Клиническая онкогематология. 2017;10(3):342–50

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1*: результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых

Т.Л. Гиндина, Н.Н. Мамаев, О.В. Паина, А.С. Боровкова, П.В. Кожокарь, О.А. Слесарчук, Я.В. Гудожникова, Е.И. Дарская, А.Л. Алянский, С.Н. Бондаренко, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

Clinical oncohematology. 2017;10(3):342–50

ONCO clinical HEMATOLOGY

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Acute Lymphoblastic Leukemia with t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1* Translocation: The Results of Allogeneic Hematopoietic Stem Cells Transplantation in Children and Adults

TL Gindina, NN Mamaev, OV Paina, AS Borovkova, PV Kozhokar', OA Slesarchuk, YaV Gudozhnikova, EI Darskaya, AL Alyanskii, SN Bondarenko, LS Zubarovskaya, BV Afanas'ev

RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) у детей и взрослых при наиболее прогностически неблагоприятном остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) с транслокацией t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1*.

Методы. Обследован 21 больной (лица женского пола — 12, мужского — 9) в возрасте от 3 мес. до 48 лет (медиана 18,9 года). Выполнен анализ факторов прогноза общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) после аллоТГСК у больных разных возрастных групп (до 1, 1–18 и старше 18 лет) с различными клиническими, трансплантационными и цитогенетическими характеристиками. АллоТГСК от HLA-совместимых родственных и неродственных доноров, а также гаплоидентичные аллоТГСК были выполнены у 4, 9 и 8 больных соответственно. У 10 (48 %) больных аллоТГСК проведена в первой ремиссии, у 2 (10 %) — во второй, у 9 (43 %) — при рецидивах заболевания.

Результаты. У 8 (38 %) больных единственным хромосомным нарушением была транслокация t(4;11)(q21;q23). Дополнительные изменения хромосом имели место у 11 (52 %) пациентов. У 8 (38 %) из них обнаружено 3 и более хромосомных аномалий в кариотипе. По результатам однофакторного анализа показатели ОВ и БСВ статистически различались в группах больных с аллоТГСК, выполненной в первой ремиссии и на других этапах течения ОЛЛ (во второй ремиссии и при рецидивах: $p < 0{,}001$ в обоих случаях), а также у пациентов с наличием или отсутствием 3 и более цитогенетических нарушений в кариотипе ($p = 0{,}04$ в обоих случаях). При многофакторном анализе установлено, что единственным независимым фактором прогноза, влияющим на показатели ОВ и БСВ, у больных ОЛЛ с t(4;11) было выполнение аллоТГСК, включая гаплоидентичную, в состоянии первой полной

ABSTRACT

Aim. The aim was to evaluate the results of the allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) in children and adults with the most prognostically unfavorable acute lymphoblastic leukemia (ALL) with t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1* translocation.

Methods. We examined 21 patients (12 females, 9 males) aged from 3 months to 48 years (median 18.9 years). The analysis of prognostic factors of overall (OS) and event-free survival (EFS) after allo-HSCT in patients of different age groups with various clinical, transplantation and cytogenetic characteristics was performed. Allo-HSCT from HLA-compatible related and unrelated donors, as well as haploidentical allo-HSCT were performed in 4, 9 and 8 patients of age groups < 1 year, 1–18 years, and >18 years, respectively. In 10 (48 %) patients, allo-HSCT was performed in the first remission, in 2 (10 %) patients in the second remission, and in 9 (43 %) patients during the disease relapse.

Results. In 8 (38 %) patients, the only chromosomal disorder was the translocation t(4;11)(q21;q23). Additional changes in chromosomes were found in 11 (52 %) patients. In 8 (38 %) of them, 3 or more chromosomal abnormalities in the karyotype were found. According to the results of a univariant analysis, the OS and EFS were significantly different in patients with allo-HSCT performed in the first remission and at other stages of ALL (in the second remission and in relapse: $p < 0.001$ in both cases), as well as in patients with or without 3 or more cytogenetic disorders in the karyotype ($p = 0.04$ in both cases). The multivariant analysis showed that the only independent prognostic factor affecting the OS and EFS in ALL patients with t(4;11) was the allo-HSCT, including the haploidentical procedure, during the first complete

