

Результаты противорецидивной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-MB-2014

Ю.Ю. Дьяконова¹, О.И. Быданов^{1,2}, Н.В. Мякова¹, Ю.Г. Аbugова¹,
О.В. Алейникова², О.Р. Аракаев⁵, Э.Г. Бойченко³, М.Э. Дубровина¹,
Д.А. Евстратов¹, Д.В. Литвинов¹, Ю.В. Ольшанская¹, Н.И. Пономарева⁴,
А.М. Попов¹, Л.А. Потапенко¹, А.В. Рогов⁶, Ю.В. Румянцева¹, В.В. Фоминых¹,
Л.А. Хачатрян¹, А.И. Карачунский¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

² Республиканский научно-практический центр детской гематологии и онкологии Минздрава РБ, Минск, Республика Беларусь

³ Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

⁴ ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва

⁵ Областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург

⁶ Краевая детская клиническая больница, Ставрополь

Терапия рецидивов острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей по-прежнему остается нелегкой задачей. Это связано как с трудностями достижения второй ремиссии, так и с проблемами организации аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ) у тех пациентов, которым это необходимо. Стандартный подход – применение препаратов второй линии в режиме блоков высокодозной химиотерапии, однако уровень ответа на это лечение у пациентов с ранними рецидивами остается низким, а длительность ответа – небольшой. В последнее время появились новые препараты с различным механизмом действия, которые могут способствовать наступлению полноценной ремиссии. Организация в России мультицентрового исследования по противорецидивной терапии – актуальная задача, решение которой поможет и в изучении новых подходов к терапии, и в организации логистики ТКМ. В данной статье представлены результаты пилотного мультицентрового исследования по лечению рецидивов ОЛЛ у детей в России. Дана оценка эффективности стандартной терапии для группы пациентов с поздними рецидивами, эффективности и токсичности интервенционных блоков с применением бортезомиба, клофарабина, неларабина.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, рецидив, дети, лечение.

The results of pilot trial ALL-REZ-MB-2014 for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia

Yu.Yu. Dyakonova¹, O.I. Bydanov^{1,2}, N.V. Myakova¹, Yu.G. Abugova¹, O.V. Aleynikova², O.R. Arakayev⁵,
E.G. Boychenko³, M.E. Dubrovina¹, D.A. Yevstratov¹, D.V. Litvinov¹, Yu.V. Olshanskaya¹, N.I. Ponomareva⁴,
A.M. Popov¹, L.A. Potapenko¹, A.V. Rogov⁶, Yu.V. Rummyantseva¹, V.V. Fominykh¹, L.A. Khachatryan¹,
A.I. Karachunsky¹

¹ Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

³ 1 Children's hospital, St. Petersburg

⁴ Russian Children's Clinical Hospital, Moscow

⁵ Regional Children's Hospital № 1, Ekaterinburg

⁶ Pediatric oncology and hematology of the Reginal Children's Hospital, Stavropol

The relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children is still a difficult task. This is due both to the difficulties of achieving a second remission and to the problems of organizing allogeneic bone marrow transplantation (BMT) in those patients who need it. The standard approach is the use of second-line drugs in the regime of high-dosage chemotherapy blocks, but the response rate for this treatment in patients with early relapses remains low and the response time is short. Recently, new drugs with different mechanisms of action have appeared that can give an opportunity for a full remission. The organization of a multicentre study on anti-relapse therapy in the Russian Federation is an urgent task, the solution of which can help in studying new approaches to therapy and in the organization of BMT logistics. This article presents the results of a pilot multicentre study on the treatment of relapses of ALL in children in the Russian Federation. The effectiveness of standard therapy for a group with late relapses and the efficacy and toxicity of interventional blocks with the use of bortezomib, clofarabine, nelarabine are presented.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, relapse, children.

Контактная информация:

Дьяконова Юлия Юрьевна,
врач-гематолог отделения онкогематологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,

ул. Саморы Машела, 1

E-mail: Yuliya.Dyakonova@fccho-moscow.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-3-7-14

Correspondence:

Yuliya Yu. Dyakonova, MD,
hematologist. Department of information technologies' development, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.

Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1

E-mail: Yuliya.Dyakonova@fccho-moscow.ru

Несмотря на улучшение результатов лечения первичных острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) у детей за последние десятилетия, терапия рецидивов остается сложной задачей, требующей кооперации и инновационных подходов [1].

