

## Лечение рефрактерных форм острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков: реиндукция ремиссии с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

*Е.В. Семенова, Н.В. Станчева, С.Н. Бондаренко, В.Н. Вавилов, Д.А. Багге, О.В. Паина, С.В. Разумова, А.С. Боровкова, Т.А. Быкова, А.А. Рац, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев*

### Management of refractory acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: remission re-induction followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

*E.V. Semenova, N.V. Stancheva, S.N. Bondarenko, V.N. Vavilov, D.A. Bagge, O.V. Paina, S.V. Razumova, A.S. Borovkova, T.A. Bykova, A.A. Ratz, L.S. Zubarovskaya, and B.V. Afanasyev*

#### ABSTRACT

**Objective:** To assess efficacy of chemotherapy regimens based on nucleoside analogues (fludarabine or nelarabine) followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children and adolescents.

**Patients and methods:** The patients ( $n = 33$ ) at the age of 1 to 21 years (median 11,5 years) with relapsed or refractory ALL received fludarabine- (FLAG  $\pm$  Ida) ( $n = 23$ ) or nelarabine- ( $n = 10$ ) based chemotherapy for induction of remission. Later on, 24 patients underwent allo-HSCT.

**Results.** Out of 23 patients who had received FLAG or FLAG-Ida, complete remission (CR) was achieved in 11 (48%). Out of 10 patients who had received nelarabine-based regimen, CR occurred in 7 (70%). Mean duration of CR was 4.9 months (1 to 18 months).

Overall 3-year survival after alloHSCT performed during remission or relapse was 58% and 8%, respectively, having been 0% with no alloHSCT.

**Conclusion:** Fludarabine- or nelarabine-based regimens can be used as a preparatory step to achieve remission prior to alloHSCT in children and adolescents with ALL carrying a poor prognosis.

**Keywords:** fludarabine, nelarabine, alloHSCT, acute lymphoblastic leukemia, refractory disease, children, adolescents.

R.M. Gorbacheva Institute of Pediatric Hematology and Transplantation, St Petersburg Pavlov State Medical University

Контакты: [alena-semenova@yandex.ru](mailto:alena-semenova@yandex.ru)

Принято в печать: 12 февраля 2013 г.

#### РЕФЕРАТ

**Цель исследования.** Оценить эффективность программ химиотерапии, содержащих нуклеозидные аналоги (флударабин и неларабин), с последующим применением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) при рефрактерных формах острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей и подростков.

**Материал и методы.** Пациентам ( $n = 33$ ) в возрасте от 1 до 21 года (медиана 11,5 года) с рецидивами и рефрактерными формами ОЛЛ с целью индукции ремиссии проводилась химиотерапия по схемам, содержащим флударабин (FLAG  $\pm$  Ida) ( $n = 23$ ) или неларабин ( $n = 10$ ). В последующем 24 пациентам выполнена аллоТГСК.

**Результаты.** Из 23 пациентов, получивших FLAG и FLAG-Ida полная ремиссия (ПР) достигнута у 11 (48%). Из 10 пациентов, которым провели лечение по схемам с неларабином, ПР получена у 7 (70%). Длительность ПР составила в среднем 4,9 мес. (диапазон 1–18 мес.). Общая 3-летняя выживаемость пациентов после аллоТГСК, выполненной в ремиссии, составила 58%, в рецидиве — 8%, без аллоТГСК — 0%.

**Заключение.** Схемы химиотерапии, содержащие флударабин или неларабин, могут применяться как этап подготовки с целью достижения ремиссии перед аллоТГСК у детей и подростков с прогностически неблагоприятными формами ОЛЛ.

#### Ключевые слова:

флударабин, неларабин, аллоТГСК, острый лимфобластный лейкоз, резистентные формы, дети, подростки.

#### ВВЕДЕНИЕ

Современная химиотерапия позволяет получить полные клинико-гематологические ремиссии (ПР) у 95–99% детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ); 5-летняя бессобытийная выживаемость составляет 80–92% [1–4]. Однако у части пациентов (до 20%) развиваются рецидивы, что служит

неблагоприятным прогностическим фактором. При рецидивах ОЛЛ повторные ПР достигаются только у 40–50% больных (2-летняя общая выживаемость [ОВ] составляет 20%) [5]. При лечении второго и третьего рецидивов ПР может быть получена менее чем у 15% пациентов. Кроме того, до 1–2% составляют пациенты с первично-ре-

зистентными формами ОЛЛ [6]. Применение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) сделало возможным излечение детей и подростков с неблагоприятными формами ОЛЛ. Эффективность аллоТГСК основывается не только на возможности использования высоких доз цитостатических препаратов, но и на иммуноопосредованном воздействии иммунокомпетентных клеток аллогенного трансплантата — реакции «трансплантат против лейкоза». Высокая эффективность аллоТГСК показана при ее проведении в стадии ремиссии [7, 8]. В связи с этим возникает необходимость выбора оптимальной схемы химиотерапии для реиндукции ремиссии у пациентов с рефрактерным течением ОЛЛ в качестве этапа подготовки к проведению аллоТГСК.