© 2017 практическая медицина

клинико-гематологической и молекулярной ремиссии (p = 0,002 и p = 0,0004 соответственно).
Заключение. ОЛЛ с t(4;11)/*KMT2A-AFF1* служит абсолютным показанием к выполнению аллоТГСК на этапе первой ремиссии, в т. ч. у детей до 1 года. Удовлетворительные результаты могут быть получены и при использовании гаплоидентичной трансплантации от родителей. Такой подход освобождает от поиска в регистрах полностью HLA-совместимого донора и значительно упрощает саму лечебную процедуру.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, транслокация t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1*, аллогенная ТГСК.

hematological and molecular remission (p = 0.002 and p = 0.0004, respectively).
Conclusion. ALL with t(4;11)/*KMT2A-AFF1* was as an absolute indication for allo-HSCT in first remission, including children of < 1 year age group. Satisfactory results can be obtained with the use of haploidentical transplantation from the parents. This approach eliminates the search in the registers completely HLA-compatible donor and facilitates the treatment procedure.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1* translocation, allogeneic HSCT.

Получено: 17 января 2017 г.
Принято в печать: 10 мая 2017 г.

Для переписки: Татьяна Леонидовна Гиндина, канд. мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7(812)233-12-43; e-mail: cytogenetics.bmt.lab@gmail.com

Для цитирования: Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Паина О.В. и др. Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1: результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):342–50.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-342-350

Received: January 17, 2017
Accepted: May 10, 2017

For correspondence: Tat'yana Leonidovna Gindina, PhD, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +7(812)233-12-43; e-mail: cytogenetics.bmt.lab@gmail.com

For citation: Gindina TL, Mamaev NN, Paina OV, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia with t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1 Translocation: The Results of Allogeneic Hematopoietic Stem Cells Transplantation in Children and Adults. Clinical oncohematology. 2017;10(3):342–50 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-342-350

ВВЕДЕНИЕ

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) с прогностически неблагоприятной транслокацией t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1* встречается во всех возрастных группах с явным преобладанием у детей, особенно до 1 года [1, 2]. К настоящему времени лучшим способом лечения этого заболевания является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), которая должна быть проведена в полной молекулярной ремиссии и как можно раньше от начала заболевания [3–6]. Выполненные до сих пор аллоТГСК у этой категории больных касались главным образом детей ранних возрастных групп. При этом 5-летняя общая выживаемость (ОВ) варьировала от 62 до 78 % [6–8]. В отличие от больных, которым проводилась только химиотерапия, у пациентов с аллоТГСК результаты не зависели от возраста, исходного лейкоцитоза, характера цитогенетических находок, типа донора, а также режима кондиционирования, хотя лучшее впечатление складывалось при использовании миелоаблативного режима, содержащего бусульфан [9]. Кроме того, высказывалось мнение, что одним из важных моментов более продолжительной ОВ было количество трансплантированных пациенту донорских клеток [10].

В настоящей работе проведен ретроспективный анализ результатов аллоТГСК в группе больных ОЛЛ, имевших в кариотипе транслокацию t(4;11)(q21;q23). Изучено прогностическое значение различных цитогенетических, клинических и трансплантационных характеристик у больных трех возрастных групп.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 21 больной ОЛЛ (12 — мужского пола и 9 — женского) с транслокацией t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1*, которым аллоТГСК была проведена в нашем университете в период с 2003 по 2016 г. Возраст пациентов варьировал от 3 мес. до 48 лет (медиана 18,9 года). АллоТГСК выполнена в первой или во второй ремиссии у 10 (48 %) и 2 (10 %) пациентов соответственно, а у 9 (42 %) больных — в рецидиве заболевания. Основные клинические и трансплантационные характеристики больных представлены в табл. 1. Цитогенетическое исследование с использованием GTG-окрашивания хромосом выполняли стандартным методом [11]. Флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) с использованием локус-специфичных ДНК-зондов к гену *KMT2A* и 24 цветных ДНК-зондов проводилась по протоколам производителей (MetaSystems, Altlusheim, Германия). Хромосомные нарушения интерпретировались в соответствии с Международной классификацией цитогенетических нарушений у человека [12]. Для построения кривой ОВ продолжительность жизни рассчитывалась от даты аллоТГСК до смерти больного по любой причине или до даты последнего обращения больного. Для построения кривой бессобытийной выживаемости (БСВ) определялся срок жизни от даты аллоТГСК до неблагоприятного события (недостижение ремиссии после аллоТГСК, рецидив или смерть по любой причине) или до даты последнего обращения больного.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программного пакета R, версия 3.1.1. (The R

Таблица 1. Характеристика больных острым лимфобластным лейкозом с t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1*

