

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Бортезомиб в программной терапии рецидивов и рефрактерных форм острого лимфобластного лейкоза у детей

Н.А. Батманова, М.А. Шервашидзе, А.В. Попа, Л.Ю. Гривцова, И.Н. Серебрякова, Г.Л. Менткевич

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

Bortezomib Combination Therapy of Relapsed and Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Children

NA Batmanova, MA Shervashidze, AV Popa, LYU Gritsova, IN Serebryakova, GL Mentkevich

NN Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

РЕФЕРАТ

Актуальность и цели. Несмотря на существенные успехи в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, рецидивы и рефрактерность к стандартной химиотерапии — основная причина неудач в лечении данной категории больных. Включение бортезомиба в программную терапию рецидивов ОЛЛ с целью изменить чувствительность бластных клеток, возможно, станет одним из путей излечения пациентов. Цель — оценить эффективность и токсичность противорецидивных протоколов ALL REZ BFM 95/96 без включения бортезомиба и COG AALL07P1 с включением бортезомиба при рецидивах и рефрактерных ОЛЛ у детей.

Материалы и методы. В исследование включено 54 ребенка с подтвержденным рецидивом ОЛЛ различных локализаций. С 1995 по 2011 г. лечение по протоколу ALL REZ BFM 95/96 без бортезомиба проведено 26 больным. С 2011 по 2016 г. лечение по программе COG AALL07P1 с бортезомибом получило 28 детей.

Результаты. Непосредственная эффективность лечения была существенно выше у больных, получивших лечение по программе с бортезомибом, — 85,7 vs 57,6 % после индукционной химиотерапии по протоколу ALL REZ BFM 95/96. При оценке отдаленных результатов лечения (безрецидивная, бессобытийная, общая выживаемость) между группами больных значимых различий не выявлено. Бессобытийная выживаемость больных с изолированными костномозговыми рецидивами на срок 2 года составила $20,3 \pm 17,5$ %. Переносимость программы была приемлемой, осложнения развивались в период миелосупрессии и не были связаны с введением бортезомиба.

Заключение. Интенсификация индукционной химиотерапии по программе COG AALL07P1 с включением бортезомиба позволяет увеличить количество полных ремиссий, включая МОБ-отрицательные.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, рефрактерность, рецидивы, бортезомиб.

ABSTRACT

Background & Aims. Despite significant success in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children, relapses and drug resistance to the standard therapy remain the main cause of treatment failure. The addition of bortezomib to the combination therapy of relapsed ALL to change the sensitivity of blast cells may be a perspective approach to cure patients. The aim was to evaluate the efficacy and toxicity of the anti-relapse ALL treatment protocols REZ BFM 95/96 without bortezomib and COG AALL07P1 with bortezomib in relapsed and refractory ALL in children.

Materials & Methods. The study included 54 children with a confirmed ALL of various localizations. From 1995 to 2011, ALL REZ BFM 95/96 treatment without bortezomib was administered to 26 patients. From 2011 to 2016, 28 children received COG AALL07P1 combination treatment with bortezomib.

Results. The immediate treatment efficacy significantly higher in patients treated with bortezomib (85.7 % vs 57.6 %) after induction chemotherapy with the ALL REZ BFM 95/96. The analysis of the long-term outcomes (disease-free, event-free, overall survival) showed no significant differences between the groups. The event-free survival of patients with isolated bone marrow relapses for a period of 2 years was 20.3 ± 17.5 %. The tolerability of the program was acceptable, complications developing during myelosuppression were not associated with the administration of bortezomib.

Conclusion. The intensification of induction chemotherapy according to COG AALL07P1 protocol with the addition of bortezomib allowed to increase the number of complete remissions including MRD negative ones.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, refractoriness, relapses, bortezomib.

Получено: 24 февраля 2017 г.

Принято в печать: 2 мая 2017 г.

Для переписки: Наталья Андреевна Батманова, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(925)321-26-42; e-mail: batmanova_nataly@mail.ru

Для цитирования: Батманова Н.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В. и др. Бортезомиб в программной терапии рецидивов и рефрактерных форм острого лимфобластного лейкоза у детей. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):381–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-381-389

Received: February 24, 2017

Accepted: May 2, 2017

For correspondence: Natal'ya Andreevna Batmanova, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(925)321-26-42; e-mail: batmanova_nataly@mail.ru

For citation: Batmanova NA, Shervashidze MA, Popa AV, et al. Bortezomib Combination Therapy of Relapsed and Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Clinical oncohematology. 2017;10(3):381–9 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-381-389

ВВЕДЕНИЕ

Острые лейкозы — наиболее распространенный вид опухолей в детском и подростковом возрасте. Они составляют 38–40 % всех злокачественных новообразований у детей [1, 2]. На модели острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей в течение последних 50 лет продемонстрирована уникальная и принципиальная возможность превращения ОЛЛ из абсолютно фатального во вполне курабельное заболевание с частотой клинико-гематологических полных ремиссий (ПР) у детей 95–99 % и 5-летней бессобытийной выживаемостью (БСВ) 85 % [3, 4]. Однако, несмотря на значительные успехи в лечении ОЛЛ, рецидивы развиваются у 10–12 % больных, а 1–2 % составляют дети с первичной рефрактерностью опухоли, у которых не удается получить ремиссии при использовании стандартных схем химиотерапии [5, 6]. Неудовлетворительные результаты терапии этой категории больных связаны с особенностями биологии опухолевых клеток и развивающейся резистентностью к противоопухолевым препаратам [7–9]. Преодоление резистентности, подтвержденной отсутствием минимальной остаточной болезни (МОБ), — основная задача при лечении детей с рецидивами ОЛЛ. В связи с этим использование препаратов, позволяющих изменить чувствительность бластных клеток к противоопухолевым средствам, — один из возможных путей излечения детей с рецидивами ОЛЛ [10, 11].

