

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 12.05.2020
Принята к печати 18.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-30-37

Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от совместимого неродственного и родственного гаплоидентичного донора у детей с младенческим лейкозом высокой группы риска в первой и второй ремиссии

О.В. Паина, Ж.З. Рахманова, П.В. Кожокар, А.С. Фролова, Л.А. Цветкова, С.В. Разумова, К.А. Екушов, И.В. Маркова, Т.Л. Гиндина, А.Л. Алянский, И.М. Бархатов, Е.В. Семенова, Л.С. Зубаровская, **Б.В. Афанасьев**

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

Контактная информация:

Паина Олеся Владимировна,
канд. мед. наук, врач-гематолог,
заведующая отделением трансплантации
костного мозга для детей №1 НИИ ДГОИ
им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.
Адрес: 197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6–8
E-mail: paina@mail.ru

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) у детей в возрасте от 0 до 2 лет и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у пациентов до 1 года (младенческий) часто характеризуют плохой прогноз. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается одним из методов лечения острых лейкозов высокого риска, но сопряжена с множеством осложнений, характер которых зачастую зависит от выбора аллогенного донора и способов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Цель исследования: оценить общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость, трансплантационную летальность, выживаемость без РТПХ и рецидива у детей с младенческим лейкозом после алло-ТГСК от неродственного и гаплоидентичного донора в 1-й и 2-й ремиссиях. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В исследование были включены 34 пациента с острым лейкозом: 23 (68%) человека с ОМЛ и 11 (32%) – с ОЛЛ в 1-й и 2-й ремиссиях, которым в 2004–2018 гг. была проведена алло-ТГСК от неродственного или гаплоидентичного донора. Медиана возраста на момент алло-ТГСК составила 22 мес (6 мес – 5 лет). Алло-ТГСК от неродственного донора выполнена 19 (56%) пациентам (1-я группа), от гаплоидентичного донора – 15 (44%) больным (2-я группа). Миелоаблативный режим кондиционирования получили 29 (85%) реципиентов, режим со сниженной интенсивностью доз (РИК) – 5 (15%). Профилактику РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида (ПТЦф) применяли у 10 (53%) пациентов в 1-й группе и у 14 (93%) реципиентов во 2-й группе ($p = 0,043$). Приживление достигнуто у 18 (95%) человек из 1-й группы и 12 (80%) пациентов из 2-й группы ($p = 0,28$). При медиане наблюдения 5 лет ОВ составила 79% в 1-й группе и 73% во 2-й ($p = 0,68$). БРВ составила 79% в 1-й группе и 67% во 2-й ($p = 0,41$). Выживаемость без РТПХ и рецидива составила 39% после алло-ТГСК от неродственного донора и 47% в группе гаплоидентичной трансплантации ($p = 0,5$). Трансплантационная летальность зафиксирована в 2 (11%) случаях в группе больных после алло-ТГСК от неродственного донора (сепсис, веноокклюзионная болезнь печени) и не отмечена ни у одного пациента из группы гаплоидентичной трансплантации ($p = 0,2$). Применение алло-ТГСК в группе больных с младенческим лейкозом увеличивает ОВ. Гаплоидентичная трансплантация с ПТЦф в 1-й и 2-й ремиссиях – хорошая альтернатива алло-ТГСК от неродственного донора для детей с младенческим лейкозом.

Ключевые слова: младенческий лейкоз, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Паина О.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 30–37.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-30-37

The results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched unrelated and haploidentical donors in children with high-risk infant leukemia in first and second remissions

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 12.05.2020

Accepted 18.05.2020

O.V. Paina, Z.Z. Rakhmanova, P.V. Kozhokar, A.S. Frolova, L.A. Tsvetkova, S.V. Razumova, K.A. Ekushov, I.V. Markova, T.L. Gindina, A.L. Alyansky, I.M. Barkhatov, E.V. Semenova, L.S. Zubarovskaya, **B.V. Afanasyev**

R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Haematology and Transplantation, I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg

Acute myeloid leukemia (AML) in children aged 0–2 years and acute lymphoid leukemia (ALL) up to 1 year (i.e., infants) frequently characterize high risk and poor prognosis. Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a main curative but toxic option for these patients, and choice of allogeneic donor may be one of the important factor for long-term survival. Aim. To evaluate overall survival (OS), relapse free survival (RFS), transplant related mortality (TRM), "graft versus host" disease free/relapse free survival (GRFS) in infant with acute leukemia underwent allo-HSCT from MUD vs haplodonor at 1st or 2nd remission. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 34 children with infant acute leukemia: 23 pts with AML (68%) and 11 – with ALL (32%) – underwent allo-HSCT from MUD vs haplo at 1st or 2nd remission between 2004–2018 were analyzed. Median age at allo-HSCT – 22 months (6 months – 5 y.o.). HSCT was performed from MUD in 19 (56%) pts (group 1), haplo – 15 (44%) pts (group 2). Myeloablative conditioning received 29 (85%) pts. Reduced intensity conditioning received 5 (15%) pts. Posttransplant cyclophosphamide (PtCy) was used in 10 (53%) pts in the group 1 and 14 (93%) pts. in the group 2 ($p = 0.043$). Engraftment was identified in 18 pts (95%) of group 1 and 12 pts (80%) of group 2 ($p = 0.28$). At the median follow up 3.5 years OS is 79% in the group 1 and 73% in the group 2 ($p = 0.68$). RFS is 79% in the group 1 and 67% in the group 2 ($p = 0.41$). GRFS is 39% in the group 1 and 47% in the group 2 ($p = 0.5$). TRM occurred in 2 pts (11%) of group 1 (due to infectious and toxicity) and no one of the group 2 ($p = 0.2$). Haplo-HSCT with PtCy is a good alternative to MUD with high efficacy and acceptable toxicity in children with infant acute leukemia at 1st or 2nd remission.