Показатель	До 1 года, *n*	1–18 лет, *n*	> 18 лет, *n*	Вся когорта, *n* (%)
Число больных	6	5	10	21 (100)
Пол больного				
Женский	3	5	4	12 (57)
Мужской	3	—	6	9 (43)
Цитогенетика				
t(4;11) без дополнительных ХА	2 + 1м	3	3 + 1м	8 (38)
t(4;11) с дополнительными ХА	3	2	6	11 (52)
≥ 3 ХА в кариотипе	3	2	3	8 (38)
Время от диагноза до аллоТГСК				
< 1 года	2 + 2*	1	5 + 2*	12 (57)
≥ 1 года	2	4	3	9 (43)
Статус на момент аллоТГСК				
1-я ремиссия	3	2	5	10 (48)
≥ 2-й ремиссии	—	1	1	2 (9)
Вне ремиссии	3	2	4	9 (43)
Тип донора				
HLA-совместимый родственный	—	—	4	4 (19)
HLA-совместимый неродственный	—	3	6	9 (43)
Гаплоидентичный родственный	6	2	—	8 (38)
Режим кондиционирования				
Миелоаблативный	4	2	4	10 (48)
Со сниженной интенсивностью	2	3	6	11 (52)
Пол донора				
Мужской	4	3	5	12 (57)
Женский	2	2	5	9 (43)
Источник стволовых клеток				
Костный мозг	5	1	6	12 (57)
Периферическая кровь	1	3	4	8 (38)
Костный мозг + периферическая кровь	—	1	—	1 (5)
Число CD34+, $\times 10^6$/кг				
≥ 6	5	3	1	9 (43)
< 6	1	2	9	11 (57)
5-летняя общая выживаемость, %	50	20	42	37
5-летняя бессобытийная выживаемость, %	33	20	30	28
Исход				
Остаются под наблюдением, *n* (%)	3 (50)	1 (20)	5 (50)	9 (43)
Умерли, *n* (%)	3 (50)	4 (80)	5 (50)	12 (57)
Причины смерти				
Прогрессирование, рецидив	3	3	2	8 (38)
оРТПХ		1	1	2 (9)
Инфекция			2	2 (9)

1м — диагноз установлен на основании молекулярно-генетического исследования; оРТПХ — острая реакция «трансплантат против хозяина»; ХА — хромосомные аномалии.
* Интервал между диагнозом и трансплантацией составил менее 0,5 года.

Foundation for Statistical Computing, Австрия, 2012). Кривые выживаемости были построены с использованием метода Каплана—Мейера. Сравнение выживаемости выполняли с помощью лог-рангового теста. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Многофакторный анализ осуществляли регрессионным методом Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Стандартное цитогенетическое исследование проводилось 19 больным, а у 2 из 21 пациента химерный ген *KMT2A-AFF1* был выявлен молекулярно-генетическими методами. Подробные результаты цитогенетического исследования представлены в табл. 2. Транслокация t(4;11)(q21;q23) как единственная аномалия обнаружена у 8 (38 %) больных,

Таблица 2. Кариотипы больных острым лимфобластным лейкозом с t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1*

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип	≥ 3 ХА
< 1 года			
1	М, 3 мес.	49,XY, +1, t(4;11)(q21;q23), +der(4)t(4;11), +8[20]	+
2	Ж, 4 мес.	46,XX, t(4;18;11)(q21;p11;q23), der(13)t(1;13)(q21;q34)[18]/46,XX[2]	+
3	М, 6 мес.	46,XY, t(4;11)(q21;q23), add(7)(p21), add(17)(p11)[14]/46,XY[6]	+
4	М, 8 мес.	46,XY, t(4;11)(q21;q23)[20]	–
5	Ж, 10 мес.	НД	
6	Ж, 11 мес.	46,XX, t(4;11)(q21;q23)[20]	–
1–18 лет			–
7	Ж, 8	46,XX, der(3)t(1;3)(q12;p25), t(4;11)(q21;q23), i(7)(q10)[17]/46,XX[3]	+
8	Ж, 16	46,XX, t(4;11)(q21;q23)[19]/46,XX[1]	–
9	Ж, 16	46,XX, t(4;11)(q21;q23)[16]/46,XX[4]	–
10	Ж, 17	47,XX, +X, del(3)(p21), t(4;11)(q21;q23), i(17)(q10)[5]/47,XX, +X, del(1)(p32), t(4;11), +9, –17[10]/47,XX, +X, del(1)(p32), t(4;11), add(17)(p11)[2]/46,XX[3]	+
11	Ж, 17	46,XX, t(4;11)(q21;q23)[20]	–
> 18 лет			
12	М, 23	46,XY, t(4;11)(q21;q23)[15]/46,XY[5]	–
13	Ж, 27	46,XX, t(4;11)(q21;q23), add(19)(p13)[18]/46,XX[2]	–
14	М, 28	47,XY, t(4;11)(q21;q23), +5, i(8)(q10), del(9)(q22)[10]/46,XY[10]	+
15	М, 28	46,XY, t(4;11)(q21;q23), add(20)(q13), add(21)(q22)[17]/46,XX[3]	+
16	Ж, 31	46,X, t(1;6)(p36;p21), t(4;X;11)(q21;q28;q23), i(7)(q10)[6]/46,XX[14]	+
17	М, 31	46,XY, t(4;11)(q21;q23), i(7)(q10)[11]/46,XY[9]	–
18	М, 34	46,XY, t(4;11)(q21;q23)[20]	–
19	Ж, 36	НД	–
20	Ж, 41	46,XX, del(3)(p23p25), t(4;11)(q21;q23)[16]/46,XX[4]	–
21	М, 48	46,XY, t(4;11)(q21;q23)[20]	–