В связи с тем, что при рецидивах ОЛЛ бластные клетки могут оказаться резистентными ко всем препаратам сразу, к стандартным схемам терапии необходимо подключать средства, изменяющие (повышающие) чувствительность опухолевых клеток. Предпочтительны препараты, действующие только на опухолевые клетки и обладающие низкой токсичностью, например из группы ингибиторов протеасом. Ингибиторы протеасом реализуют свою противоопухолевую активность через различные клеточные механизмы, включающие индукцию апоптоза. Они влияют на цикл деления клетки, угнетают ангиогенез и подавляют транскрипцию ядерного фактора каппа В (NF-κB) [12].

Протеасомы — активные ферментные комплексы, способные разрушать некоторые внутриклеточные белки опухолевых клеток. Бортезомиб — ингибитор протеасом первого класса, дипептильный дериват борониевой кислоты. Бортезомиб — первый инги-

битор протеасом, разрешенный к применению в США (Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств — FDA, 2003 г.) и Европе (2004 г.) для лечения впервые диагностированной множественной миеломы, рецидивов множественной миеломы и лимфомы из клеток зоны мантии. Хотя механизм противоопухолевого действия бортезомиба до сих пор не вполне ясен, его цитотоксический эффект связывают с ингибированием NF-κB, который активирует экспрессию некоторых антиапоптотических белков, включающих Bcl-2 (Bcl-XL) и ингибитор апоптоза. Таким образом, ослабляется проапоптотический ответ на противоопухолевые препараты и ионизирующее облучение [13, 14].

В цитоплазме непролиферирующих клеток NF-κB связывается с помощью ингибиторного белка IκB, что приводит клетку в состояние стресса с последующей протеасомальной деградацией IκB. Таким образом, NF-κB димеризуется и быстро внедряется в нуклеолы, где происходит его фосфорилирование с последующей активацией промоторных участков некоторых генов, в т. ч. кодирующих антиапоптотические белки: Bcl-2, X-сцепленный белок-ингибитор апоптоза (XIAP), N-концевую киназу (JNK). В различных исследованиях доказана активация фактора NF-κB при онкогематологических заболеваниях: при первичном ОЛЛ, острых миелоидных лейкозах, а также *in vitro* на многочисленных клеточных линиях. Активация NF-κB наблюдается при Ph-позитивном и T-клеточном ОЛЛ. Амплификация и хромосомные реаранжировки субъединиц NF-κB обнаружены при T-клеточном ОЛЛ у взрослых. Активация NF-κB также связана с развитием рефрактерности к облучению при пре-B ОЛЛ и к химиотерапии, что показано на различных клеточных линиях *in vitro* [15].

Бортезомиб также продемонстрировал эффективность в доклинических исследованиях при некоторых солидных опухолях. Это дало возможность начать несколько исследований I–II фазы с использованием бортезомиба как в монорежиме, так и в комбинации с цитотоксическими препаратами [16]. В исследованиях *in vitro* доказана чувствительность к бортезомибу как миелоидных, так и лимфоидных T- и B-клеточных линий. Благодаря тому, что здоровые клетки остаются интактными к цитотоксическому эффекту бортезомиба, он способен индуцировать апоптоз множества злокачественных клеток *in vitro* и *in vivo*. Бортезомиб усиливает цитотоксический эффект дексаметазона,

мелфалана и доксорубицина при лечении множественной миеломы и других опухолей системы крови *in vitro*. Препарат также потенцирует действие ингибиторов гистондеацетилазы и ингибиторов Vcl-2 [12].

В исследовании, инициированном TACL (T2005-003), доказано, что бортезомиб в стандартной дозе (1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни лечения) отличается удовлетворительной переносимостью в комбинации со стандартными противоопухолевыми препаратами, используемыми в начальной терапии ОЛЛ (винкристин, доксорубин, преднизолон, пэгаспаргаза). Препарат может применяться при рецидивах и рефрактерном ОЛЛ у детей. Число полных ответов в данном исследовании составило 73 %, что статистически значимо выше, чем в предшествующих исследованиях [17].

Учитывая изложенные выше данные, для лечения детей с рецидивами и рефрактерными ОЛЛ мы решили использовать протокол, основанный на сочетании стандартной индукционной химиотерапии ОЛЛ и бортезомиба.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов

С 1995 по 2011 г. в исследование включено 54 пациента с подтвержденным рецидивом ОЛЛ различных локализаций. Все больные получали противорецидивное лечение в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ ДООГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ. Лечение по программе ALL REZ BFM 95/96 получило 26 больных (48,1 %) в период с 1995 по 2011 г. Мальчиков было 14 (53,8 %), девочек — 12 (46,2 %), средний возраст 9,4 ± 4,0 года. Лечение по программе COG AALL07P1 с добавлением бортезомиба получило 28 (51,9 %) детей в период с 2011 по 2016 г. Мальчиков было 20 (71,4 %), девочек — 8 (28,6 %), средний возраст 8,5 ± 5,5 года (табл. 1). Значимых различий между группами по полу и возрасту не получено ($p > 0,05$).

У большинства больных в обоих протоколах был диагностирован общий (пре-пре-В) иммуноподвариант ОЛЛ (75,8 %). Среди детей, получавших лечение по протоколу COG AALL07P1 с бортезомибом, пре-пре-ОЛЛ составил 60,8 % (табл. 2). В группе, лечившихся по программе ALL REZ BFM 95/96, пре-пре-В ОЛЛ диагностирован у 92,3 % больных.