В последние годы в качестве резервной схемы химиотерапии, индуцирующей ремиссии у больных с крайне неблагоприятным течением острых лейкозов, успешно применяются флударабин-содержащие схемы FLAG и FLAG-Ida [9]. Флударабин фосфат — цитостатический препарат из группы нуклеозидных аналогов, устойчивых к инактивированию аденозиндезаминазой. Механизм действия препарата представлен следующими этапами [10, 11]. Флударабин превращается в активный метаболит внутри клетки путем фосфорилирования до флударабинтрифосфата (2F-Ara-ATP). Этот метаболит (2F-Ara-ATP) подавляет синтез ДНК в клетке путем инактивации рибонуклеотидредуктазы, ДНК-праймазы, ДНК-полимеразы и ДНК-лигазы. Вследствие этого снижается внутриклеточная концентрация физиологических нуклеотидов, участвующих в репликации и репарации. Кроме того, 2F-Ara-ATP активно конкурирует с физиологическими нуклеотидами, находящимися в клетке, за включение в ДНК, что является основой потенцирования собственного действия (self-potential). Феномен встраивания в РНК с нарушением синтеза последних лежит в основе механизма воздействия на покоящиеся клетки. Встраивание 2F-Ara-ATP в мРНК ведет к преждевременному окончанию синтеза РНК-транскриптов, количество которых становится недостаточным для синтеза белков, адекватного потребностям клетки. Вызванное флударабином прекращение синтеза РНК, реализующееся в неделящихся клетках, играет основную роль в его цитотоксическом действии. Нарушение синтеза РНК в результате встраивания в нее флударабина является характерным свойством этого препарата и нетипично для других пуриновых аналогов. Таким образом, флударабин с одинаковой активностью действует на покоящиеся и делящиеся клетки. Кроме того, одним из звеньев механизма действия флударабина является индукция апоптоза. Флударабин фосфат обладает так называемой клеточной специфичностью, т. е. действует в большей степени против опухолевых клеток. Такая избирательность препарата есть следствие селективного транспорта и усиленного фосфорилирования до цитотоксического метаболита именно в опухолевых клетках. Флударабин позволяет избежать или минимизировать костномозговую аплазию и, как следствие, панцитопению, что в результате снижает риск многих тяжелых осложнений.

Обоснованием для включения флударабина в схемы химиотерапии острых лейкозов служит многолетний опыт наблюдения и лечения. Схемы состоят из флударабина, цитарабина (Цитозин-арабинозид, Ara-C) и гранулоцитарного колоннестимулирующего фактора (Г-КСФ) с до-

бавлением идарубицина или без него (FLAG и FLAG-Ida). Рациональность использования такой комбинации цитостатических препаратов основана на синергизме флударабина фосфата и цитарабина [12]. Цитотоксичность цитарабина зависит от внутриклеточного его превращения в активный метаболит 5'-трифосфат (Ara-CTP). Этот многоступенчатый процесс фосфорилирования происходит под воздействием дезоксицитидинкиназы. Снижение активности фермента ведет к уменьшению фосфорилирования цитарабина и потере цитостатической активности, что служит одним из важных механизмов формирования резистентности лейкозных клеток к цитарабину. Кроме того, естественная активность дезоксицитидинкиназы, которая в норме участвует в метаболизме физиологических нуклеотидов, лимитирована, что ограничивает возможности эскалации доз цитарабина.

Ингибирующее действие флударабина на рибонуклеотидредуктазу приводит к снижению внутриклеточной концентрации физиологических нуклеотидов, что способствует переориентации активности дезоксицитидинкиназы и усилению фосфорилирования не только флударабина (self-potential), но и цитарабина с повышением их внутриклеточной активности. Исследования *in vitro* показали, что помимо этого опосредованного пути флударабин способен напрямую повышать уровень фосфорилирования цитарабина. При инкубировании лейкозных клеток с флударабином и цитарабином образование Ara-CTP было в 3 раза выше, чем при инкубировании только с цитарабином. Определено, что для оптимального усиления действия цитарабина введение флударабина должно осуществляться на 4 ч раньше. С целью увеличить количество клеток, находящихся в фазе митоза клеточного цикла, и повысить их доступность для действия цитарабина используется праймирование с помощью Г-КСФ.