Key words: infant leukemia, allogeneic hemopoietic stem cell transplantation

Paina O.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 30–37.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-30-37

Correspondence:

Olesya V. Paina, Cand. of Sci. (Med.),
Hematologist, Head of the 1st Pediatric
Transplant Department at
R.M. Gorbacheva Memorial Research
Institute of Children Oncology,
Haematology and Transplantation,
I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State
Medical University, Ministry of Healthcare
of Russian Federation.
Address: Russia, 197022, Saint
Petersburg, Lva Tolstogo st., 6–8
E-mail: paina@mail.ru

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) у детей в возрасте от 0 до 2 лет и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у пациентов до 1 года (младенческий) зачастую характеризуются высоким риском рецидива и, следовательно, плохим прогнозом. Среди факторов, определяющих высокий риск при младенческом лейкозе, выделяют наличие перестройки гена *KMT2A*, возраст в момент постановки диагноза менее 6 месяцев (или 3 месяцев), уровень лейкоцитов более $300,0 \times 10^9/\text{л}$, а также первичное вовлечение центральной нервной системы, в ряде исследований ответ на префазу глюкокортикоидными, определяемый как > 1000 бластных клеток в 1 мкл периферической крови, и персистенция минимальной остаточной болезни (МОБ).

Перестройка гена *KMT2A* встречается в 80% и 50% случаев при ОЛЛ и ОМЛ у младенцев соответственно. При этом в 93% случаев при ОЛЛ наличие гена *KMT2Ar* (ранее *MLLr*) ассоциировано с присутствием генов-партнеров – *AFF1(AF4)* (49%), *MLLT1(ENL)* (22%), *MLLT3(AF9)* (17%), *MLLT10(AF10)* (5%), в 66% случаев при ОМЛ – *MLLT3* (22%), *MLLT10* (27%), *ELL* (17%).

Достижение ремиссии после индукционных блоков при младенческом лейкозе возможно у ~80–90% больных, однако вероятность рецидива составляет 50–60%, наиболее часто это костномозговой рецидив [6]. Ранее установлено, что 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) у детей с младенческим ОЛЛ колеблется от 20 до 40% при наличии гена *KMT2A-r* по сравнению с 60% или выше для пациентов при обнаружении дикого типа гена *KMT2A* [1–3]. Тем не менее не доказано, насколько интен-

сификация химиотерапии (ХТ) снижает риск рецидива, но, безусловно, приводит к увеличению смертности и инфекционным осложнениям, ассоциированным с проводимой терапией [2]. Последние исследования показали лишь незначительное улучшение 4-летней бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемости при ОЛЛ на уровне 40–50% и 50–55% соответственно [1, 4, 5].

У младенцев с ОМЛ и *KMT2A-r* по результатам проведенных исследований не отмечается столь существенной разницы в результатах лечения [7–9]. Возможно, это объясняется менее прямолинейной взаимосвязью между *KMT2A-r* и исходом при ОМЛ по сравнению с ОЛЛ. Например, сообщалось, что частое слияние *KMT2A-r* при ОМЛ у детей (*KMT2A-r-MLLT3*) связано с промежуточным или хорошим прогнозом [7, 8]. При анализе большой когорты детей с ОМЛ *de novo* и множеством других различных перестроек гена *KMT2A* 5-летняя БРВ и ОВ были хуже: 44% и 56% соответственно [8] по сравнению с детским ОМЛ в целом: 55% и 70% соответственно [9], с существенными различиями в зависимости от партнера по слиянию.

Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в лечении младенческого острого лейкоза с/без вовлечения гена *KMT2A-r* продолжает оставаться предметом интенсивных дискуссий. При этом несколько исследований и метаанализов позволяют предположить, что алло-ТГСК не улучшает выживаемость при ОЛЛ с *MLL-r* в любой возрастной группе или комбинации клонов, за исключением терапии, связанной с ОМЛ [4, 8, 11, 14, 15].

Совместный анализ North American CCG 1953 и POG 9407 показал сомнительные результаты алло-ТГСК при ОЛЛ у детей до 1 года [14]. Рекомендуемый режим кондиционирования состоял из цитарабина, циклофосфида и тотального облучения тела. Однако только половина пациентов получили данный режим подготовки, учитывая крайне высокую токсичность, альтернативный режим – выбор Центра. Трансплантационная летальность была высока, особенно в группе больных с тотальным облучением тела. В исследование были включены 132 ребенка с перестройкой гена *MLL*. По истечении времени только 100 детей подверглись сравнительному анализу: 53 пациента после алло-ТГСК, 47 больных после ХТ. Пятилетняя БСВ была одинакова в обеих группах: после алло-ТГСК – 48,85% против 48,7% после ХТ, несмотря на то, что в подгруппах не было различий по уровню лейкоцитов на момент постановки диагноза, возрасту или экспрессии CD10. Однако данный результат мог быть объяснен сравнительно небольшим числом больных высокой группы риска в исследовании, вариабельностью протоколов CCG и POG при лечении пациентов до алло-ТГСК, а также профилактикой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) циклоспорином А в монорежиме.