Все 26 больных, получивших лечение по программе ALL REZ BFM 95/96, были с первым рецидивом ОЛЛ. Изолированный костномозговой рецидив имел место у 69,2 % детей ($n = 18$). Комбинированный костномозговой рецидив наблюдался у 19,2 % больных ($n = 5$): с поражением костного мозга (КМ) и яичек — у 4, КМ и ЦНС — у 1. Изолированное поражение яичек ($n = 2$) и ЦНС ($n = 1$) было у 11,5 % детей ($n = 3$). Среди пациентов, получивших лечение по программе COG AALL07P1 с включением бортезомиба, очень ранний рецидив констатирован у 5 (17,9 %) больных, ранний рецидив — у 5 (17,9 %), поздний — у 11 (39,3 %). У 7 (25 %) детей подтверждалось первично-рефрактерное течение ОЛЛ. Из всех 28 больных у 17 (60,7 %) было

Таблица 1. Распределение больных, получивших лечение по протоколам ALL REZ BFM 95/96 и COG AALL07P1 с добавлением бортезомиба

Протокол	Пол				Общее число больных	
	Мальчики		Девочки		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
ALL REZ BFM 95/96	14	53,8	12	46,2	26	48,1
COG AALL07P1 + бортезомиб	20	71,4	8	28,6	28	51,9
Всего	34		20		54	100,0

Таблица 2. Распределение больных в соответствии с первичным иммунологическим подвариантом и протоколом лечения

Иммуноподвариант ОЛЛ	COG AALL07P1 + бортезомиб		ALL REZ BFM 95/96		Общее число больных	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пре-В/пре-пре-В	1	3,6	—	—	1	1,9
Пре-пре-В	17	60,8	24	92,3	41	75,8
Про-В	2	7,1	—	—	2	3,7
Пре-Т	6	21,3	2	7,7	8	14,8
Пре-В	1	3,6	—	—	1	1,9
В-ОЛЛ	1	3,6	—	—	1	1,9
Всего	28	100,0	26	100,0	54	100,0

поражение КМ, КМ и яичек — у 2 (7,1 %), КМ и ЦНС — у 4 (14,3 %), изолированное поражение яичек — у 2 (7,1 %), поражение КМ и средостения — у 2 (7,1 %), изолированное поражение ЦНС — у 1 (3,6 %).

Из 28 больных, получавших лечение по программе AALL07P1 с добавлением бортезомиба, 19 детей (67,9 %) были с первым рецидивом ОЛЛ, 2 (7,1 %) — со вторым и 1 (3,6 %) — с третьим. Следует отметить, что пациенты со вторым и третьим рецидивами ОЛЛ получали противорецидивную химиотерапию по программе ALL REZ BFM 95/96 без бортезомиба по месту жительства.

Проводимое лечение

В противорецидивной программе REZ ALL BFM 95/96 предусмотрена стратификация пациентов на группы прогностического риска (табл. 3). После предварительной 8-дневной циторедуктивной фазы дексаметазоном больные получали блоки индукционной химиотерапии F1 и F2. Далее больные группы S1 получают 6 блоков химиотерапии R1 и R2 в режиме чередования. Для пациентов групп S2 и S3 предусмотрено 8 блоков химиотерапии (4-кратное чередование R1 и R2). В группе S4 в период индукции полностью исключалась высокодозная интенсивная химиотерапия. При констатации ремиссии и наличии HLA-идентичного родственного донора в группах S3, S4 было предусмотрено проведение высокодозной химиотерапии с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).

В настоящей работе использовался протокол COG AALL07P1 с добавлением бортезомиба. Он включает 3 курса химиотерапии продолжительностью 36 дней (рис. 1). Ответ после каждого курса оценивался на 36-й день от даты начала предыдущего по данным цитологического исследования мазков КМ и определения МОБ-статуса методом иммунофенотипирования.

Таблица 3. Стратификация пациентов на группы прогностического риска по протоколу ALL REZ BFM 95/96

Рецидив	В-клеточный иммунофенотип			Т-клеточный иммунофенотип		
	Изолированный внекостный	Комбинированный костномозговой	Изолированный костномозговой	Изолированный внекостный	Комбинированный костномозговой	Изолированный костномозговой
Очень ранний	S2	S4	S4	S2	S4	S4
Ранний	S2	S2	S3	S2	S4	S4
Поздний	S1	S2	S2	S1	S4	S4

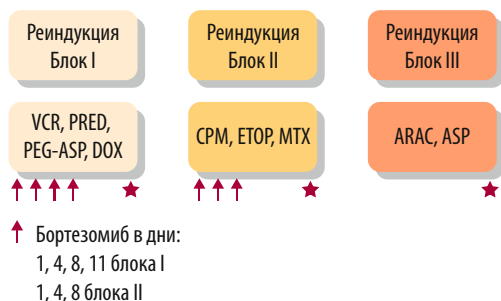


Рис. 1. Общий дизайн протокола COG AALL07P1 с бортезомибом ARAC — цитарабин; ASP — L-аспарагиназа; CPM — циклофосфамид; DOX — доксорубин; ETOP — этопозид; MTX — метотрексат; PEG — пэгаспаргаза; PRED — преднизолон; VCR — винкристин.

Fig. 1. Overall design of the COG AALL07P1 protocol with bortezomib ARAC—cytarabine; ASP—L-asparaginase; CPM—cyclophosphamide; DOX — doxorubicin; ETOP — etoposide; MTX — methotrexate; PEG — pegasparginase; PRED — prednisolone; VCR — vincristine.