Основываясь на перечисленных выше фактах, многие исследователи применяли флударабин-содержащие схемы для лечения рецидивов острых лейкозов, в т. ч. у детей. В различных исследованиях частота достижения ПР находится в пределах 65–80 % с 2-летней ОВ 24–45 % [13, 14].

Флударабин не обладает перекрестной резистентностью, следовательно, он может быть препаратом выбора при лечении рефрактерных форм заболеваний.

Позднее для лечения Т-клеточных острых лимфобластных лейкозов (Т-ОЛЛ)/лимфом (Т-ЛБЛ) стали использовать другой цитостатический препарат из группы нуклеозидных аналогов — неларабин, который деметируется аденозиндезаминазой и превращается в 9-β-D-арабинофуринозилгуанин (ара-Г). Ара-Г фосфорилируется в клетках дезоксицитидин- и дезоксигуанозинкиназами до арабинофуринозилгуанинтрифосфата (ара-ГТФ). Ара-ГТФ накапливается в клетках и угнетает синтез ДНК. Накопление ара-ГТФ происходит преимущественно в Т-клетках и является более токсичным для Т-лимфобластов, что послужило основанием для применения неларабина в качестве препарата для лечения Т-ОЛЛ/Т-ЛБЛ. Исследования COG (Childrens Oncology Group) показали эффективность неларабина при рецидивах и рефрактерных Т-ОЛЛ/Т-ЛБЛ у детей. ПР были получены у 23–48 % пациентов [15, 16].

Длительность повторной ремиссии в группе пациентов с ОЛЛ высокого риска, как правило, не бывает

продолжительной. Адекватная консолидация в этом случае позволяет пролонгировать ремиссию на время подготовки к выполнению аллоТГСК, поиска аллогенного донора (родственного, неродственного). При рефрактерном течении ОЛЛ применение резервных схем химиотерапии должно быть направлено на уменьшение объема опухолевой массы до максимально возможного уровня комбинациями препаратов, обладающих минимальной органной токсичностью.

**Целью исследования** было оценить эффективность программ химиотерапии, содержащих флударабин и неларабин, для достижения и поддержания ремиссии у детей и подростков с рефрактерной формой ОЛЛ в качестве этапа подготовки для последующего выполнения аллоТГСК.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С марта 2008 г. по октябрь 2012 г. в клинике ИДГиТ им. Р.М. Горбачевой под наблюдением находилось 33 пациента с ОЛЛ: первично-резистентное течение ( $n = 6$ ), первый ранний костно-мозговой резистентный рецидив ( $n = 8$ ), первый ранний комбинированный (КМ + ЦНС или КМ + лимфоузлы) резистентный рецидив ( $n = 3$ ), второй костно-мозговой рецидив ( $n = 8$ ), второй комбинированный (КМ + ЦНС) рецидив ( $n = 4$ ), III костно-мозговой рецидив ( $n = 1$ ), посттрансплантационный комбинированный (КМ + лимфоузлы ± ЦНС) рецидив ( $n = 3$ ) (табл. 1). Возраст пациентов колебался от 1 до 21 года (медиана 11,5 года). Мальчиков было 23, девочек — 10.

В-клеточный вариант ОЛЛ диагностирован у 18 пациентов: В1 ( $n = 3$ ), В2 ( $n = 2$ ), В2/В3 ( $n = 4$ ), В3 ( $n = 6$ ), без уточнения ( $n = 3$ ). Цитогенетическое исследование проводилось у 10 больных с В-ОЛЛ: нормальный кариотип определялся у 3 пациентов,  $t(4;11)$  — у 3,  $t(9;22)$  — у 2 и комплексные поломки — у 2 детей. Факторы неблагоприятного прогноза, которые были выявлены у пациентов с В-ОЛЛ на момент постановки диагноза: возраст ( $> 10$  лет,  $n = 6$ ;  $< 1$  года,  $n = 2$ ), спленомегалия более 4 см из-под края реберной дуги ( $n = 5$ ), гиперлейкоцитоз  $40-1180 \times 10^9/л$  ( $n = 2$ ), транслокации  $t(9;22)$  и  $t(4;11)$  ( $n = 5$ ), инициальный нейролейкоз ( $n = 1$ ), отказ родителей от химиотерапии ( $n = 1$ ).