Лечение впервые выявленного ОЛЛ у детей в большинстве клиник России и Беларуси проводится по программам кооперативного исследования группы Москва – Берлин, отработано в течение последних 25 лет и имеет хорошие результаты. При этом, к сожалению, терапия рецидивов ОЛЛ у детей осуществляется разрозненно, пациенты не учитываются, результаты лечения не анализируются, отсутствуют единая база данных и единые протоколы лечения. Кроме этого, в России ни разу не проводили проспективно-рандомизированного мультицентрового исследования по рецидивам ОЛЛ. Многие годы создание отдельного мультицентрового исследования и общего протокола для лечения рецидивов ОЛЛ хотя и считалось крайне необходимым, в реальности было практически невыполнимо, учитывая дефицит возможности проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – необходимого терапевтического элемента для более чем половины пациентов с рецидивами ОЛЛ. В последние годы появились новые возможности – открытие ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с отделениями ТГСК, развитие инфраструктуры и технологий в Российской детской клинической больнице, в больницах Санкт-Петербурга, Минска и Екатеринбургa позволили создать единую программу лечения рецидивов ОЛЛ у детей.

С 1990-х годов в России лечение рецидивов ОЛЛ у детей осуществлялось в основном по оригинальному противорецидивному протоколу группы BFM-ALL-BFM-REZ-2002 [2, 3]. Основные идеи этого протокола: стратификация пациентов на группы риска, исходя из иммунофенотипа, сроков наступления рецидива и ответа на терапию (определение MRD – уровня минимальной остаточной болезни). Результаты нескольких поколений этих протоколов оставались стабильными, отмечалось их улучшение, но для пациентов с ранними рецидивами уровень достижения второй ремиссии не превышал 60%. Проблемами оставались как возможность достижения второй ремиссии, особенно у пациентов с очень ранними, преимущественно Т-клеточными рецидивами, так и повторные рецидивы. Кроме того, отсутствие негативной MRD перед проведением аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТГСК) приводит к необходимости применения дополнительных подходов.

В нашей стране отсутствовала логистика ТГСК, пациенты лечились разрозненно, сотрудничество между клиниками не развивалось. Необходимо было общее мультицентровое исследование, в результате которого связь лечебных учреждений с трансплан-

тационными центрами могла бы наладиться. В связи с этим, а также с учетом появления новых эффективных химиопрепаратов в 2013 году сотрудниками ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева после обсуждения с профессором Г. Хенце, ранее возглавлявшим противорецидивный протокол группы BFM, была предложена новая концепция лечения детей с рецидивами ОЛЛ. В основе ее, с одной стороны, лежит клинический опыт группы BFM [4–6], а с другой стороны – внедрение новых антилейкемических препаратов. Так, в данном протоколе были использованы в комбинации с другими химиопрепаратами протеасомный ингибитор бортезомиб [7, 8], антинуклеозидный аналог следующего поколения клофарабин [9, 10], пролекарство аналога дезоксигуанозина неларабин [11, 12] (для Т-иммуновариантов ОЛЛ), а также такие химиопрепараты второй линии, как винорельбин, идарубицин, флюдарабин. Основная идея протокола – оптимизация терапии пациентов с рецидивом ОЛЛ высокой группы риска с целью достижения приемлемого уровня MRD перед трансплантацией костного мозга (ТКМ), улучшения качества и продолжительности ремиссии после ТКМ при минимизации токсичности.

В ноябре 2013 года на очередном мультицентровом заседании по лечению ОЛЛ у детей ряд клиник России и Беларуси дал согласие на участие в этом исследовании с учетом своих возможностей. В данной статье приведены результаты применения пилотного протокола ALL-REZ-2014 в мультицентровой группе для лечения рецидивов ОЛЛ у детей в период с 01.12.2013 по 01.03.2017.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После одобрения данного пилотного протокола экспертной комиссией и членами этического комитета пациенты из 21 центра России и Беларуси были включены в проспективное исследование. Клиники, принимающие участие в исследовании, представлены в *таблице 1*.

Критерии включения больного в исследование:

1. ОЛЛ – первый рецидив или первично-рефрактерное течение.
2. Диагноз «рецидив ОЛЛ» установлен или подтвержден после проведения морфологического, цитохимического и иммунологического анализов опухолевых клеток костного мозга в соответствующих лабораториях ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.
3. Согласие родителей (опекунов) пациента на его лечение в одной из клиник, участвующих в настоящем исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Возраст пациента в момент постановки диагноза старше 18 лет.

2. Второй и последующие рецидивы ОЛЛ; бифенотипический, недифференцированный лейкоз.

3. Выявленная транслокация t(9;22).

4. Тяжелые фоновые заболевания, препятствующие лечению по протоколу (множественные уродства, порок сердца, метаболические расстройства).

Диагностику рецидива ОЛЛ проводили во всех случаях общепринятыми методами путем цитологического и цитохимического исследования мазков костного мозга с морфологической оценкой согласно FAB-критериям. Иммунофенотипирование бластных клеток в костном мозге выполняли на проточном цитометре согласно стандартным процедурам. Определение иммунологических вариантов ОЛЛ также производили согласно стандартным рекомендациям.