В более крупном исследовании, выполненном на когорте из 297 пациентов с младенческим лейкозом и *MLL-r*, получавших лечение по протоколу Interfant 99, была выявлена низкая выживаемость в группе пациентов до 6 месяцев, гиперлейкоцитозом более $300,0 \times 10^9/\text{л}$, плохим ответом на префазу глюкокортикостероидами и высоким уровнем МОБ после консолидирующего блока ХТ. ОВ в группе больных с ХТ составила 22,2% по сравнению с 59% у пациентов, получивших после блоков ХТ алло-ТГСК [10].

Принимая во внимание немногочисленные исследования о применении алло-ТГСК и разрозненность данных об эффективности данной методики лечения у этой категории больных, стоит критически подходить к показаниям для выполнения алло-ТГСК у младенцев. Тем не менее, понимая современные возможности при проведении алло-ТГСК, включая быстроту выбора донора, данный метод лечения потенциально может иметь преимущества, снижая токсичность от проводимых множественных блоков ХТ. На данный момент имеются единичные исследования, поддерживающие выполнение алло-ТГСК в 1-й ремиссии у больных ОЛЛ и ОМЛ с вовлечением гена *KMT2A-r*. Как обсуждалось ранее, B.V. Balgobind и соавт. (2009) предполагают, что определенные гены-партнеры по слиянию могут быть предикторами плохого прогноза [8]. Однако в настоящее время это не используется для стратификации рисков при ОЛЛ и ОМЛ.

Ввиду имеющихся данных об эффективности алло-ТГСК у младенцев и отсутствия исследователь-

ских работ по сравнению эффективности в зависимости от типа донора был проведен анализ опыта НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Цель исследования: оценить ОВ, БРВ, трансплантационную летальность, выживаемость без РТПХ и рецидива у детей с младенческим лейкозом высокой группы риска в 1-й и 2-й ремиссиях, получивших алло-ТГСК от совместимого неродственного или гаплоидентичного донора по генам HLA-системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В анализ были включены 34 больных, получивших лечение в период с 2004 по 2018 г. с установленным диагнозом младенческого острого лейкоза (медиана возраста на момент постановки диагноза составила 10 (0–23) мес, для ОЛЛ – 9 мес, для ОМЛ – 13 мес) и медианой возраста на момент алло-ТГСК 22 (6–59) мес. Соотношение по полу было следующим: 20 (58,7%) мальчиков и 14 (41,2%) девочек. С диагнозом ОЛЛ было 11 (32%) пациентов, ОМЛ – 23 (68%) человека. Перестройка гена *KMT2A* обнаружена в 13 (38,2%) случаях, без вовлечения гена *KMT2A* – 18 (53%) пациентов, у 3 (8,8%) больных не было данных. Наиболее частая транслокация $t(4;11)(q21;q23)$, или *MLL-AF4*, – 6 (46,2%) больных, $t(9;11)(p22;q23)$, или *MLL-AF9*, – 5 (38,4%), $t(10;11)(p12;q23)$, или *MLL-AF10*, – 1 (7,7%), $t(11;22)(q23;q11.2)$, или *MLL-SEPTIN5*, – 1 (7,7%) ребенок. В исследуемой группе младенцев нормальный кариотип имели 7 (20,6%) больных. Все пациенты до алло-ТГСК получали программную ХТ, учитывая линейность лейкоза. Медиана времени от постановки диагноза до проведения алло-ТГСК составила 237 (40–849) дней.

Алло-ТГСК в 1-й ремиссии младенческого лейкоза выполнена 28 (82,4%) пациентам, из них на момент трансплантации отрицательный статус МОБ по результатам иммунофенотипирования и молекулярно-биологического исследования костного мозга (КМ) подтвержден у 13 (46,4%) реципиентов, положительный статус МОБ установлен у 10 (35,7%) больных, отсутствовали данные об исследовании у 5 (17,9%) пациентов. Во 2-й ремиссии заболевания алло-ТГСК выполнена в 6 (17,6%) случаях: с отрицательным статусом МОБ у 2 (33,3%) младенцев, с положительным статусом МОБ у 1 (16,7%) больного, отсутствовали данные у 3 (50%) реципиентов. Медиана наблюдения за пациентами составила 58,5 мес. Характеристика больных представлена в таблице.

Таблица
Характеристика пациентов

Table
Characteristics of patients

Параметр Parameter	Значение Value
Число больных, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	34
Медиана возраста на момент постановки диагноза, мес Median age at the time of diagnosis, months	10 (0–23)
Медиана возраста на момент алло-ТГСК, мес Median age at the time of allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), months	21 (6–59)
Распределение по полу: мальчики/девочки Gender: male/female	20/14
ОЛЛ, <i>n</i> (%) Acute lymphoid leukemia, <i>n</i> (%)	11 (32)
ОМЛ, <i>n</i> (%) Acute myeloid leukemia, <i>n</i> (%)	23 (68)
Цитогенетические поломки региона 11q23 и гены-партнеры, <i>n</i> (%): Cytogenetic breakdowns of region 11q23 and partner genes, <i>n</i> (%):	13 (38,2)
t(4;11)(q21;q23) или/от <i>MLL-AF4</i>	6 (46,2)
t(9;11)(p22;q23) или/от <i>MLL-AF9</i>	5 (38,4)
t(11;22)(q23;p11.2) или/от <i>MLL-SEPTIN5</i>	1 (7,7)
t(10;11)(p12;q23) или/от <i>MLL-AF10</i>	1 (7,7)
Нормальный кариотип, <i>n</i> (%) Normal karyotype, <i>n</i> (%)	7 (20,6)