Т-клеточный фенотип ОЛЛ диагностирован у 15 детей и подростков: Т1 ( $n = 4$ ), Т2 ( $n = 6$ ), Т3 ( $n = 3$ ), Т4 ( $n = 2$ ). При цитогенетическом исследовании, проведенном у 11 больных перед курсом флударабин- или неларабин-содержащих схем лечения, были выявлены следующие хромосомные перестройки:  $t(3;4)$ ,  $t(2;9)$ ,  $t(4;12)$ ,  $t(11;14)$ ,  $t(6;14)$ ,  $del6$ ,  $del17$ . Нормальный кариотип отмечался у

4 больных. У одного ребенка был выявлен химерный ген *SIL/TAL*. Факторами неблагоприятного прогноза ко времени постановки диагноза Т-ОЛЛ были гиперлейкоцитоз  $40-411 \times 10^9/л$  ( $n = 10$ ), возраст старше 10 лет ( $n = 8$ ), экстремедуллярные поражения (ЦНС, селезенка и лимфоузлы) ( $n = 8$ ). Следует отметить, что у 9 пациентов не было получено ремиссии после индукционной терапии.

У большинства пациентов в качестве противорецидивной терапии до схем с нуклеозидными аналогами применялись блоки химиотерапии из протокола BFM-ALL-Rez. Количество курсов предшествующей терапии в среднем составило 3 (диапазон 0–8). Ремиссия на фоне противорецидивной химиотерапии не достигнута ни у одного из включенных в исследование пациентов.

В настоящей работе в качестве реиндукции ремиссии у 23 пациентов с В- или Т-ОЛЛ использовали схемы FLAG или FLAG-Ida (табл. 2). Повторные флударабин-содержащие курсы были проведены у 3 пациентов (у 2 — в качестве консолидации ремиссии, у 1 — для реиндукции ремиссии). У 7 пациентов с Т-ОЛЛ неларабин применялся в комбинации с другими цитостатическими препаратами: блоки HR5 (высокий риск) и HR6 протокола «Москва-Берлин–2008» для резистентных форм Т-клеточных ОЛЛ. В качестве монотерапии неларабин использовался у 3 больных (см. табл. 2). Повторные курсы с неларабином получило 5 пациентов.

Токсичность оценивалась согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений, версия 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE; Version 3.0) [17].

В период химиотерапии у всех пациентов проводился поиск неродственного донора. АллоТГСК выполнена в срок 2–8 мес. от начала противорецидивной терапии у 24 больных. Ко времени аллоТГСК ремиссия сохранялась у 11 пациентов, рецидив развился у 13. Схема FLAG ± Ida применялась у 18 пациентов (В-ОЛЛ — 15 детей и подростков, Т-ОЛЛ — 3), неларабин-содержащие схемы — у 6 детей с Т-ОЛЛ. Родственная совместимая аллоТГСК проведена у 3 больных, неродственная совместимая — у 8, гаплоидентичная — у 13. Миелоаблативные режимы кондиционирования применялись у 14 пациентов, режимы со сниженной интенсивностью доз — у 10.

**Статистический анализ** полученных данных выполнен с помощью программ SPSS 17 и Statistica 7,0. Выживаемость и кумулятивная вероятность рассчитаны по методу Каплана—Мейера. Пациенты, сохранявшие ремиссию на момент анализа данных, цензурированы 01.10.2012 г. ОВ и безрецидивная выживаемость рассчитывались у пациентов, ответивших на индукционную

**Таблица 1.** Иммунологический вариант и стадия ОЛЛ ко времени применения флударабин- или неларабин-содержащих схем терапии

Иммунологический вариант ОЛЛ	Схема ХТ	Стадия ОЛЛ							Всего
		Первично-резистентное течение	Первый ранний резистентный костно-мозговой рецидив	Первый ранний комбинированный рецидив	Второй костно-мозговой рецидив	Второй комбинированный рецидив	Третий рецидив	Посттрансплантационный рецидив	
Т-ОЛЛ, $n = 15$	FLAG ± Ida	1	2 (1)	0	0	1	0	1	5
	Неларабин	3 (3)	1	2 (1)	0	2	0	2 (1)	10
В-ОЛЛ, $n = 18$	FLAG ± Ida	2	5 (1)	1	8 (1)	1	1	0	18
Итого		6	8	3	8	4	1	3	33

ПРИМЕЧАНИЕ. В скобках указано число пациентов, которым проведены повторные курсы флударабин- или неларабин-содержащих схем лечения.