Ж — женский пол; М — мужской пол; НД — нет данных; ХА — хромосомные аномалии.
Красным цветом выделены дополнительные ХА к t(4;11)(q21;q23).

тогда как у 11 (52 %) она сочеталась с другими структурными перестройками. У 8 (38 %) больных с данной транслокацией выявлено три и более хромосомных нарушения. Что касается дополнительных цитогенетических нарушений, вовлечение в перестройки хромосомы первой пары оказалось наиболее частым у этих пациентов (№ 2, 7, 10, 16). У 4 больных (№ 3, 7, 16, 17) мы наблюдали структурные перестройки хромосомы 7, причем у 2 из них имела место изохромосома 7q. Хромосомные аномалии хромосомы 3 мы обнаружили у 3 пациентов (№ 7, 10, 20). В 2 случаях (№ 3, 10) были выявлены неблагоприятные аномалии короткого плеча хромосомы 17, в 1 (№ 10) — изохромосома 17q. Полная и частичная трисомия хромосомы 8 была представлена у 2 пациентов (№ 1, 14). Трисомия хромосом X и 5 наблюдалась у 1 больного (№ 10). Трисомия хромосомы 9 имела место в 1 случае (№ 14).

Поскольку прогноз заболевания во многом зависит от возраста, а наша когорта была представлена смешанной популяцией, мы считали необходимым проанализировать клинические, лабораторные и трансплантационные параметры отдельно трех групп больных: до 1, 1–18 и старше 18 лет. Согласно полученным данным (см. табл. 1), в группе больных до 1 года транслокация t(4;11)(q21;q23) без дополнительных изменений кариотипа была обнаружена только у 2 пациентов, в то время как у 3 других имелись дополнительные изменения хромосом, причем с 3 и более нарушений. Что касается 1 больного, у которого стандартное цитогенетическое исследование не проводилось, охарактеризовать кариотип в полном объеме не представлялось возможным. У 4 больных аллоТГСК была проведена в срок до 1 года от времени установления диагноза. Режим кондиционирования у 4 больных был миелоаблативным, у 2 — со сниженной интенсивностью. Источником ГСК для 5 больных стали клетки костного мозга, а для 1 — периферической крови. Количество трансплантированных клеток CD34+ у 5 больных было выше 6 × 10^6/кг массы тела (медиана). В целом эти больные перенесли трансплантацию удовлетворительно. Половина из них в настоящее время остается под наблюдением, а 5-летняя ОВ и БСВ составили 50 и 33 % соответственно.

Следующую возрастную группу (1–18 лет) составили 5 пациентов. У 3 из них кариотип не содержал дополнительных к t(4;11)(q21;q23) изменений хромосом, а у 2 — был усложнен дополнительными цитогенетическими аномалиями. Интервал времени от установления диагноза до аллоТГСК у 80 % этих пациентов был больше года. У 3 больных аллоТГСК была выполнена в состоянии первой (n = 2) и второй (n = 1) ремиссий, а у других 2 — в рецидивах. Режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью использовались несколько чаще (n = 3), чем миелоаблативные (n = 2). Источником CD34-позитивных клеток был костный мозг (n = 1), периферическая кровь (n = 3) или их сочетание (n = 1). Количество трансплантированных стволовых клеток у 3 пациентов было выше 6 × 10^6/кг массы тела (n = 3), у 2 — ниже этого уровня. Ко времени написания рукописи под наблюдением оставался только 1 пациент, а 5-летняя ОВ и БСВ в этой возрастной группе больных оказалась самой низкой (20 и 20 % соответственно).