Таблица 1

Клиники, принимающие участие в исследовании

Клиники, всего	104
ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева	48
Минск	6
Екатеринбург	6
Санкт-Петербург (ДГБ №1)	3
Ставрополь	3
Владивосток	2
РДКБ	16
Нижевартовск	2
Сыктывкар	2
Хабаровск	2
Челябинск	2
Ижевск	2
Другие клиники*	10

* Якутск, Новокузнецк, Архангельск, Тула, Красноярск, Пермь, Оренбург, Иркутск, Ростов-на-Дону.

Определение рецидивов по локализации

Изолированный костномозговой рецидив регистрировали при наличии по крайней мере 25% лимфобластов в костном мозге без признаков экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрации. При доказанной экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрации **комбинированный костномозговой рецидив** диагностировали при наличии более 5% лимфобластов в костном мозге. **Изолированный экстрамедуллярный рецидив** диагностировали при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкемии и отсутствии лейкоэмической инфильтрации (< 5% лимфобластов) в костном мозге.

Тестикулярный рецидив устанавливали в случае клинически пораженного яичка. В случае одностороннего клинического вовлечения контра-

латеральное яичко должно было биопсироваться во время орхэктомии.

Нейрорецидив фиксировали, если имелись следующие показатели:

- наличие бластных клеток при цитологическом исследовании ликвора при цитозе 10/мм³ и более;
- наличие паралича черепно-мозговых нервов даже при отсутствии бластных клеток в ликворе и отсутствии внутримозгового образования, по данным компьютерной томографии;
- выявление опухолевых образований в головном мозге и в мозговой оболочке при помощи инструментальных методов обследования.

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

MRD (*minimal residual disease* – минимальная остаточная болезнь) определяли методом проточной цитофлюориметрии. Негативными считали значения MRD < 10⁻³.

Определение рецидивов по срокам возникновения:

- **поздний рецидив** – более 6 мес. с даты завершения терапии;
- **ранний рецидив** – 18–30 мес. с даты постановки первичного диагноза;
- **очень ранний рецидив** – менее 18 мес. с даты постановки первичного диагноза.

Стратификация по группам риска проводилась по иммунофенотипу (Т/В), срокам возникновения и локализации (изолированный костномозговой, комбинированный костномозговой, изолированный внекостномозговой).

Критерии распределения больных по группам риска представлены в *таблице 2*.

В нашем исследовании была выделена отдельная группа риска S5 для пациентов с В-иммунофенотипом и очень ранним рецидивом – в течение 12 мес. с даты постановки диагноза, а также для всех первично-рефрактерных (отсутствие ремиссии после трех блоков по протоколу MB) пациентов.

Резистентность к терапии (*non-responder*) определяли в зависимости от группы риска:

S1/S2 – отсутствие ремиссии после индукционных блоков F1/F2 и протокола II-Ida;

S3/S4 В-ОЛЛ – отсутствие ремиссии после протокола N и последующих блоков с метотрексатом R1/R2 и клофарабином R7;

S3/S4 Т-ОЛЛ – отсутствие ремиссии после протокола N и последующих блоков R6 с неларабином и R1/R2 с метотрексатом.

Таблица 2

Стратификация и определение групп риска

Рецидив	Группа риска					
	non-T-ALL			T-ALL		
	изолированный экстрамедуллярный	комбинированный костномозговой	изолированный костномозговой	изолированный экстрамедуллярный	комбинированный костномозговой	изолированный костномозговой
Очень ранний	S2	S4	S4	S4	S4	S4
Ранний	S2	S2	S3	S3	S4	S4
Поздний	S1	S2	S2	S3	S4	S4

S5 (non-T-ALL)
Первично-рефрактерные пациенты (отсутствие ремиссии после 3 блоков терапии для высокого риска)
Развитие 1-го рецидива после программной терапии в течение 1-го года от момента диагноза
Развитие 2-го рецидива, диагностированного в течение первого года от диагностики 1-го рецидива

Смерть в индукции (ранняя смерть) регистрировали у пациентов, погибших в первые 60 дней терапии или до момента констатации ремиссии.

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

Пациента считали потерянным из-под наблюдения (LFU – lost of follow-up), если информация о нем отсутствовала более 1 года.

Лечение

В период с декабря 2013 по декабрь 2016 года все зарегистрированные пациенты получали терапию согласно протоколу ALL-REZ-MB-2014. Дизайн протокола представлен на *рисунке 1*. Для групп риска S1 и S2 терапия не претерпела существенных изменений по сравнению с оригинальным протоколом ALL-BFM-REZ-2002. Для стратификации в группе S2 после блока F2 (второй лечебный блок) всем пациентам проводили исследование на MRD. При получении положительного результата MRD (уровень $\geq 10^{-3}$) была показана аллогенная ТКМ после достижения ремиссии – в среднем через 3 мес. от начала терапии. Выбор источника стволовых клеток осуществляли с

учетом возможности клиники (от HLA-совместимого родственного/неродственного донора или гаплоидентичная ТКМ). Поиск неродственного донора должен был быть начат немедленно после получения положительного результата MRD.