**Таблица 2.** Режимы терапии рефрактерных форм острых лимфобластных лейкозов

Схемы химиотерапии с флударабином	
<b>FLAG</b>	Флударабин (FL) 30 мг/м <sup>2</sup> /сут в/в инфузия в течение 30 мин в 1–5-й день Цитарабин (A) 2 г/м <sup>2</sup> /сут 4-часовая инфузия через 4 ч после введения FL в 1–5-й день Г-КСФ (G) 3–15 мкг/кг/сут п/к ежедневно за 1 день до начала ХТ
<b>FLAG-Ida</b>	Флударабин (FL) 30 мг/м <sup>2</sup> /сут в/в инфузия в течение 30 мин в 1–4-й день Цитарабин (A) 2 г/м <sup>2</sup> /сут 4-часовая инфузия через 4 ч после введения FL в 1–4-й день Г-КСФ (G) 5–10 мкг/кг/сут п/к ежедневно за 1 день до начала ХТ Идарубицин (Ida) 12 мг/м <sup>2</sup> /сут в/в инфузия в 1–3-й день
Схемы химиотерапии с неларабином	
<b>Блок HR5 протокола «Москва-Берлин-2008»</b>	Неларабин 650 мг/м <sup>2</sup> /сут в/в инфузия в течение 1 ч в 1–5-й день Циклофосфамид по 200 мг/м <sup>2</sup> в/в инфузия 2 раза в сутки в 1–3-й день Дексаметазон 20 мг/м <sup>2</sup> /сут внутрь или в/в в 1–5-й день ПЭГ-аспарагиназа (Онкаспар) 1000 ед./м <sup>2</sup> в/в инфузия в течение 1–2 ч однократно
<b>Блок HR6 протокола «Москва-Берлин-2008»</b>	Неларабин 650 мг/м <sup>2</sup> /сут в/в инфузия в течение 1 ч в 1–5-й день Цитарабин по 300 мг/м <sup>2</sup> в/в инфузия 2 раза в сутки в 1–3-й день Этопозид 150 мг/м <sup>2</sup> в/в инфузия в 1–3-й день Дексаметазон 20 мг/м <sup>2</sup> /сут внутрь или в/в в 1–5-й день ПЭГ-аспарагиназа (Онкаспар) 1000 ед./м <sup>2</sup> в/в инфузия в течение 1–2 ч однократно
<b>Неларабин в монорежиме</b>	Неларабин 650 мг/м <sup>2</sup> /сут в/в инфузия в течение 1 ч в 1–5-й день или 1500 мг/м <sup>2</sup> /сут в/в инфузия в течение 2 ч в 1, 3 и 5-й дни

терапию, содержащую флударабин или неларабин. Сравнение выживаемости пациентов выполнялось с помощью лог-рангового критерия, сравнительный анализ разности долей — точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 23 пациентов с Т- или В-ОЛЛ, получивших FLAG или FLAG-Ida в качестве терапии рецидива ПР достигнута у 11 (48 %). Из 10 больных с Т-ОЛЛ, у которых была проведена химиотерапия с неларабином, ремиссия получена у 7 (70 %) детей (табл. 3).

Длительность ПР от момента ее достижения до рецидива, смерти по другой причине или аллоТГСК в среднем составила 4,2 мес. (диапазон 1–18 мес.) у пациентов после флударабин-содержащих программ и 6 мес. (диапазон 2–12 мес.) у больных после химиотерапии с неларабином.

Анализ осложнений, обусловленных химиотерапией, показал, что гематологическая токсичность после флударабин-содержащих схем химиотерапии в виде лейкопении IV степени, агранулоцитоза и тромбоцитопении IV степени наблюдалась у 23 (100 %) пациентов, анемия III степени — у 7 (30,4 %), а IV степени — у 16 (69,6 %). Цитостатическая гипоплазия кроветворения (лейкопения IV степени, тромбоцитопения IV степени, анемия IV степени) выявлена у 4 (40 %) пациентов после неларабин-содержащих блоков.

Восстановление кроветворения у пациентов после FLAG и FLAG-Ida наблюдалось в среднем на 19-й день

(диапазон 12–38 дней), у больных после неларабин-содержащих схем — на 11-й день (диапазон 4–24 дня). Скорость восстановления гемопоэза коррелировала с количеством осложнений. Восстановления гемопоэза не отмечено у 3 (13 %) пациентов после проведения программ FLAG и FLAG-Ida и у 3 (30 %) пациентов после схемы с неларабином, что было связано с быстрым прогрессированием ОЛЛ.

Заместительная гемотрансфузионная терапия проводилась всем больным после FLAG ± Ida и 5 (50 %) пациентам после схем с неларабином. В среднем 1 пациенту после неларабин-содержащих схем выполнялось 1–2 трансфузии эритроцитов, а после FLAG ± Ida — 3–5. Трансфузии тромбоконцентратов после схем с неларабином проводились в среднем 3–4 раза, после FLAG ± Ida — 5–8 раз.