У 6 больных старше 18 лет были выявлены дополнительные изменения кариотипа, в т. ч. у 3 — с тремя и более хромосомными аномалиями. Интервал от времени установления диагноза до выполнения аллоТГСК у 7 пациентов был менее года. Трансплантация в первой ремиссии была выполнена у половины больных. Основными видами ТГСК были HLA-совместимые родственные (n = 4) и неродственные (n = 6). В качестве трансплантата несколько чаще использовали клетки костного мозга донора (n = 6), чем крови (n = 4). Количество пересаженных стволовых клеток было менее 6 × 10^6/кг массы тела у 9 из 10 пациентов. Чаще использовались режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью (n = 6), чем миелоаблативные (n = 4). Как и в первой группе, половина больных ко времени окончательной подготовки статьи оставалась под наблюдением, а 5-летняя ОВ и БСВ составили 42 и 30 % соответственно.

Как видно из данных, представленных в табл. 3 и на рис. 1, самая высокая 4-летняя ОВ после аллоТГСК оказалась в группе больных до 1 года, а самая низкая — в возрасте 1–18 лет (p = 0,89). Учитывая малое число наблюдений в выделенных нами возрастных группах, статистический анализ проведен на всей когорте пациентов. По результатам однофакторного анализа (см. табл. 3) прогностически значимыми в отношении 4-летней ОВ и БСВ оказались: а) состояние первой ремиссии на момент аллоТГСК (p < 0,001 для обоих) (рис. 2); б) отсутствие в кариотипе 3 и более цитогенетических нарушений (p = 0,04 для обоих) (рис. 3). В то же время после многофакторного анализа прогностически значимыми в плане ОВ и БСВ остались лишь наличие или отсутствие у больных первой полной клинико-гематологической и молекулярной ремиссий на момент аллоТГСК (отношение рисков 26,8, p = 0,002 и отношение рисков 11,2, p = 0,0004 соответственно) (табл. 4).

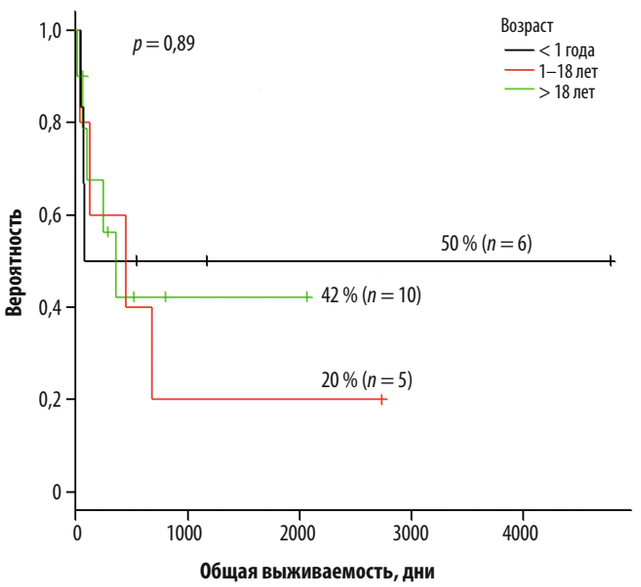

Рис. 1. Общая выживаемость после аллоТГСК у больных острым лимфобластным лейкозом в разных возрастных группах с t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1*

Fig. 1. Overall survival of patients with acute lymphoblastic leukemia after allo-HSCT in different age groups with t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1*

Таблица 3. Однофакторный анализ предикторов общей и бессобытийной выживаемости после аллоТГСК