Согласно рекомендациям COG, в протокол AALL07P1 с бортезомибом включались пациенты в возрасте старше 1 и до 31 года с рецидивами и рефрактерными формами ОЛЛ:

- 1) В-клеточный первый и последующие очень ранние изолированные костномозговые или комбинированные рецидивы с поражением КМ;
 - 2) Т-клеточный первый ранний изолированный костномозговой или комбинированный рецидив;
 - 3) первый рецидив Т-лимфобластной лимфомы.
- В протокол не включались следующие пациенты:
- 1) с рецидивом Ph+ ОЛЛ любой локализации, за исключением пациентов с доказанной рефрактерностью к ингибиторам тирозинкиназ;
 - 2) пациенты с рецидивами ОЛЛ типа L3 по FAB-классификации любой локализации;
 - 3) с изолированным экстрамедуллярным рецидивом с поражением ЦНС или яичек;
 - 4) с доказанным поражением зрительного нерва и/или сетчатки глаза.

Стратификация пациентов на группы прогностического риска протоколом не предусмотрена. Все больные получали одинаковую химиотерапию.

Блок I протокола COG AALL07P1 с бортезомибом (реиндукционная терапия):

- винкристин — 1,4 мг/м² в/в струйно в 1, 8, 15 и 22-й дни (максимальная разовая доза — 2 мг/м²);
- доксорубин — 60 мг/м² в/в капельно 30-минутная инфузия в 1-й день;
- бортезомиб — 1,3 мг/м² в/в струйно в 1, 4, 8 и 11-й дни;

- пэгаспаргаза — 2500 МЕ/м² в/в капельно 1-часовая инфузия во 2, 8, 15 и 22-й дни;
- преднизолон — 40 мг/м² (суточная доза), разовая доза — 20 мг/м² внутрь в 1-28-й день.

При достижении клинко-гематологической ремиссии по результатам пункции КМ на 35-й день терапии больным проводился второй курс реиндукции при уровне нейтрофилов более 750/мкл, тромбоцитов более 75 000/мкл.

Блок II протокола COG AALL07P1 с бортезомибом (реиндукционная терапия):

- этопозид — 100 мг/м² в/в капельно 1-2-часовая инфузия в 1-5-й день;
- циклофосфамид — 440 мг/м² в/в капельно 1-часовая инфузия в 1-5-й день, через 2 ч от начала инфузии этопозид;
- бортезомиб — 1,3 мг/м² в/в струйно в 1, 4 и 8-й дни;
- метотрексат — 5000 мг/м² в/в капельно 24-часовая инфузия на 22-й день.

Блок III протокола COG AALL07P1 с бортезомибом (реиндукционная терапия):

- цитарабин — 3000 мг/м² в/в капельно 3-часовая инфузия, 4 введения с интервалом 12 ч в 1, 2, 8 и 9-й дни, всего 8 введений;
- L-аспарагиназа — 6000 МЕ/м² в/в капельно 1-часовая инфузия в 3-й и 9-й дни, через 3 ч после окончания каждой 4-й инфузии цитарабина. При указании на аллергические реакции на L-аспарагиназу в анамнезе допускалась замена на пэгаспаргазу — 2500 МЕ/м² в/в капельно 1-часовая инфузия на 9-й день блока.

Оценка ответа на лечение

Оценка ответа на лечение проводилась у больных, получивших лечение по программе ALL REZ BFM 95/96, на основании цитологического исследования пунктата КМ. После лечения по программе COG AALL07P1 проводилось цитологическое исследование пунктата КМ и исследование МОБ-статуса:

- 1) полный ответ (M-1) — менее 5 % бластных клеток в КМ;
- 2) частичный ответ (M-2) — бластные клетки составляют 5–25 %;
- 3) отсутствие ответа (M-3) — число бластных клеток в КМ более 25 % или прогрессирование в экстрамедуллярных очагах поражения.

У пациентов с диагнозом лимфобластной лимфомы критерием полного ответа считалось полное исчезновение очагов поражения и/или уменьшение опухолевых масс до менее 2 см в наибольшем измерении.

Таблица 4. Непосредственные результаты лечения по протоколу ALL REZ BFM 95/96 в различных группах прогностического риска

Результат	В-клеточный иммунофенотип						Т-клеточный иммунофенотип				Всего	
	S1		S2		S3		S4		S4			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПР после 1-го курса	3	11,6	8	30,8	3	11,6	—	—	—	—	—	—
ПР после 2-го курса	—	—	—	—	—	—	—	—	1	3,8	—	—
Нет ремиссии	—	—	2	7,6	3	11,6	4	15,4	1	3,8	—	—
Нет данных	—	—	—	—	1	3,8	—	—	—	—	—	—
Всего	3	11,6	10	38,4	7	27,0	4	15,4	2	7,6	26	100,0

Таблица 5. Непосредственные результаты лечения по протоколу COG AALL07P1 с бортезомибом в разные сроки развития рецидива и рефрактерности

Результат	Рефрактерное течение		Рецидив						Всего	
	абс.	%	Очень ранний		Ранний		Поздний			
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПР после 1-го курса	5	17,9	4	14,3	3	10,7	9	32,1	21	75,0
ПР после 2-го курса	1	3,6	—	—	—	—	2	7,1	3	10,8
Нет ремиссии	2	7,1	—	—	—	—	—	—	2	7,1
Нет данных	—	—	—	—	2	7,1	—	—	2	7,1
Всего	8	28,6	4	14,3	5	17,9	11	39,2	28	100,0