Среди других токсических осложнений, диагностированных у 5 (22 %) больных после схемы FLAG ± Ida: постцитостатическая энтеропатия II–III степени ( $n = 4$ ), кардиомиопатия III степени ( $n = 1$ ), токсическая энцефалопатия II степени ( $n = 1$ ), флударабин-ассоциированный гемолиз ( $n = 1$ ). У 3 (30 %) пациентов после терапии неларабином отмечалась полинейропатия III степени ( $n = 2$ ), транзиторная кардиомиопатия III степени ( $n = 2$ ), токсическая энтеропатия II степени ( $n = 1$ ).

На фоне нейтропении III–IV степени у 10 (43 %) пациентов после схемы FLAG ± Ida отмечались инфекционные осложнения: пневмония ( $n = 2$ ), сепсис ( $n = 2$ ), инвазивный аспергиллез легких ( $n = 1$ ), фебрильная нейтропения ( $n = 10$ ). У 3 (30 %) больных после неларабин-содержащих схем наблюдались фебрильная нейтропения ( $n = 2$ ), инвазивный аспергиллез легких ( $n = 1$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что представленные в работе схемы химиотерапии у пациентов с рефрактерным течением ОЛЛ позволяют достичь высокую частоту ремиссий при приемлемом спектре токсичности, относительно небольшом количестве серьезных осложнений. Таким образом, применение нуклеозидсодержащих схем создает условия для проведения аллоТГСК без существенного увеличения риска, связанного с лечением.

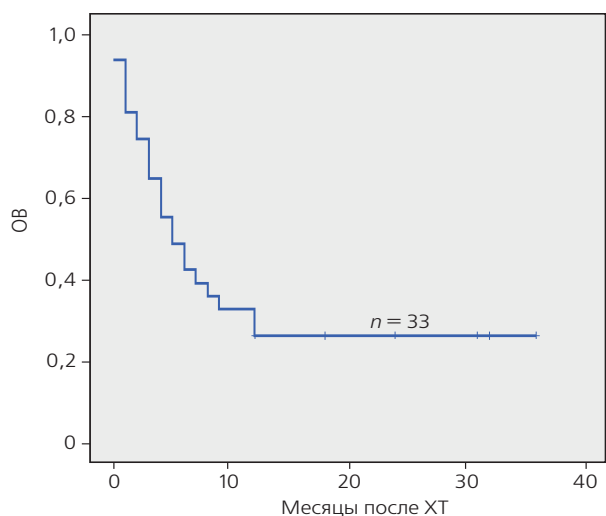
**Таблица 3.** Частота и длительность ремиссий после FLAG ± Ida и неларабин-содержащих схем у детей и подростков с прогностически неблагоприятными формами ОЛЛ

Параметр сравнения	Неларабин-содержащие		p
	FLAG ± Ida, n = 23	схемы, n = 10	
Частота ремиссий после ХТ, n (%)	11 (48)	7 (70)	0,124
Длительность ремиссий (диапазон), мес.	4,2 (1–18)	6 (2–12)	0,5
Момент восстановления кроветворения (диапазон), дни	18,9 (12–38)	11,4 (4–24)	0,08

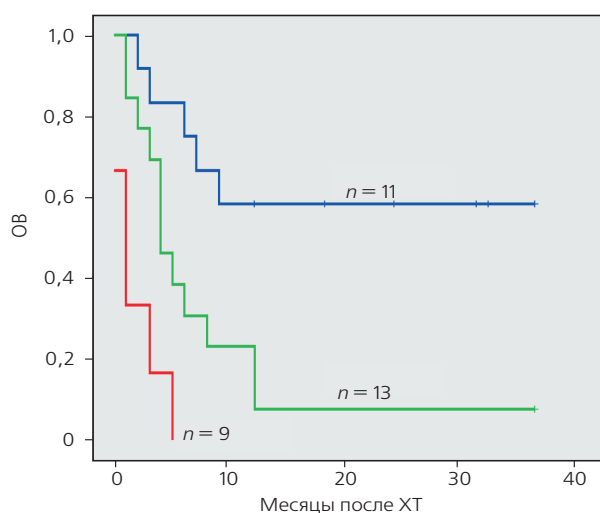


3-летняя ОВ детей и подростков с рефрактерными и рецидивирующими формами ОЛЛ, включенных в настоящее исследование, составила 27 % (рис. 1). При сравнении 3-летней ОВ в зависимости от выполнения аллоТГСК были получены следующие результаты: 3-летняя ОВ пациентов, у которых аллоТГСК проведена в ремиссии, составила 58 %, ОВ больных с рецидивом на момент аллоТГСК — 8 %. В то же время никто из пациентов, которым из-за отсутствия донора аллоТГСК не была проведена, не дожили до 3-летнего срока наблюдения (рис. 2). Статистически значимые различия ( $p = 0,0001$ ) подтверждают необходимость проведения аллоТГСК у детей и подростков с рефрактерными и рецидивирующими формами ОЛЛ. Наилучшие результаты аллоТГСК достигнуты у пациентов, находившихся в состоянии ремиссии ко времени проведения аллогенной трансплантации костного мозга.