Все дети с изолированными или комбинированными костномозговыми рецидивами получали профилактическое облучение ЦНС (доза зависит от возраста).

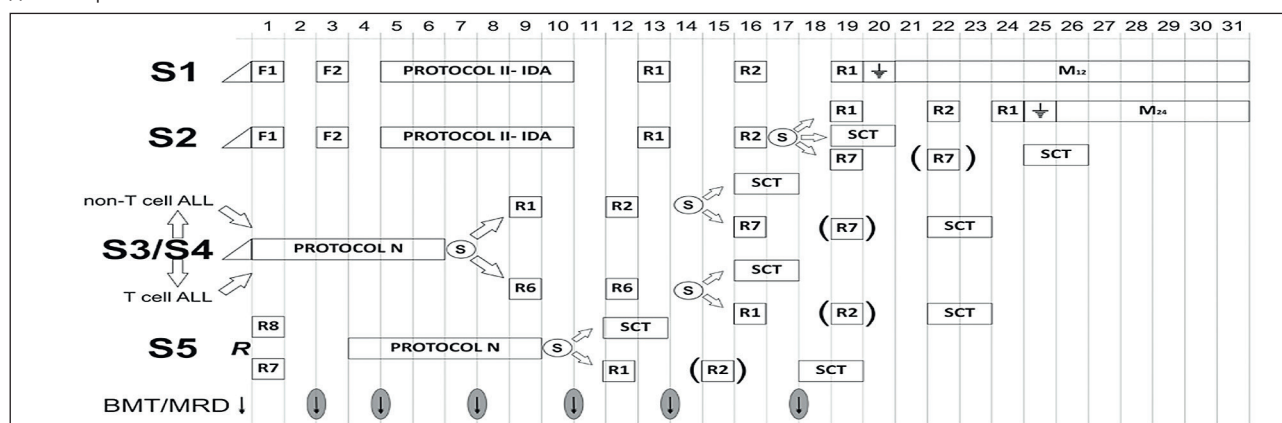
Пациентам групп S3/S4 в качестве индукции ремиссии проводили протокол N – исследовательская часть протокола с включением в схему бортезомиба и винорелбина. Дальнейшая терапия включала два блока протокола ALL-BFM-REZ-2002, начиная с R2 (R2/R1) для В-линейного варианта и блоков с неларабином или клофарарином (R6/R7) для Т-линейного варианта.

Для этой группы планирование алло/гаплоТГСК было обязательным. Трансплантацию выполняли после достижения ремиссии, желательно сразу после второго R-блока. Если не был найден совместимый родственник (сиблинг) или неродственный донор, пациентам выполняли гаплоидентичную ТГСК.

Перспективное мониторирование MRD использовали для оценки качества ремиссии перед транс-

Рисунок 1

Дизайн протокола ALL-REZ-MB-2014



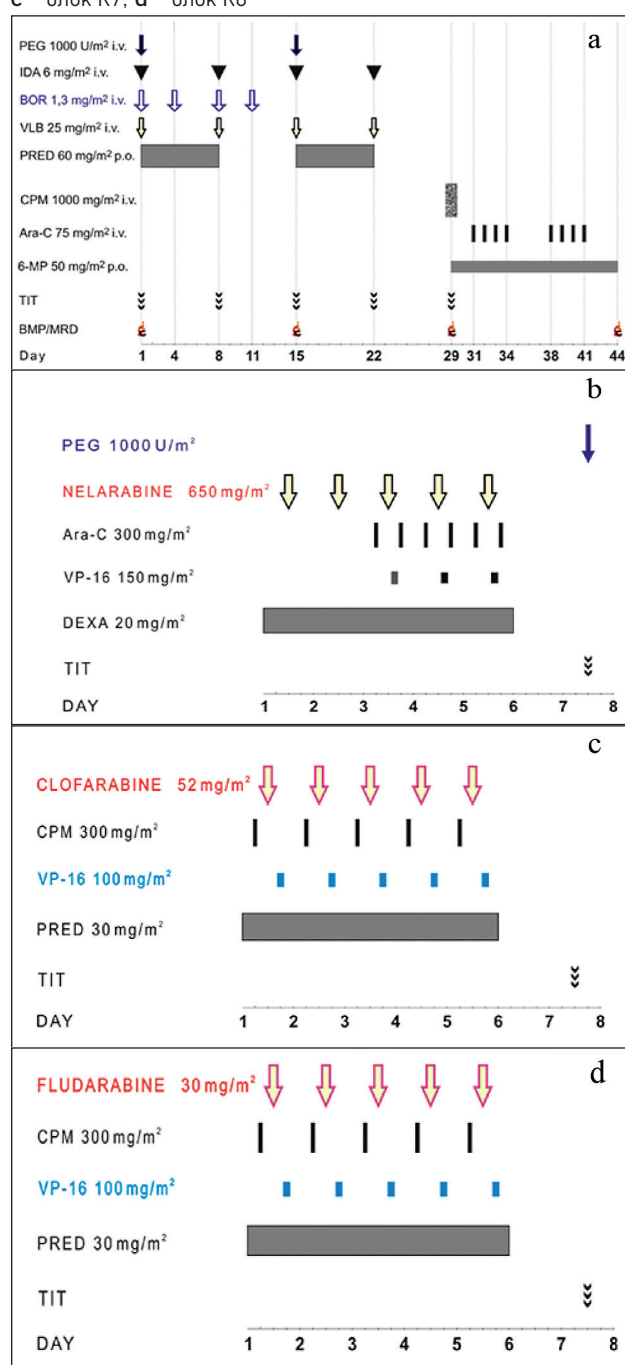
плантацией. При результате MRD $> 10^{-3}$ пациентам с В-линейным ОЛЛ проводили блок R7, а пациентам с Т-линейным ОЛЛ – блок R1.