Очень ранний рецидив ОЛЛ устанавливался в первые 18 мес. от времени первичного диагноза, ранний — в период более 18 мес. от времени первичного диагноза и до 6 мес. после окончания поддерживающего лечения, поздний — через 6 мес. после окончания поддерживающего лечения или более 30 мес. от начала лечения.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием программы SPSS-16. Оценка параметрических данных проводилась посредством сравнения средних величин с использованием коэффициента Стьюдента. Непараметрические данные сравнивались с помощью построения таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Разница между группами считалась статистически значимой при $p < 0,05$. БСВ больных оценивали путем построения кривых по методу Каплана—Мейера. Для сравнения кривых использовался непараметрический критерий лог-рангового теста. Разница между кривыми считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полный ответ после лечения по программе ALL REZ BFM 95/96 достигнут у 15 (57,6 %) из 26 больных: у 14 (53,8 %) — после первого курса, у 1 (3,8 %) — после второго. При программе COG AALL07P1 с бортезомибом ремиссии получены у 24 (85,7 %) из 28 больных: после первого курса — у 21 (75 %), после второго — у 3 (10,8 %) ($p = 0,026$) (табл. 4 и 5). У 10 (38,5 %) детей после первого курса протокола ALL REZ BFM 95/96 зафиксировано прогрессирование заболевания. В 1 (3,8 %) случае оценка ответа не проводилась в связи со смертью больного от сепсиса. После

первого курса с бортезомибом в 2 (7,1 %) случаях ремиссия не достигнута, у 2 (7,1 %) других пациентов ответ не оценивался в связи с летальным исходом от сепсиса. Оценка МОБ-статуса проведена у 18 больных: МОБ-отрицательный статус после первого курса химиотерапии достигнут у 15 (53,6 %) детей. МОБ-положительными оставались 3 (10,7 %) больных.

Показатели выживаемости больных, получавших лечение по обоим протоколам, были практически одинаковыми. У пациентов, получавших лечение по протоколу ALL REZ BFM 95/96, безрецидивная выживаемость (БРВ) составила $20,0 \pm 10,3$ % при средней продолжительности наблюдения $51,6 \pm 19,4$ мес., БСВ — $11,5 \pm 6,3$ % при средней продолжительности наблюдения $30,0 \pm 12,2$ мес., общая выживаемость (ОВ) — $10,3 \pm 6,3$ % при средней продолжительности наблюдения $37,0 \pm 12,8$ мес. При оценке выживаемости по протоколу COG AALL07P1 с бортезомибом результаты БРВ оказались несколько выше — $24,5 \pm 19,4$ % при средней продолжительности наблюдения $20,8 \pm 3,3$ мес., а БСВ — несколько ниже ($10,2 \pm 9,1$ %) при средней продолжительности наблюдения $12,5 \pm 2,5$ мес.; результаты ОВ были сходными — $10,7 \pm 9,4$ % при средней продолжительности наблюдения $12,3 \pm 2,6$ мес. (рис. 2–4).

Проведен анализ БСВ у больных, получавших лечение по протоколу REZ ALL BFM 95/96, в зависимости от локализации рецидива. БСВ в группе больных с комбинированным рецидивом не оценивалась в связи с малым числом больных ($n = 5$). В группе из 18 пациентов с изолированным костномозговым рецидивом результаты лечения неудовлетворительные: все больные умерли от прогрессирования заболевания.

В группе детей, получавших лечение по протоколу COG AALL07P1 с бортезомибом, наилучшие результаты достигнуты у 14 больных с изолированным костномозговым рецидивом при средней продолжительности наблюдения $16,0 \pm 4,1$ мес. (медиана $12,0 \pm 0,7$ мес.). У 7 пациентов с комбини-

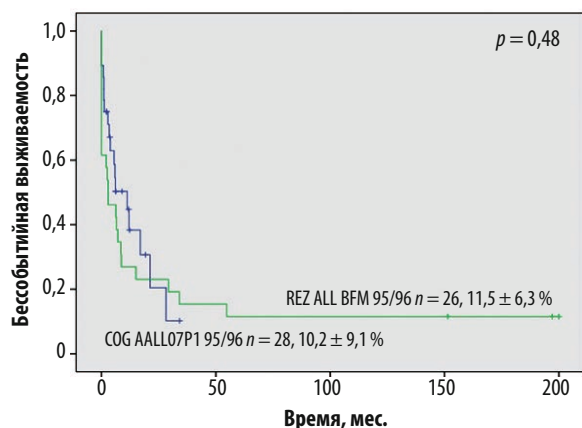


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость больных с рецидивами и рефрактерными формами острого лимфобластного лейкоза в зависимости от протоколов лечения

Fig. 2. Event-free survival of patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia depending on treatment protocols

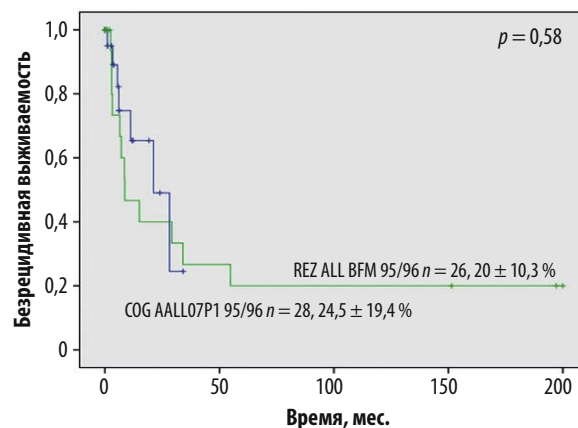


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных с рецидивами и рефрактерными формами острого лимфобластного лейкоза в зависимости от протоколов лечения