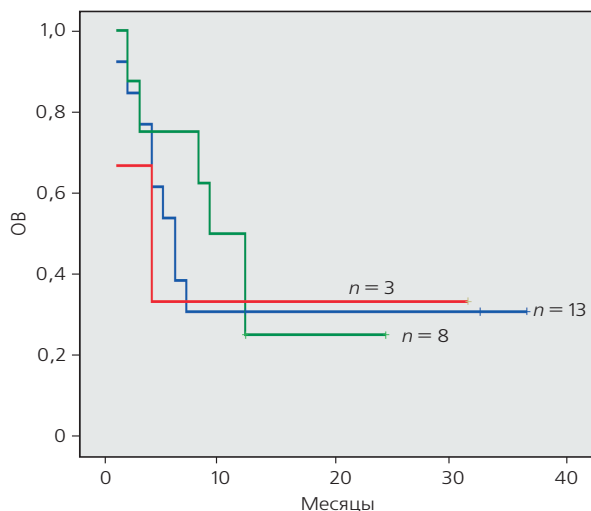
В связи с тем, что у ряда пациентов были сложности с поиском аллогенного неродственного донора, а состояние ремиссии могло быть непродолжительным, 13 пациентам проведена гаплоидентичная ТГСК. При сравнении показатели 3-летней ОВ в зависимости от типа донора (рис. 3) существенно не различались. ОВ пациентов (всех стадий) после гаплоидентичной ТГСК составила 31 %, после родственной — 33 %, после неродственной — 25 %, что свидетельствует в пользу возможности применения гаплоидентичного донора наряду с другими категориями доноров ГСК. Не получено значимых различий при сравнении 3-летней ОВ детей и подростков после аллоТГСК в зависимости от иммунологического варианта ОЛЛ: ОВ пациентов с В-ОЛЛ (ремиссия и рецидив на момент аллоТГСК) составила 28 %, больных с Т-ОЛЛ (ремиссия и рецидив на момент аллоТГСК) — 33 % (рис. 4).



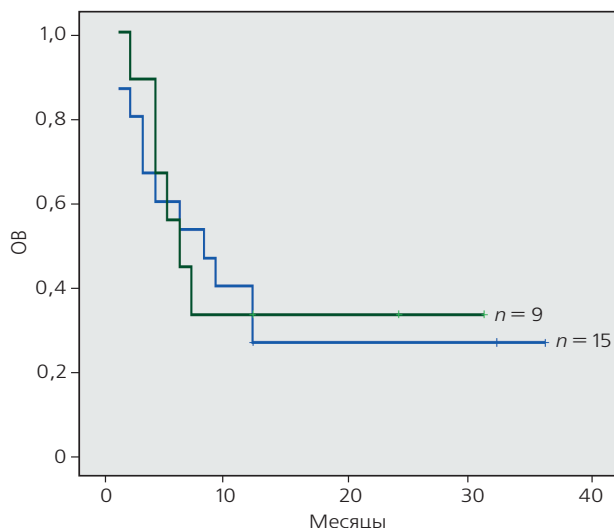
**Рис. 1.** Общая 3-летняя выживаемость детей и подростков с рефрактерными и рецидивирующими формами ОЛЛ после реиндукции ремиссии флударабин- и неларабин-содержащими схемами (27 %,  $n = 33$ , включая ХТ, ХТ + аллоТГСК)



**Рис. 2.** Общая 3-летняя выживаемость детей и подростков с рефрактерными и рецидивирующими формами ОЛЛ в зависимости от проведения аллоТГСК и стадии ко времени трансплантации ( $p = 0,0001$ , лог-ранговый критерий): синяя кривая — аллоТГСК в ремиссии; зеленая — аллоТГСК при рецидиве; красная — аллоТГСК не выполнялась



**Рис. 3.** Общая 3-летняя выживаемость детей и подростков с рефрактерными и рецидивирующими формами ОЛЛ после аллоТГСК в зависимости от типа донора ( $p = 0,907$ , лог-ранговый критерий): синяя кривая — гаплоидентичная ТГСК,  $n = 13$ , 31 %; красная — родственная аллоТГСК,  $n = 3$ , 33 %; зеленая — неродственная аллоТГСК,  $n = 8$ , 25 %