Фактор	Число больных, *n* (%)	4-летняя ОВ, %	*p*, лог-ранговый критерий	4-летняя БСВ, %	*p*, лог-ранговый критерий
Пол больного					
Женский	12 (57)	28	0,56	17	0,38
Мужской	9 (43)	56		44	
Возраст, лет					
< 1	6 (28)	50	0,89	33	0,92
1–18	5 (24)	20		20	
> 18	10 (48)	42		30	
Статус на момент ТГСК					
1ПКГР	10 (48)	75	< 0,001	58	< 0,001
Другой статус	11 (52)	0		0	
Тип донора					
Совместимый родственный	4 (19)	—		—	
Совместимый неродственный	9 (43)	44		44	
Гаплоидентичный родственный	8 (38)	33	0,97	25	0,71
Пол донора					
Мужской	12 (57)	47	0,12	33	0,52
Женский	9 (43)	26		22	
Источник стволовых клеток					
Периферическая кровь	8 (38)	60	0,15	62	0,02
Другие источники	13 (62)	23		8	
Режим кондиционирования					
Миелоаблативный	10 (48)	30	0,25	20	0,39
Со сниженной интенсивностью	11 (52)	39		34	
Количество (медиана) трансплантированных клеток CD34+					
≥ 6 × 10^6/кг	9 (43)	42	0,89	30	0,97
< 6 × 10^6/кг	12 (57)	37		25	
Дополнительные ХА					
Отсутствовали	8 (38)	60	0,08	50	0,07
Имелись	11 (52)	21		9	
≥ 3 ХА в кариотипе					
Отсутствовали	11 (52)	58	0,04	46	0,04
Имелись	8 (38)	13		0	

«—» — при *n* < 5 расчеты выживаемости не проводились; ХА — хромосомные аномалии.

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение течения ОЛЛ у ребенка до 1 года с диагнозом, установленным в возрасте 3 мес. У ребенка помимо t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1* имели место в кариотипе такие прогностически неблагоприятные признаки, как дупликация производной хромосомы 4, трисомия 8 и «прыгающая» транслокация 1q.

Клиническое наблюдение

Больной У., находился под нашим наблюдением с 6-месячного возраста. Диагноз врожденного пре-В варианта ОЛЛ был установлен в возрасте 3 мес. (14.08.2015 г.), когда был обнаружен высокий лейкоцитоз (125 × 10^9/л) с 92 % бластных элементов, снижение гемоглобина до 84 г/л и тромбоцитов до 101 × 10^9/л. Вскоре после этого был диагностирован и нейролейкоз. Иммунофенотипирование бластных клеток на первом этапе ведения больного не выполняли. Кариотип клеток выглядел как 46,XY,t(4;11)(q21;q23), химерный транскрипт *KMT2A-AFF1* был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. Медикаментозную терапию проводили согласно протоколу MLL-Baby для больных с высоким риском. Достигнута непродолжительная полная клинико-гематологическая ремиссия. Первый молекулярный рецидив лейкоза был зарегистрирован 28.01.2016 г., а вслед за ним был диагностирован и сверхранний изолированный костномозговой рецидив (7.04.2016 г.) с дальнейшим резистентным течением заболевания.

При поступлении больного в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в пунктате костного мозга 17.05.2016 г. обнаружено 75 % бластных элементов с иммунофенотипом: CD19 — 96 %, CD22 — 95,6 %, CD34 — 96,2 %, CD38 — 96,6 % и IgM (цитоплазматическая реакция) — 72,3 % при отрицательной реакции антител с антигенами CD7, CD10, CD13, CD20, CD13, CD20 и IgM. Проведенное на этом этапе цитогенетическое исследование клеток костного мозга позволило выявить кариотип 47,XY, t(4;11)(q21;q23), +8. Кроме того, на основании исследования FISH была отмечена транслокационная перестройка гена *KMT2A*. Результаты серийного цитогенетического исследования в течение всего периода наблюдения за больным представлены в табл. 5. Ввиду явной резистентности