Fig. 3. Relapse free survival of patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia depending on treatment protocols

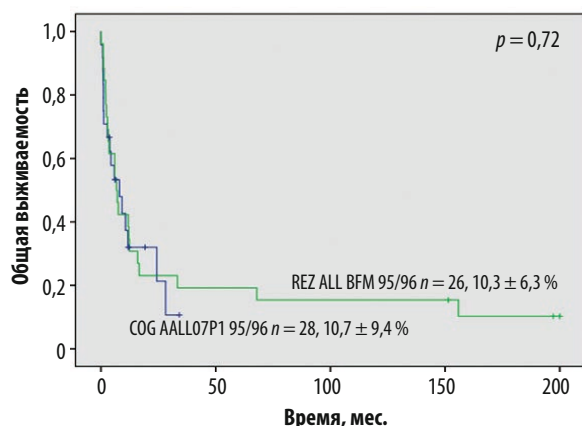


Рис. 4. Общая выживаемость больных с рецидивами и рефрактерными формами острого лимфобластного лейкоза в зависимости от протоколов лечения

Fig. 4. Overall survival of patients with relapses and refractory acute lymphoblastic leukemia depending on treatment protocols

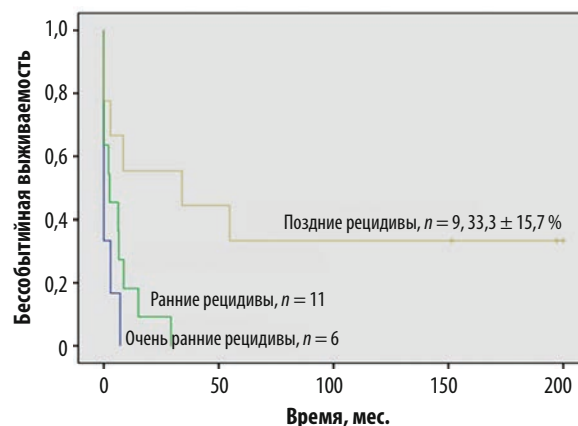


Рис. 5. Бессобытийная выживаемость больных, получавших лечение по протоколу ALL REZ BFM 95/96, в зависимости от срока развития рецидивов

Fig. 5. Event-free survival of patients, who received the ALL REZ BFM 95/96 treatment, depending on the relapse onset

рованным костномозговым рецидивом БСВ составила $14,3 \pm 13,2$ % при средней продолжительности наблюдения $7,4 \pm 2,6$ мес. (медиана $5,8 \pm 3,3$ мес.). У 7 больных с экстрамедуллярными локализациями рецидивов результаты лечения оказались неудовлетворительными.

Оценка БСВ у больных, получавших лечение по программе ALL REZ BFM 95/96 в зависимости от сроков развития рецидивов, показала следующее. Лучшие результаты получены в группе пациентов с поздними рецидивами ($n = 9$) — $33,3 \pm 15,7$ % при средней продолжительности наблюдения $77,7 \pm 29,3$ мес. В группах пациентов с ранним и очень ранним ($n = 17$) рецидивами ОЛЛ результаты лечения оказались неудовлетворительными с прогрессированием ОЛЛ у всех больных (рис. 5).

Проведен анализ БСВ у больных, получавших лечение по программе COG AALL07P1 с бортезомибом, в зависимости от времени развития рецидивов. БСВ у 11 детей с поздними рецидивами ОЛЛ составила

$21,6 \pm 18,5$ % при средней продолжительности наблюдения $20,6 \pm 3,9$ мес. (медиана $21,2 \pm 8,8$ мес.). В группе из 7 больных с рефрактерностью БСВ составила $42,9 \pm 18,7$ % при средней продолжительности наблюдения всего $5,6 \pm 2,0$ мес. (медиана $2,7 \pm 2,2$ мес.). У 10 детей с ранними рецидивами ОЛЛ удовлетворительных результатов не было (рис. 6). У 6 больных с поздним изолированным костномозговым рецидивом БСВ составила $33,3 \pm 27,2$ % при средней длительности наблюдения $22,4 \pm 5,2$ мес. (медиана $21,2 \pm 7,5$ мес.).

При ретроспективной оценке токсичности и переносимости химиотерапии у больных, получавших лечение по программе ALL REZ BFM 95/96, летальность во время индукционной терапии составила 7,6 % ($n = 2$). В результате проведенной химиотерапии (блок F1) лейкопения и нейтропения III–IV степени зафиксированы у 11 (42,3 %) больных, тромбоцитопения II–III степени — у 9 (34,6 %), анемия II–III степени — у 10 (38,5 %). Наиболее частым осложнением была фебрильная нейтропения (30,7 %). При проведении

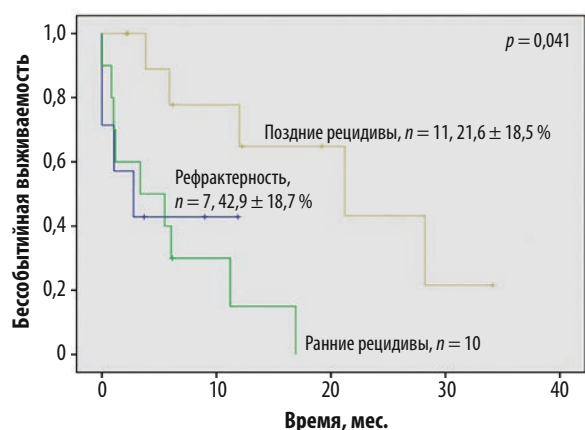


Рис. 6. Бесобытийная выживаемость больных, получавших лечение по программе COG AALL07P1 с бортезомибом, в зависимости от срока развития рецидивов и при рефрактерности