**Рис. 4.** Общая 3-летняя выживаемость детей и подростков после аллоТГСК в зависимости от иммунологического варианта ОЛЛ ( $p = 0,840$ , лог-ранговый критерий): зеленая кривая — Т-ОЛЛ, 33,  $n = 9$  %; синяя — В-ОЛЛ,  $n = 15$ , 28 %

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ОЛЛ у детей, в ряде случаев (до 20 %) развивается рефрактерность. Первично-резистентные формы и резистентные рецидивы ОЛЛ свидетельствуют об отсутствии чувствительности злокачественных клеток к стандартной химиотерапии.

Существует несколько путей преодоления резистентности.

- Применение цитостатических препаратов в сочетании с иммуноадаптивным эффектом аллогенных ГСК (реакция «трансплантат против лейкоза»).
- Для реализации реакции «трансплантат против лейкоза» необходимо внедрение комбинации новых препаратов и резервных схем как этапа подготовки к аллоТГСК для достижения ремиссии, нередко краткосрочной, или уменьшения опухолевой массы.
- При отсутствии совместимого родственного или неродственного донора в качестве альтернативного источника ГСК возможно проведение аллоТГСК от гаплоидентичного донора.

В настоящем исследовании было показано, что схемы на основе флударабина и неларабина эффективны для достижения ремиссии у пациентов с рецидивами ОЛЛ. Применение этих препаратов у большинства пациентов не приводит к развитию выраженной органной токсичности, что позволяет использовать данный вид химиотерапии незадолго до выполнения аллоТГСК. Назначение резервных схем не вызывает длительной ПР у данной категории больных, тем не менее кратковременное достижение ПР позволяет выполнить аллоТГСК в благоприятной (ремиссия) стадии заболевания. В связи с тем, что не для всех пациентов удается подобрать совместимого родственного/неродственного донора ГСК, а время, необходимое для поиска неродственного донора, может превысить ожидаемую длительность ремиссии, проведение гаплоидентичной ТГСК представляется оптимальной альтернативой для данной группы пациентов.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Schrappe M., Reiter A., Ludwig W.D. et al. Improved outcome in childhood acute Lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000; 95(11): 3310–22.
2. Silverman L.B., Gelber R.D., Dalton V.K. et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001; 97(5): 1211–8.
3. Pui C.-H., Schrappe M., Ribeiro R.C., Niemeyer C.M. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology* 2004; 84: 124–32.
4. Pui C.H., Evans W.E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(2): 166–78.
5. Chessells J.M., Veys P., Kempski H. et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2003; 123: 396–405.
6. Nguyen K., Devidas M., Cheng S.C. et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008; 22: 2142–50.
7. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови. *Детская онкология: Руководство.* СПб., 2002: 90–108.
8. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: Руководство для врачей. М., 2003.
9. McCarthy A.J., Pitcher L.A., Hann I.M., Oakhill A. FLAG (fludarabine, high-dose cytarabine, and G-CSF) for refractory and high-risk relapsed acute leukemia in children. *Med. Pediatr. Oncol.* 1999; 32(6): 411–5.
10. Yang S.W. et al. Dual mode of inhibition of purified DNA ligase from human cells by 9-β-D-arabinosyl-2-fluoroadenine triphosphate. *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 2345–9.
11. Ross S.P. et al. Fludarabine: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in malignancy. *Drug* 1993; 45: 737–59.
12. Gandhi V. et al. Combination of fludarabine and arabinosyl-cytosine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia: clinical efficacy and modulation of arabinosyl-cytosine pharmacology. *Cancer Chem. Pharmacol.* 1994; 34: 30–6.
13. Tavil B., Aytac S., Balci Y.I. et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of children with poor-prognosis acute leukemia: the Hacettepe experience. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2010; 27(7): 517–28.
14. Quarello P., Berger M., Rivetti E. et al. FLAG-liposomal doxorubicin (Myocet) regimen for refractory or relapsed acute leukemia pediatric patients. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2012; 34(3): 208–16.
15. Berg S.L., Blaney S.M., Devidas M. et al. Phase II study of Nelarabine in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(15): 3376–82.
16. Commander L.A., Seif A.E., Insogna I.G., Susan R. Rheingold. Salvage therapy with nalarabine, etoposide and cyclophosphamide in relapsed/refractory paediatric T-cell lymphoblastic leukaemia and lymphoma. *Br. J. Haem.* 2010; 150: 345–51.
17. Trotti A., Colevas A.D. et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Sem. Radiat. Oncol.* 2007; 13: 176–81.