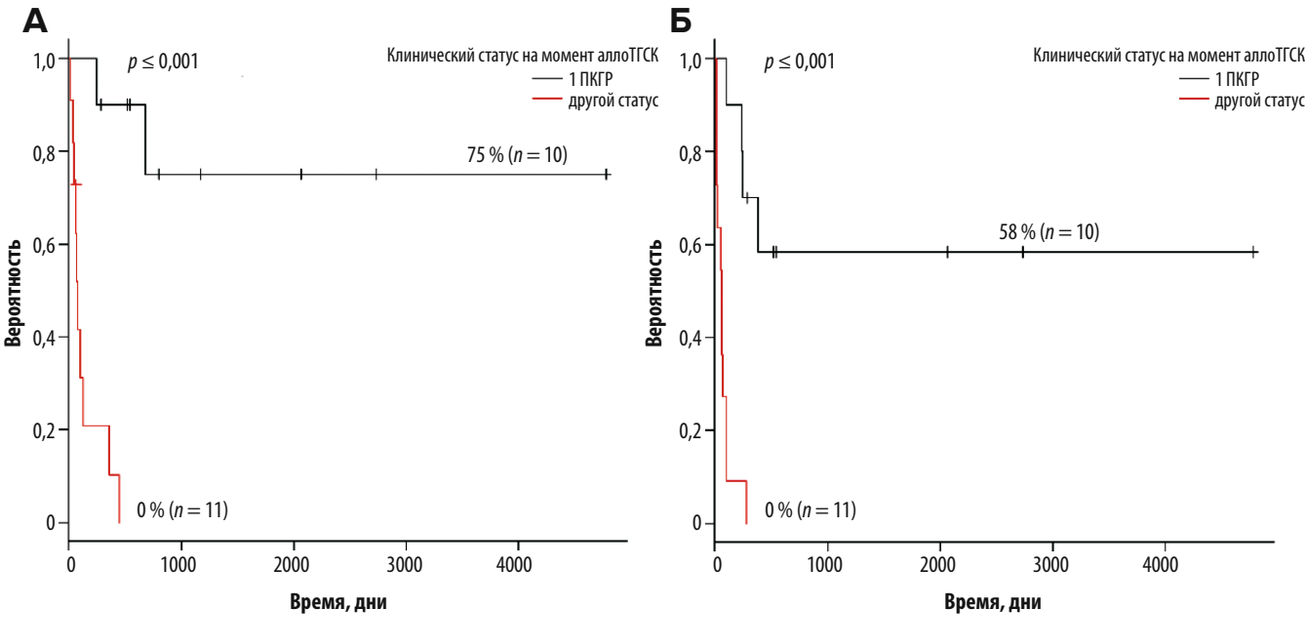

Рис. 2. (*А*) Общая и (*Б*) бессобытийная выживаемость в группах больных (ОЛЛ с t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1*) с различным клиническим статусом на момент аллоТГСК

аллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; 1 ПКГР — первая полная клинико-гематологическая ремиссия; другой статус — вторая ремиссия и рецидив.

Fig. 2. Overall (*А*) and event-free (*Б*) survival in groups of patients (ALL with t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1*) with different clinical status at the time of allo-HSCT

аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; 1 ПКГР — first complete clinico-haematological remission; другой статус (other status) — second remission and relapse.