Fig. 6. Event-free survival of patients, who received the COG AALL07P1 treatment with bortezomib, depending on the relapse or refractory onset

лечения по протоколу с бортезомибом смертность при индукционной терапии составила 14,3 % ($n = 4$), все пациенты с ранними и очень ранними рецидивами ОЛЛ. В ремиссии от инфекционных осложнений умерло 3 (10,7 %) детей (1 — при проведении 2-го блока, 2 — 3-го). Причиной смерти послужили сепсис, септический шок. Наиболее частыми осложнениями первого индукционного курса химиотерапии с бортезомибом были лейкопения IV степени (71,4 %) и нейтропения IV степени (75 %). Тромбоцитопения IV степени отмечена у 46,4 % больных, III степени — у 42,9 %.

Согласно протоколу ALL REZ BFM 95/96, ТГСК была предусмотрена у пациентов лечебных групп S3 и S4 при условии достижения клинко-гематологической ремиссии. В протоколе ALL REZ BFM 95/96 аллоТГСК была выполнена только 1 (3,8 %) из 26 больных с поздним изолированным костномозговым рецидивом после достижения клинко-гематологической ремиссии. Однако у этого больного развился рецидив после аллоТГСК с летальным исходом на фоне прогрессирования ОЛЛ.

АллоТГСК после завершения программы COG AALL07P1 с бортезомибом проведена 8 (28,6 %) из 28 больных. В условиях отделения НИИ ДОиГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» аллоТГСК выполнена 6 из 8 пациентов в состоянии полной клинко-гематологической ремиссии. Характеристика больных представлена в табл. 6. Из 8 (28,6 %) больных с аллоТГСК под наблюдением без признаков рецидива и прогрессирования остается 5 (17,8 %) детей. Причины смерти 3 больных после аллоТГСК: развитие повторного рецидива в 2 наблюдениях и массивное кровоизлияние в ЦНС в ранний посттрансплантационный период на фоне тромбоцитопении, рефрактерной к трансфузиям тромбоконцентрата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск оптимальных лечебных режимов для больных с рецидивами и рефрактерными формами ОЛЛ —

Таблица 6. Характеристика пациентов, которым проведена аллоТГСК

Пациент №	Возраст, лет	Пол	Иммуноподвариант	Характер и локализация рецидива	Время развития рецидива	Ответ после 1-го курса	Ремиссия	МОБ-статус	ТГСК	Исход	Причина смерти
1	6	Мужской	Пре-пре-В	Комбинированный (КМ + ЦНС)	Очень ранний	ПО	Есть	Негативный	АллоТГСК	Умер	Прогрессирование
2	18	Мужской	Пре-пре-В	Изолированный КМ	Поздний	ПО	Есть	Негативный	АллоТГСК	Под наблюдением без рецидива > 30 мес.	—
3	21	Женский	Про-В	Комбинированный КМ (КМ + ЦНС)	Поздний	ПО	Есть	Негативный	АллоТГСК	Под наблюдением без рецидива > 36 мес.	—
4	4	Мужской	Пре-пре-В	Комбинированный (КМ + поджелудочная железа)	Очень ранний	ПО	Есть	Негативный	АллоТГСК	Умер	Прогрессирование
5	3	Женский	Пре-пре-В	Изолированный КМ	Рефрактерный	Нет ответа	Нет	Позитивный	АллоТГСК	Под наблюдением без рецидива > 28 мес.	—
6	6	Мужской	Пре-пре-В	Комбинированный КМ (КМ + яички)	Поздний	ПО	Есть	Негативный	АллоТГСК	Умер	Кровоизлияние в ЦНС
7	3	Женский	Пре-пре-В	Изолированный КМ	Рефрактерный	ПО	Есть	Негативный	АллоТГСК	Под наблюдением без рецидива > 6 мес.	—
8	10	Мужской	Пре-пре-В	Изолированный КМ	Рефрактерный	ПО	Есть	Негативный	ТКМ, совместимый сиблинг	Под наблюдением без рецидива > 6 мес.	—

КМ — костномозговой; ТКМ — трансплантация костного мозга; ПО — полный ответ.

одна из важнейших проблем онкогематологии. Первостепенной задачей индукционной терапии при рецидивах ОЛЛ является достижение очередной ПР и отсутствие МОБ. В проведенном нами исследовании показано, что комбинация бортезомиба со стандартной индукционной химиотерапией ОЛЛ позволяет существенно увеличить частоту ПР (85,7 %) при приемлемой токсичности терапии, что ранее было продемонстрировано в исследованиях I–II фазы [16, 17].

Следует отметить, что в исследовании TACL [17] МОБ не оценивалась, тогда как, по нашим данным, МОБ-отрицательный статус после первого курса химиотерапии достигнут у 15 (53,6 %) из 28 больных, из них у 7 с очень ранними ($n = 4$) и ранними ($n = 3$) рецидивами. Достижение МОБ-отрицательного статуса особенно важно для предусмотренной протоколом аллоТГСК. Показатели выживаемости больных с МОБ-отрицательным статусом после аллоТГСК, по данным литературы, статистически значимо выше.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в показателях БСВ, БРВ и ОВ в группах пациентов, получавших лечение по разным протоколам (с включением бортезомиба и без него), нам удалось улучшить результаты БСВ у больных с изолированным костномозговым рецидивом.