Пациентов группы риска S5 рандомизировали на проведение блоков R7 (с клофарABIном) и R8 (с флюдарабином) с оценкой статуса ремиссии и MRD, после этого они получали протокол N. Далее, при наличии низкой MRD, выполняли аллотГСК; при отсутствии MRD-ремиссии – ее проводили по индивидуальному решению протокольной группы.

Профилактику нейрорлейкемии проводили тремя препаратами в возрастной дозировке. Схемы и дозировка препаратов представлены на рисунке 2.

Рисунок 2

Схемы блоков и дозы препаратов: а – протокол N; б – блок R6; с – блок R7; д – блок R8



Организация исследования и статистический анализ

В исследовании ALL-REZ-MB-2014 (период проведения: 01.12.2013 – 01.03.2017) принимали участие пациенты из 23 клиник Российской Федерации и Республики Беларусь.

Результаты терапии рецидива ОЛЛ оценивали по числу пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия (ПР), количеству ранних смертей, рецидивов, летальных исходов в ПР и по числу пациентов, находящихся в продолжительной ПР (ППР), а также по показателям бессобытийной выживаемости (БСВ) и общей выживаемости (ОВ), рассчитанным по методу Каплана–Майера. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический *log-rank* критерий. Выживаемость рассчитывали с даты диагностики ОЛЛ до даты наступления неблагоприятного события или последнего контакта с пациентом. При оценке БСВ событиями считали: смерть в индукции, смерть в ремиссии, рецидив, вторая опухоль, рефрактерность к терапии (*non-responder*). У пациентов, не достигших ремиссии, датой наступления события считали нулевую точку (дату постановки диагноза).

При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовали критерий χ^2 или критерий Фишера.

Статистические вычисления выполнены с помощью программ *Prizma Graphpad* версии 3.0 (*GraphPad Software Inc*, Сан-Диего, США), *STATISTICA* 6.0 (*Statsoft Inc*, Талса, США) и программы R, версия 2.4.0.

Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в базе данных исследовательской группы ALL-REZ-2014 с 01.12.2013 по 01.12.2016 были зарегистрированы 127 пациентов; 23 из них исключены из исследования по следующим причинам: предшествующая химиотерапия – 8 (6,3%) человек; отказ от лечения со стороны родителей без медицинской причины – 3 (2,4%); нарушение протокола без медицинских аргументов – 6 (4,7%); ретроспективная регистрация – 5 (3,9%); ошибочное определение группы риска – 1 (0,8%). Таким образом, всего в исследование были включены 104 пациента, их клинические характеристики представлены в таблице 3. Большая часть пациентов (60%) составила благоприятную группу риска (S1/S2); группа высокого риска (S3/S4) – 38% и всего 2% пациентов вошли в специально выделенную группу S5. Преобладали пациенты с В-иммунофенотипом – 85%.