Алло-ТГСК выполнялась от совместимого неродственного донора в 19 (56%) случаях и от гаплоидентичного донора – в 15 (44%). Источником трансплантата был КМ у 24 (70,6%) больных, периферические стволовые клетки крови (ПСКК) использовались у 10 (29,4%) реципиентов. При применении гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) от гаплоидентичного донора проводилась стимуляция кроветворения донора гранулоцитарным колоние-стимулирующим фактором в дозе 5 мкг/кг/день в течение 3 дней, на 4-й день выполнялась миелоэкспузия КМ в условиях стерильной операционной под общим наркозом. Медиана клеточности по CD34⁺ составила $9,1 \times 10^6$ /кг для гаплоидентичного КМ и $7,6 \times 10^6$ /кг для трансплантата ГСК от совместимого неродственного донора.

Учитывая физиологические особенности детей до 1 года и статус на момент алло-ТГСК, в качестве подготовки были использованы следующие режимы кондиционирования: миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) получили 24 (70,6%) младенца на основе бусульфана в суммарной дозе 20 мг/кг и флударабина 150 мг/м², в том числе 11 реципиентов получили МАК на основе внутривенной формы из расчета 1,2 мг/кг 4 раза в день, суммарная доза – 19,2 мг/кг (эквивалентно 20 мг/кг бусульфана *per os*); у 5 (14,7%) пациентов использовали МАК со сниженной токсичностью на основе треоосульфана из расчета 10–12 г/м² (в зависимости от площади поверхности тела младенца), суммарная доза препарата составила 30–36 г/м² и флударабина 150 мг/м².

Режим подготовки со сниженной интенсивностью доз (РИК) на основе мелфалана в суммарной дозе 140 мг/м² и флударабина 150 мг/м² выполнен 5 (14,7%) пациентам, выбор режима был обусловлен наличием сопутствующей патологии и анамнестическими данными о генерализованных инфекционных эпизодах во время этапов химиотерапевтического лечения. Профилактика острой РТПХ (oРТПХ) проводилась с применением посттрансплантационного циклофосфида (ПТЦФ) в дозе 50 мг/кг в Д+3 и Д+4 у 24 (70,6%) реципиентов, серопротекция с применением антигистаминного глобулина (АТГАМ, Пфайзер) использована в 10 (29,4%) случаях. Базовую иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина получили 33 (97%) пациента: на основе циклоспорина А (3 мг/кг/сут, целевая концентрация 250 нг/мл) – 13 (39,4%) или такролимуса (0,03 мг/кг/сут, целевая концентрация 3–5 нг/мл) в комбинации с ингибитором mTOR – сиролимусом (1 мг/м²/сут, целевая концентрация 3–5 нг/мл) и/или микофенолата мофетила – 20 (60,6%). Для 1 реципиента, учитывая развитие генерализованной инфекции на фоне режима кондиционирования, от усиления иммуносупрессивной терапии с применением ингибиторов кальциневрина и ингибитора m-TOR было решено воздержаться.

Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS Statistics v.17. ОВ и БРВ анализировали по методу Каплана–Майера. Кумулятивная вероятность развития рецидива и трансплантационная летальность – с использованием статистической платформы “R”. Пациенты, живущие в ремиссии на момент анализа данных, цензурированы 01.01.2020. Сравнение выживаемости выполнялось при помощи теста log-rank, сравнительный анализ разности долей – точного теста Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Восстановление кроветворения. Приживление трансплантата после алло-ТГСК зафиксировано у 30 (88,2%) реципиентов. Медиана приживления – Д+19 (Д+10 – Д+33). Приживление трансплантата от неродственного донора было достигнуто в 18 (95%) случаях, с медианой наступления Д+18 (Д+10 – Д+33). Пациенты после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора достигли приживления в 12 (80%) случаях, с медианой наступления Д+20 (Д+14 – Д+28). Полный донорский химеризм к 30-му дню определялся у 30 (88,2%) реципиентов (более 97% клеток имеют донорское происхождение).

Первичное неприживление трансплантата зафиксировано у 4 (11,8%) пациентов. Имеющаяся неудача,

вероятно, может быть объяснена следующим: 1 пациент после алло-ТГСК от неродственного донора с режимом подготовки РИК (данный режим был выбран, учитывая имеющуюся сопутствующую патологию сердца – кардиомиопатию), у 3 пациентов после гаплогенотипной трансплантации ГСК (гапло-ТГСК) при плановом исследовании на Д+30 в образцах КМ обнаружены герпесвирусы. Все реципиенты из гаплогруппы были успешно повторно трансплантированы с достижением приживления трансплантата и полного донорского химеризма.

Выживаемость пациентов. Медиана наблюдения за пациентами составила 5 лет. Пятилетняя ОВ в общей группе пациентов с младенческим лейкозом составила 76%. При сравнении ОВ в зависимости от диагноза статистической достоверности не получено, у больных с ОМЛ этот показатель составил 82,6% по сравнению с 63,6% у реципиентов с младенческим ОЛЛ ($p = 0,2$).