Анализ осложнений, обусловленных химиотерапией с включением бортезомиба, показал удовлетворительную переносимость программы. В нашем исследовании лейкопения и нейтропения IV степени отмечены в 71,4 % наблюдений. Восстановление гематологических показателей имело место к $24,0 \pm 5,2$ дня первого курса индукции, что было ожидаемым для больных с рецидивами ОЛЛ, уже имеющими депрессию кроветворения на фоне прогрессирования лейкоза.

Периферическая полинейропатия, часто возникающая у взрослых при многократном введении бортезомиба, у детей является редким осложнением. Учитывая сочетание препаратов с доказанным нейротоксическим действием (винкристин и бортезомиб), R. Richardson и соавт. выделили нейротоксичность различной степени тяжести. В исследовании TACL II фазы нейротоксичность III степени развилась у 3 пациентов, ранее получавших винкристин. По нашим данным, неврологическая токсичность IV степени, возникшая у 4 (14,3 %) больных, в 3 наблюдениях потребовала остановки терапии.

Вопрос о показаниях к аллоТГСК во второй ремиссии ОЛЛ остается дискуссионным. Однако в большинстве исследований отмечается тенденция к увеличению выживаемости больных после аллоТГСК. У детей с ранними костномозговыми рецидивами аллоТГСК позволяет улучшить БРВ по сравнению с больными, не подвергшимися трансплантации КМ. При выполнении аллоТГСК после окончания 3 курсов полихимиотерапии по программе COG AALL07P1 с бортезомибом у небольшого числа больных оказалось, что аллоТГСК наиболее эффективна в случаях рефрактерного течения ОЛЛ, а также у больных с комбинированным рецидивом ОЛЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение бортезомиба в сочетании со стандартной индукционной химиотерапией ОЛЛ позволило увеличить количество полных ответов и добиться МОБ-отрицательного статуса у большинства больных. Улучшены показатели выживаемости у больных с поздними изолированными костномозговыми рецидивами, а также при первичной рефрактерности ОЛЛ. Данное исследование подтверждает возможность применения бортезомиба в сочетании со стандартными режимами химиотерапии. Показана приемлемая токсичность программы COG AALL07P1 с бортезомибом. Вероятно, интенсификация стандартной химиотерапии в сочетании с бортезомибом позволит увеличить количество ПР, в т. ч. МОБ-отрицательных, а также улучшить показатели выживаемости при рецидивах и рефрактерных формах ОЛЛ у детей.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.В. Попа, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовал в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Н.А. Батманова.

Сбор и обработка данных: Н.А. Батманова.

Предоставление материалов исследования: Н.А. Батманова.

Анализ и интерпретация данных: Н.А. Батманова, М.А. Шервашидзе, Л.Ю. Гривцова, И.Н. Серебрякова.

Подготовка рукописи: Н.А. Батманова, А.В. Попа.

Окончательное одобрение рукописи: А.В. Попа, Г.Л. Менткевич.

Административная поддержка: А.В. Попа, Г.Л. Менткевич.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Менткевич Г.Л., Маякова С.А. Лейкозы у детей. М.: Практическая медицина, 2009. 346 с.
[Mentkevich GL, Mayakova SA. Leukozy u detei. (Leukemia in children.) Moscow: Prakticheskaya meditsina Publ.; 2009. 346 p. (In Russ)]
2. Goto H. Childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: biology and recent treatment progress. *Pediatr Intern.* 2015;57(6):1059–66. doi: 10.1111/ped.12837.
3. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci R.J. Biology, risk stratification and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol.* 2011;29(36):551–65. doi: 10.1200/JCO.2010.30.7405.
4. Pui CH, Evans EW. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol.* 2013;50(3):185–96. doi: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.007.

5. Bailey LC, Lange BJ, Rheingold SR, Bunin N.J. Bone-marrow relapse in pediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2008;9(9):873–83. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70229-8.
6. Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):205–17. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70580-6.
7. Bhatla T. The biology of relapsed acute lymphoblastic leukemia: opportunities for therapeutic interventions. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(6):413–8. doi: 10.1097/MPH.0000000000000179.
8. Raetz AE, Bhatla T. Where do we stand in the treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia? *Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:129–36. doi: 10.1182/asheducation-2012.1129.
9. Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol.* 2005;131(5):579–87. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05773.x.
10. MacKezie A, Kasner M. Therapeutic developments in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Lymph Cancer: Targets Ther.* 2012;2:145–58. doi: 10.2147/BLC.TT.S24990.
11. Ko RH, Barnette P, Bostrom B, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia consortium study. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):648–54. doi: 10.1200/JCO.2009.22.2950.
12. Milano A, Perry F, Caponigro F. The ubiquitin-proteasome system as a molecular target in solid tumors: an update on bortezomib. *Onco Targets Ther.* 2009;2:171–8. doi: 10.2147/OTT.S4503.
13. Brown RE. Morphoproteomics and bortezomib/dexamethasone-induced response in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Ann Clin Lab Sci.* 2004;34(2):203–5.
14. Du Xiao-Li, Chen Qi. Recent advancement of bortezomib in acute lymphoblastic leukemia treatment. *Acta Haematol.* 2013;129(4):207–14. doi: 10.1159/000345260.
15. Horton TM. Bortezomib interactions with chemotherapy agents in acute leukemia in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006;58(13):13–23. doi: 10.1007/s00280-005-0135-z.
16. Messinger Y, Gaynon P, Raetz E, et al. Phase I study of bortezomib combined with chemotherapy in children with relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): a report from the therapeutic advances in childhood leukemia (TACL) consortium. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(2):254–9. doi: 10.1002/pbc.22456.
17. Messinger YH, Gaynon PS, Sposto R, et al. Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. *Blood.* 2012;120(2):285–90. doi: 10.1182/blood-2012-04-418640.