По признаку локализации у пациентов всех групп абсолютное большинство (69%) представлял изоли-

Таблица 3

Характеристика пациентов

Пациенты	Всего	S1	S2	S3/S4	S5
Всего	104 (100%)	2 (2,4%)	60 (57,6%)	48 (36,5%)	4 (3,8%)
Пол					
Мальчики	63 (60,5%)	2 (100%)	37 (61%)	22 (57%)	2 (50%)
Девочки	41 (39,5%)		23 (39%)	16 (43%)	2 (50%)
Возраст, медиана, лет	8 (1,8–17,9)	10,4 (8,3–12,6)	8,7 (1,8–17,9)	7,5 (2,1–17,04)	7,2 (5,2–13)
Иммунофенотип					
T-ALL	16 (15,4%)	0	2 (3,3%)*	14 (36,8%)	0
Non-T-ALL	88 (84,6%)	2 (100%)	58 (96,7%)	24 (63,2%)	4 (100%)
Изолированные рецидивы					
КМ	72 (69%)		37 (62%)	33 (86,8%)	2 (50%)
ЦНС	5 (4,8%)	1 (50%)	4 (6,6%)		
Тестикулярный	5 (4,8%)	1 (50%)	4 (6,6%)		
Экстремедуллярный	1 (0,96%)				1 (25%)
Комбинированные рецидивы					
КМ+ЦНС	15 (14,4%)		11 (18%)	3 (7,8%)	1 (25%)
КМ + тестикулы	2 (1,9%)		2 (3,3%)		
КМ + экстремедуллярный	3 (2,8%)		2 (3,3%)	1 (2,6%)	
КМ + тестикулярный + ЦНС	1 (0,96%)		0	1 (2,6%)	

* Пациенты с изолированным ЦНС-рецидивом получали терапию по плану группы риска S2 с обязательной ТКМ.

рованный костномозговой рецидив; на втором месте (14,4%) – комбинированный рецидив (костномозговой + нейро); доля остальных локализаций варьировала в пределах 1–6%.

Результаты терапии всех групп риска представлены в таблице 4. Индукционная летальность среди всех пациентов составила 4,8%. При этом она отсутствовала в группе риска S2, а в группах повышенного риска S3/S4 составила 13%. Индукционная летальность в 100% случаев была обусловлена инфекционными осложнениями – грибковым сепсисом: у троих пациентов отмечен высев *Candida (krusei, lusitaniae)*; у одного – *Fusarium solani*; один пациент погиб от септического шока в результате бактериально-грибкового сепсиса. Общая летальность

(в индукции и в результате терапии в ремиссии) не превысила 10% для всех групп риска.

В группу риска S5 вошли 4 пациента: двое – не ответили и двое вышли в ремиссию, один из них находится в продолжительной ремиссии после ТКМ, один пациент погиб после ТКМ от инфекционных осложнений.

Результаты терапии у всех пациентов представлены на рисунке 3. Бессобытийная выживаемость для пациентов всех групп составила 47%. На рисунке 4 представлена БСВ пациентов в зависимости от группы риска: в группе S2 она составила 60%; в группе S3/S4 – 26%.

Результаты терапии пациентов после ТКМ представлены на рисунке 5. В группе риска S3/S4

Таблица 4

Результаты терапии по протоколу ALL-REZ-MB-2014

Группа риска	Всего	S1	S2	S3/S4	S5
Всего	104	2 (2,4%)	60 (57,6%)	38 (36,5%)	4 (3,8%)
Смерть в индукции	5 (4,8%)	0	0	5 (13%)	0
Non-responder	12 (11,5%)	0	3 (5%)	7 (18,4%)	2 (50%)
Полная ремиссия (CR)	87 (83%)	1	57 (55%)	26 (68%)	2 (50%)
Рецидив	21 (20%)	0	9 (15%)	12 (31,5%)	0
Смерть в ремиссии	5 (4,8%)	0	2 (3,3%)	2 (5,2%)	1 (25%)
LFU	2 (1,9%)	1	1 (1,6%)	0	0
CCR	59 (56,6%)	1	45 (75%)	12 (31,5%)	1 (25%)

аллогенную ТКМ получили 50% пациентов, БСВ среди них составила 50%. Остальным 50% больных ТКМ не проводили в связи с отсутствием ремиссии или смертью до ТКМ от инфекционных осложнений – выживаемость в данной группе равна 0%.

На *рисунке 6* представлена БСВ в зависимости от вида проведенной ТКМ. Различий в выживаемости при аллогенной родственной/неродственной и гаплоидентичной ТКМ не обнаружено.