Поскольку основным режимом кондиционирования для пациентов был МАК, мы сочли возможным оценить результаты ОВ в общей группе больных без учета 5 младенцев, получивших РИК. Показатель 5-летней ОВ в группе реципиентов ($n = 29$) после МАК составил 72,4%.

При анализе ОВ в зависимости от типа донора результаты были следующими: в группе больных после алло-ТГСК от совместимого неродственного донора показатель составил 78,9%, в группе реципиентов алло-ТГСК от гаплогенотипного донора – 73% ($p = 0,68$) (рисунок 1). БРВ в общей группе составила 73,5%. Реципиенты при алло-ТГСК от неродственного донора имели БРВ 79%, в группе гапло-ТГСК этот показатель составил 67% ($p = 0,41$) (рисунок 2). Трансплантационная летальность в общей группе была 5,9%. В группе пациентов после алло-ТГСК от неродственного донора зафиксировано 2 (10,5%) случая ранней летальности по сравнению с отсутствием таковой у реципиентов после гапло-ТГСК ($p = 0,2$) (рисунок 3). При анализе выживаемости без РТПХ и рецидива в гаплогруппе этот показатель составил 47% и 39% у больных после алло-ТГСК от неродственного донора ($p = 0,5$) (рисунок 4).

Осложнения. Одним из основных жизнеугрожающих осложнений после алло-ТГСК является развитие оРТПХ. В исследуемой группе оРТПХ наблюдалась в 17 (56,7%) случаях. Клинически значимые проявления II⁰–IV⁰ степени зафиксированы у 10 (58,8%) реципиентов. Тяжелая степень оРТПХ (III⁰–IV⁰) – у 4 (23,5%) больных. При анализе развития острой иммунологической реакции в зависимости от типа донора были получены следующие данные: в группе алло-ТГСК от совместимого неродственного донора оРТПХ диагностирована в 11 (61,1%) случаях, из них II⁰–IV⁰ степени – у 7 (63,6%) больных,

Рисунок 1
Пятилетняя ОВ после алло-ТГСК при младенческом лейкозе высокого риска в зависимости от типа донора

Figure 1

Five-year overall survival (OS) in patients with high risk infant leukemia after allo-HSCT depending on donor type

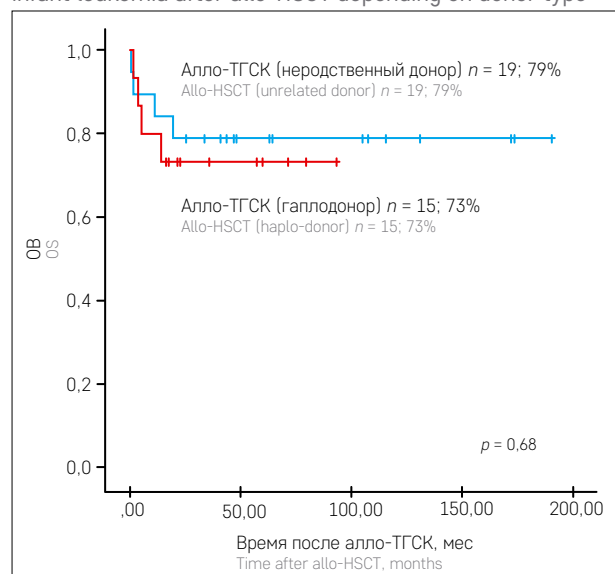
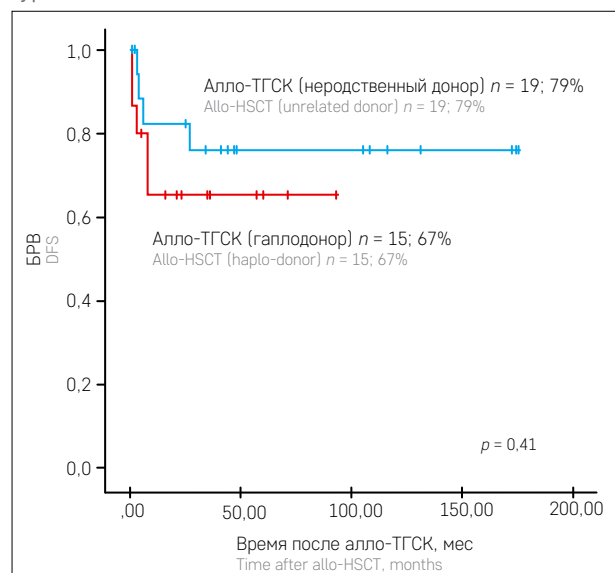


Рисунок 2

Пятилетняя БРВ после алло-ТГСК при младенческом лейкозе высокого риска в зависимости от типа донора

Figure 2

Five-year disease-free survival (DFS) in patients with high risk infant leukemia after allo-HSCT depending on donor type



III⁰–IV⁰ степени – у 4 (36,4%); после алло-ТГСК от гаплогенотипного донора оРТПХ диагностирована у 6 (50%) пациентов, при этом у всех I⁰–II⁰ степени, тяжелых проявлений оРТПХ в группе больных после гапло-ТГСК зафиксировано не было. Этот результат, вероятно, связан с использованием ПТЦф в целях профилактики оРТПХ.

