami S., Tauchi H., Inukai T., Sugita K., Hamasaki Y., Ishii E., Eguchi M. Suppression of the let-7b microRNA pathway by DNA hypermethylation in infant acute lymphoblastic leukemia with *MLL* gene rearrangements. *Leukemia* 2013;27:389–97. doi: 10.1038/leu.2012.242.
 58. Stumpel D.J., Schneider P., Seslija L., Osaki H., Williams O., Pieters R., Stam R.W. Connectivity mapping identifies HDAC inhibitors for the treatment of t(4;11) positive infant acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012;26:682–92. doi: 10.1038/leu.2011.278.
 59. Qazi S., Uckun F.M. Gene expression profiles of infant acute lymphoblastic leukaemia and its prognostically distinct subsets. *Br J Haematol* 2010;149:865–73. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08177.