Рисунок 3

Общие результаты терапии

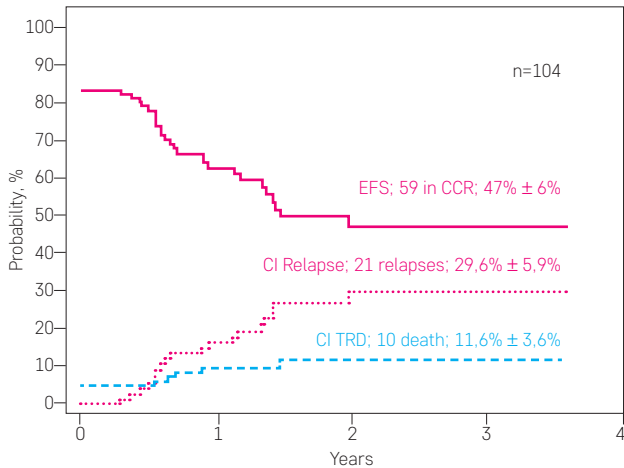
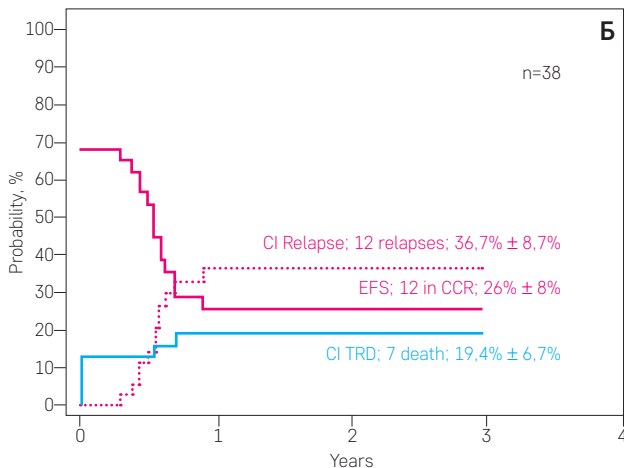
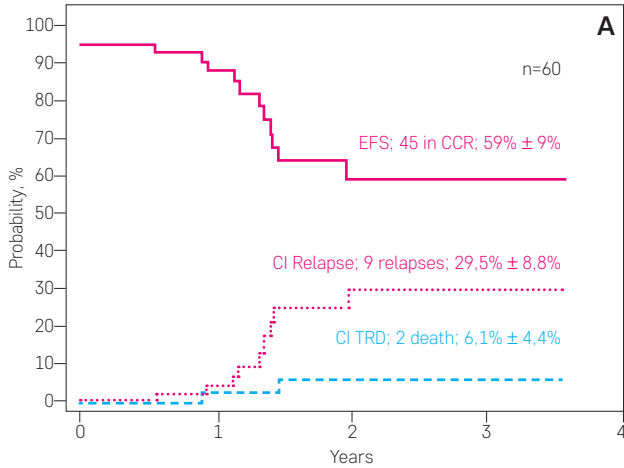


Рисунок 4

Результаты терапии в зависимости от группы риска:

А – для группы риска S2; **Б** – для группы риска S3/S4



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной работе мы представили результаты первого кооперативного мультицентрового исследования терапии пациентов с рецидивом ОЛЛ. В нашем исследовании общая выживаемость во всех группах риска составляет около 50%. Хорошие результаты терапии констатированы в группе риска S2 при условии своевременного проведения ТКМ тем пациентам, которым она была показана. В данной группе БСВ сопоставима с оригинальным протоколом BFM [4–6] и составляет 59%.

Результаты терапии пациентов высокой группы риска остаются далекими от оптимальных даже при условии быстрой организации аллогенной ТКМ. Основной причиной, ухудшающей результаты, остаются рефрактерность к химиотерапии и смертность от инфекционных осложнений. Одна из основных проблем – высокая токсичность терапии у пациентов данной группы риска. Уровень летальности, связанной с терапией (TRD – *treatment related death*), составил 20%.

Большой проблемой остается высокий риск инфекционных осложнений – это послужило причиной длительных перерывов в терапии, высокой индукци-

Рисунок 5

Бессобытийная выживаемость в зависимости от ТКМ

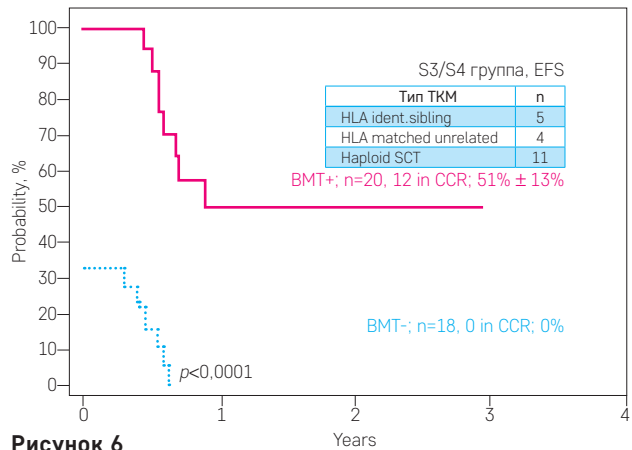
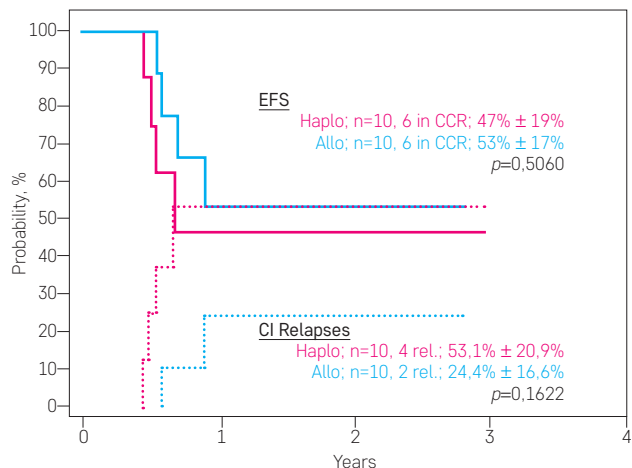