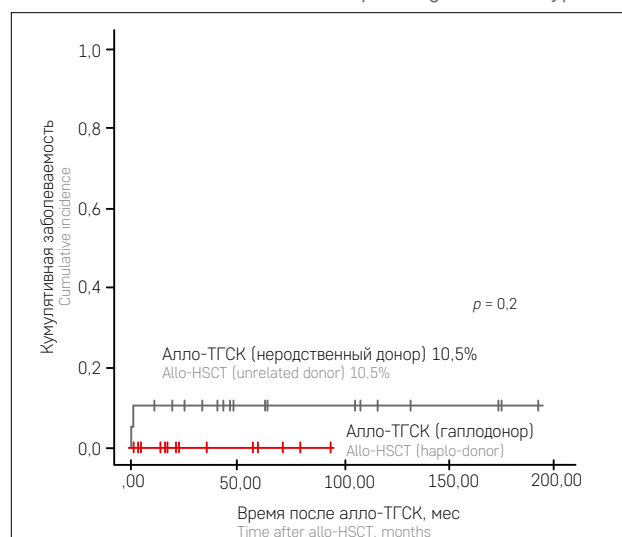
Хроническая РТПХ (хрРТПХ) в общей группе отмечена у 14 (46,7%) больных. В большинстве

Рисунок 3

Трансплантационная летальность после алло-ТГСК при младенческом лейкозе высокого риска в зависимости от типа донора

Figure 3

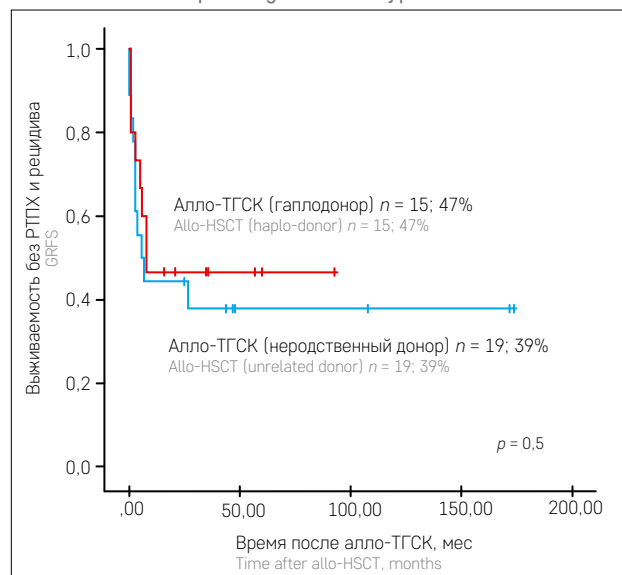
Transplant related mortality (TRM) in patients with high risk infant leukemia after allo-HSCT depending on donor type

**Рисунок 4**

Выживаемость без РТПХ и рецидива после алло-ТГСК при младенческом лейкозе высокого риска в зависимости от типа донора

Figure 4

"Graft versus host" disease (GvHD) free/relapse free survival (GRFS) in patients with high risk infant leukemia after allo-HSCT depending on donor type



случаев это легкое течение – 7 (50%) человек, средняя степень отмечена в 3 (21,4%) случаях, тяжелая – у 4 (28,6%) реципиентов. При анализе частоты развития хрТПХ в зависимости от типа донора результаты следующие: в группе алло-ТГСК от неродственного донора – 9 (50%) случаев, из них 4 (44,5%) – легкой степени, 2 (22,2%) – средней тяжести, 3 (33,3%) случая тяжелой степени; у 3 (40%) пациентов после гапло-ТГСК диагностировали течение хрТПХ, при этом 2 (66,7%) случая легкой

степени и 1 (33,3%) больной со средней степенью тяжести. Ни одного случая мультиорганного поражения хрТПХ в группе гапло-ТГСК зафиксировано не было.

Особого внимания заслуживают осложнения, развивающиеся как в ранний (до Д+100), так и в поздний посттрансплантационные периоды с вовлечением легких. Легочные осложнения (ЛО) после алло-ТГСК у младенцев до Д+100 чаще всего носили инфекционный характер (бактериальный, вирусный, грибковый, смешанный) – 49% ($n = 17$). Из неинфекционных ЛО встречались синдром повышенной капиллярной проницаемости – 2,9% ($n = 1$), отек легких – 2,9% ($n = 1$), острый респираторный дистресс-синдром, связанный с приживлением – 5,7% ($n = 2$). Интенсивность режима кондиционирования, источник и клеточность трансплантата, вид алло-ТГСК не влияли на вероятность развития ЛО у младенцев. Имевшиеся ЛО не являлись фатальными и не привели к летальным случаям после алло-ТГСК.

Из 34 пациентов, вошедших в анализ, 9 (26,5%) после алло-ТГСК развили рецидив заболевания с медианой наступления 4 мес. Реципиенты алло-ТГСК от неродственного донора развили рецидив в 4 (21%) случаях с медианой наступления 5 мес, у 5 (30%) больных после гапло-ТГСК зафиксирован рецидив младенческого лейкоза с медианой в 3 мес. Летальность в общей группе пациентов с младенческим лейкозом составила 23,5% ($n = 8$). Основная причина смерти – резистентный рецидив после алло-ТГСК у 6 больных (2 пациента в группе алло-ТГСК от неродственного донора и 4 больных после гапло-ТГСК), еще 2 пациента умерли после алло-ТГСК от неродственного донора в раннем периоде (до Д+100) из-за развития генерализованной грамотрицательной инфекции и веноокклюзионной болезни печени.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Неоднородность данных между представленными исследовательскими работами, включая различия в режимах и интенсивности ХТ, времени от постановки диагноза до проведения алло-ТГСК, выборе донора, группах пациентов, а также наличие или отсутствие группы сравнения с ХТ, затрудняет окончательную оценку эффективности алло-ТГСК при младенческом лейкозе. В результате факторы, которые могли повлиять на дальнейшую тактику лечения с применением алло-ТГСК, не учитываются, а данный метод лечения получают пациенты с исходно крайне неблагоприятным прогнозом, что зачастую затрудняет проведение алло-ТГСК и ухудшает результаты.

Исследовательская группа под руководством С.Н. Руй (2002) провела ретроспективное исследование, включившее 497 детей и молодых взрослых

с диагнозом ОЛЛ с вовлечением гена *MLL-r* из 11 кооперативных групп США. В исследовании были учтены факторы риска: инициальный уровень лейкоцитов, возраст и время до трансплантации у детей ($n = 28$) с транслокацией (4;11). Результаты БРВ и ОВ в группе трансплантированных больных были хуже, чем в группе ХТ ($n = 107$) [11]. J.H. Klusmann и соавт. (2012) сообщили о результатах алло-ТГСК в исследовании AML-BFM-98, которое включало 247 детей с высоким риском ОМЛ. Пятилетняя БРВ у детей в возрасте до 2 лет после трансплантации составила 53% по сравнению с 46% у тех, кто получал только ХТ, но это различие не было статистически значимым. Однако, когда общая группа больных была стратифицирована по статусу *MLL*, у пациентов с *MLL-r* БРВ и ОВ после алло-ТГСК были значительно лучше (67% и 94% соответственно) по сравнению с теми, кто получал только ХТ (38% и 52% соответственно) [16]. R.A. Murray и соавт. (2008) опубликовали данные о 9 пациентах с младенческим ОЛЛ, все дети были младше 6 месяцев на момент постановки диагноза, у 4 выполнена алло-ТГСК (3 в 1-й ремиссии и 1 во 2-й ремиссии). ОВ составила 67%, 3 из 4 пациентов после алло-ТГСК живы (срок наблюдения от 18 до 66 мес) [17]. В нашем исследовании 5-летняя ОВ в группе младенческих лейкозов составила 76%. Мы не увидели статистических различий в БРВ и ОВ в группе больных, получивших алло-ТГСК от неродственного или гаплоидентичного донора: 79% и 67%, 79% и 73% соответственно.

При анализе трансплантационной летальности в группе больных после алло-ТГСК от неродственного донора этот показатель составил 10,5% по сравнению с реципиентами после гапло-ТГСК, где таких больных не было. Эти результаты, вероятно, связаны с длительностью поиска неродственного донора, необходимостью продолжения ХТ и, как следствие, – высокой предлеченностью. Продолжительная терапия, направленная на сохранение и предотвращение рецидива младенческого лейкоза, ведет к накоплению токсичности, особенно высокодозные блоки с метотрексатом. Выполнение алло-ТГСК от гаплоидентичного донора дает возможность избежать токсических осложнений как на этапе химиотерапевтического лечения, так и в раннем посттрансплантационном периоде. В нашем исследовании не было зафиксировано трансплантационной летальности в группе больных с гапло-ТГСК.

В имеющейся на сегодняшний день литературе отсутствуют данные об анализе частоты развития оРТПХ и хрРТПХ после алло-ТГСК у младенцев. В нашем исследовании частота оРТПХ во всей группе была 56,7%, тяжелая степень (III⁰–IV⁰) отмечена в 23,5% случаев. Частота оРТПХ при алло-ТГСК от

неродственного донора составила 36,4% по сравнению с отсутствием развития тяжелой иммунологической реакции у пациентов после гапло-ТГСК. Этот результат, скорее всего, обусловлен применением как основного препарата с 2010 г. ПТЦф на Д+3 и Д+4 в качестве профилактики оРТПХ у реципиентов гаплоидентичного трансплантата. Анализируя частоту хрРТПХ, отмечается отсутствие развития тяжелой формы в группе гапло-ТГСК по сравнению с 33,3% в группе алло-ТГСК от неродственного донора. Важным результатом оказалась выживаемость без РТПХ и рецидива младенческого лейкоза. Этот показатель хоть и не достиг статистической достоверности, но составил в группе алло-ТГСК от неродственного донора 39% по сравнению с 47% у реципиентов после гапло-ТГСК ($p = 0,5$). Следует отметить: по литературным данным, БСВ в группе больных, получивших только ХТ, не превышает 40%.

Опираясь на результаты нашего исследования, необходимо рассматривать алло-ТГСК как альтернативу длительной и токсичной ХТ у больных с младенческим лейкозом высокой группы риска. Вероятность достижения длительной ремиссии заболевания с приемлемой частотой развития оРТПХ и хрРТПХ, низкой трансплантационной летальностью и достаточно высокими показателями ОВ и БРВ способствует расширению показаний к применению данного вида лечения в 1-й ремиссии. Особое внимание стоит обращать на потенциальные возможности алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, учитывая скорость проведения трансплантации и минимальную частоту осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Транслокации гена *KMT2A* вызывают aberrantную экспрессию в ГСК генетических программ, что приводит к особенно агрессивному течению острых лейкозов у младенцев. Эффективность стандартной ХТ остается неудовлетворительной у этой категории больных, а результаты трансплантации ГСК от аллогенного донора крайне неоднородны; данный метод лечения применяется в группе больных высокого риска и зачастую не в 1-й ремиссии. Основная проблема, препятствующая достижению хороших результатов лечения, – высокая частота развития рецидивов младенческого лейкоза на этапе программной ХТ и развитие резистентности к дальнейшему химиотерапевтическому лечению. В целях попытки достижения повторной ремиссии перед алло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ возможно применение моноклональных антител: биспецифического активатора Т-клеток – блинатумаба, анти-CD22⁺ – инотузумаба озогомицина. Это позволит сократить