Рисунок 6

Бессобытийная выживаемость в зависимости от вида ТКМ



онной смертности. В нашем исследовании мы попытались улучшить результаты терапии пациентов с ранними рецидивами путем внедрения новых препаратов, стратификации по количественному показателю MRD, быстрой организации ТКМ. В данной группе риска БСВ не превысила 30%, хотя ответ на терапию с выходом в морфологическую ремиссию составил 68%. В дальнейшем у 30% пациентов был выявлен второй рецидив. У части пациентов (9%) следующий рецидив случился в очень короткий промежуток времени (1–2 мес.), это не позволило провести им ТКМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что лечение пациентов с рецидивами ОЛЛ следует проводить в клиниках, имеющих большой опыт сопроводительной терапии и возможность четкой и своевременной организации и проведения ТКМ. Тип трансплантации костного мозга определяется возможностями каждого конкретного центра. Тактика гаплоидентичной ТКМ, принятая в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, позволяла ускорить организацию и проведение ТКМ, что особенно актуально в условиях кратковременной ремиссии у пациен-

тов высокой группы риска. Разницы в выживаемости при данном виде ТКМ (при использовании тотального облучения тела в кондиционировании) по сравнению с другими ее видами мы не обнаружили.

Проведенное пилотное исследование позволило организовать мультицентровую группу, участие в которой дает возможность различным клиникам проводить референсную диагностику, мониторинг MRD и делает более доступной ТГСК для тех пациентов, которым она необходима. Химиорезистентные рецидивы ОЛЛ по-прежнему нуждаются в широких исследованиях по применению новых таргетных препаратов и иммунотерапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Ю.Ю. Дьяконова <http://orcid.org/0000-0002-8725-7532>

О.В. Алейникова <http://orcid.org/0000-0003-0143-1921>

Н.В. Мякова <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

- Bhatla T., Jones C.L., Meyer J.A., Vitanza N.A., Raetz E.A., Carroll W.L. The biology of relapsed acute lymphoblastic leukemia: opportunities for therapeutic interventions. *J Ped Hematol/Oncol* 2014; 36 (6): 413–8.
- Eckert C., von Stackelberg A., Seeger K., Groeneveld T.W., Peters C., Klingebiel T., et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia – Long-term results of trial ALL-REZ P95/96. *Eur J Cancer* 2013; 49 (6): 1346–55.
- Einsiedel H.G., von Stackelberg A., Hartmann R., Fengler R., Schrappe M., Janka-Schaub G., et al. Long-term outcome in children with relapse ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7942–50.
- Bailey L.C., Lange B.J., Rheingold S.R., Bunin N.J. Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2008; 9: 873–83.
- Henze G., von Stackelberg A., Eckert C. ALL-REZ BFM – The consecutive Trials for children with relapse Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Padiatr* 2013; 225 (1): S73–S78.
- Tallen G., Ratei R., Mann G., Kaspers G., Niggli F., Karachunsky A., et al. Long-term outcome in children with relapse acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 2010; 28 (14): 2339–47.
- Szczepanek J., Pogorzala M., Konatkowska B., et al. Differential ex vivo activity of bortezomib in newly diagnosed paediatric acute lymphoblastic and myeloblastic leukemia. *J Anticancer Res* 2010; Jun; 30 (6): 2119–24.
- Bertaina A., Vinti L., Strocchio L., et al. The combination of bortezomib with chemotherapy to treat relapse/refractory acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Br J Haematol* 2017; Feb; 176 (4): 629–36.
- Hijiya N., Gaynon P., Barry E., Silverman L., Thomson B., Chu R., et al. A multicenter phase I study of clofarabine, etoposide and cyclophosphamide in combination in pediatric patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Leukemia* 2009; 23 (12): 2259–64.
- Hijiya N., Thomson B., Isakoff M.S., Silverman L.B., Steinherz P.G., Borowitz M.J., et al. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011; 118 (23): 6043–9.
- Cohen M.H., Johnson J.R., Justice R., Pazdur R. FDA drug approval summary: nelarabine (Arranon) for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Oncolog* 2008; 13 (6): 709–14.
- Kurtzberg J., Ernst T.J., Keating M.J., Gandhi V., Hodge J.P., Kisor D.F., et al. Phase I study of 506U78 administered on a consecutive 5-day schedule in children and adults with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23 (15): 3396–403.