временной промежуток до алло-ТГСК без увеличения токсичности от химиопрепаратов. Группой Interfant в 2018 г. инициировано пилотное исследование по применению блинатумаба в сочетании со стандартной ХТ по протоколу Interfant (trialregister.nl NTR6359) [18]. Однако существует ограничение, о котором не стоит забывать, антиген CD19 не одинаково экспрессируется при лейкозах с вовлечением гена *KMT2A-r*, соответственно, данный вид терапии не будет являться панацеей. Применение алло-ТГСК в группе больных с младенческим лейкозом способно увеличить ОВ и сократить летальность, связанную с ХТ. Гапло-ТГСК с ПТЦф в 1-й и 2-й ремиссиях – хорошая альтернатива алло-ТГСК от неродственного донора для детей с младенческим лейкозом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Paina O.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7263-4326>
Rakhmanova Z.Z. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3386-0942>
Kozhokar P.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5721-0207>
Frolova A.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1143-4851>
Tsvetkova L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4952-0704>
Razumova S.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6918-8510>
Ekushov K.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1104-6499>
Markova I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5861-7319>
Gindina T.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1302-3311>
Alyansky A.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5402-3115>
Barkhatov I.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8000-3652>
Semenova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5077-9225>
Zubarovskaya L.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>
Afanasyev B.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Литература

- Tomizawa D., Koh K., Sato T., Kinukawa N., Morimoto A., Itoyama K., et al. 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
- Hilden J.M., Dinndorf P.A., Meerbaum S.O., Sather H., Villaluna D., Heerema N.A., et al. 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
- Tauchi H., Tomizawa D., Eguchi M., Eguchi-Ishimae M., Koh K., Hirayama M., et al. Clinical features and outcome of MLL gene rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants with additional chromosomal abnormalities other than 11q23 translocation. *Leuk Res* 2008; 32 (10): 1523–9. DOI:10.1016/j.leukres.2008.03.018
- Pieters R., Schrappe M., De Lorenzo P., Hann I., De Rossi G., Felice M., et al. 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
- Dreyer Z.E., Hilden J.M., Jones T.L., Devadas M., Winick N.J., Willman C.L., et al. Intensified chemotherapy without Sct in Infant ALL: results from COG P9407 (cohort 3). *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (3): 419–26. DOI: 10.1002/pbc.25322
- Reaman G.H., Sposto R., Sensel M.G., Lange B.J., Feusner J.H., Heerema N.A., 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
- Rubnitz J.E., Raimondi S.C., Tong X., Srivastava D.K., Razzouk B.I., Shurtleff S.A., et al. Favorable impact of the t(9,11) in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20 (9): 2302–9. DOI:10.1200/JCO.2002.08.400
- Balgobind B.V., Raimondi S.C., Harbott J., Zimmermann M., Alonzo T.A., Auvrignon A., et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLLrearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood* 2009; 114 (12): 2489–96. DOI:10.1182/blood-2009-04-215152
- Zwaan C.M., Kolb E.A., Reinhardt D., Abrahamsson J., Adachi S., Aplenc R., et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 2949–62. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.8289
- Mann G., Attarbaschi A., Schrappe M., De Lorenzo P., Peters C., Hann I., et al. 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 (15): 2644–50. DOI: 10.1182/blood-2010-03-273532
- Pui C.H., Gaynon P.S., Boyett J.M., Chessells J.M., Baruchel A., Kamps W., 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
- Reichel M., Gillert E., Angermuller S., Hensel J.P., Heidel F., Lode M., et al. Biased distribution of chromosomal breakpoints involving the MLL gene in infants versus children and adults with t(4,11) ALL. *Oncogene* 2001; 20 (23): 2900–7. DOI: 10.1038/sj.onc.1204401
- Marschalek R. Systematic classification of mixed-lineage leukemia fusion partners predicts additional cancer pathways. *Ann Lab Med* 2016; 36 (2): 85–100. DOI: 10.3343/alm.2016.36.2.85
- Dreyer Z.E., Dinndorf P.A., Camitta B., Sather H., La M.K., Devadas M., et al. 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 (2): 214–22. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.8938
- Tomizawa D., Koh K., Hirayama M., Miyamura T., Hatanaka M., Saikawa Y., et al. 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/pbc.21975
- Klusmann J.H., Reinhardt D., Zimmermann M., Kremens B., Vormoor J., Dworzak M., et al. The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study. *Haematologica* 2012; 97 (1): 21–9. DOI: 10.3324/haematol.2011.051714
- Murray R.A., Thom G., Gardner R.V., Craver R.D. Infant acute lymphoblastic leukemia: a 20-year children's hospital experience. *Fetal Pediatr Pathol* 2008; 27 (4–5): 197–205. DOI: 10.1080/15513810802319392
- Brown P., Pieters R., Biondi A. How I treat infant leukemia. *Blood* 2019; 133 (3): 205–14. DOI: 10.1182/blood-2018-04-785980