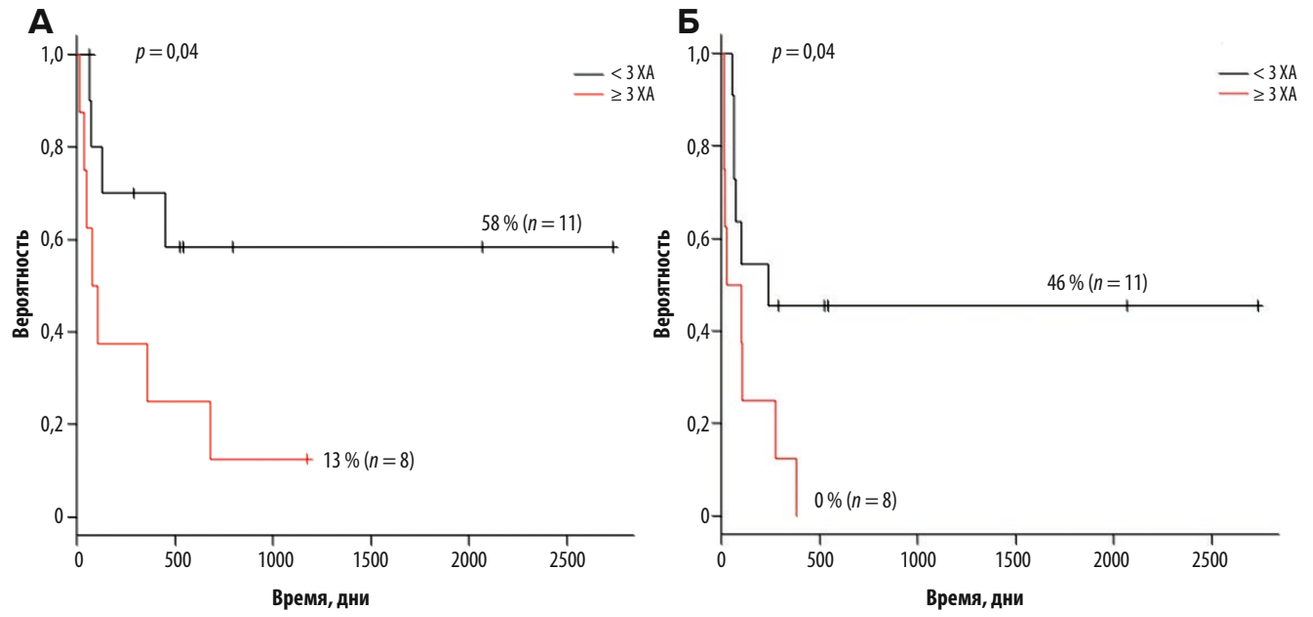

Рис. 3. (*А*) Общая и (*Б*) бессобытийная выживаемость в группах больных (ОЛЛ с t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1*) с наличием или отсутствием в кариотипе ≥ 3 хромосомных аномалий (ХА)

Fig. 3. Overall (*А*) and event-free (*Б*) survival in groups of patients (ALL with t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1*) with presence or absence of ≥ 3 chromosomal anomalies (XA) in karyotype

Таблица 4. Многофакторный анализ предикторов общей и бессобытийной выживаемости после аллоТГСК

	5-летняя ОВ			5-летняя БСВ		
	ОР	95% ДИ	*p*	ОР	95% ДИ	*p*
Клинический статус на момент аллоТГСК (иной, чем 1-я ремиссия*)	26,80	3,28–218,80	0,002	11,18	2,92–42,80	0,0004

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОР — отношение рисков.

* 2-я ремиссия, рецидив.

Таблица 5. Результаты серийного цитогенетического исследования у больного ОЛЛ до и после аллоТГСК

Дата	Кариотип
17.05.16 г., рецидив после химиотерапии	47,XY, t(4;11)(q21;q23), +8[20]
28.06.16 г., после терапии блинатумомабом	49,XY, +1, t(4;11)(q21;q23), +der(4)t(4;11), +8[20]
8.08.16 г., Д+20, прогрессирование после гаплоТГСК	47,XY, t(4;11)(q21;q23), +8[1]/47,Y, der(X) t(X;1)(p22;q21), +8[5]/47,XY, der(2)t(1;2) (q21;q37), t(4;11), +8[2]/47,XY, t(4;11), der(5)t(1;5)(q21;q35), +8[4]/47,XY, t(4;11), +8, der(19)t(1;19)(q21;p13)[4]/47,XY, t(4;11), +8, der(20)t(1;20)(q21;q14)[5]
26.09.16 г., Д+69, прогрессирование после гаплоТГСК	47,XY, t(4;11)(q21;q23), +8[5]/47,Y, der(X) t(X;1)(p22;q21), t(4;11), +8[5]/47,XY, der(2) t(1;2)(q21;q37), t(4;11), +8[2]/47,XY, t(4;11), der(5)t(1;5)(q21;q35), +8[2]/47,XY, t(4;11), der(19)t(1;19)(q21;p13), +8[1]/47,XY, t(4;11), +8, der(20)t(1;20)(q21;q14)[5]/47,XY, t(4;11), +8, der(12)t(1;12)(q21;q24)[1]/47,X, der(Y)t(1;Y)(p11;q21),t(4;11)[1]

лейкозных клеток к проводимой терапии и экспрессии антигена CD19 больному был проведен курс лечения блинатумомабом, ремиссия не достигнута. В то же время в кариотипе опухолевых клеток отмечено появление новых хромосомных аномалий, в т. ч. трисомии 1 и дополнительной производной хромосомы 4 (рис. 4).

Гаплоидентичная трансплантация клеток костного мозга от отца была проведена вне ремиссии спустя 11 мес. после установления диагноза (19.07.2016 г.). У ребенка имело место первичное неприживление трансплантата, осложнившееся присоединением тяжелых инфекций и полиорганной недостаточностью. В связи с неудачей аллоТГСК и крайне неблагоприятным прогнозом заболевания 12.08.2016 г. принято решение о дальнейшем проведении паллиативной сдерживающей терапии по протоколу ALL17. Блок А (дексаметазон + винкристин) в сочетании с люмбальной пункцией с триплетом (цитарабин + метотрексат + преднизолон) проведены с 12.08 по 25.08.2016 г. Блок В (дексаметазон + L-аспарагиназа) начат 26.08.2016 г. В итоге было выполнено 2 введения L-аспарагиназы. В период цитопении имело место присоединение генерализованной инфекции с ростом резистентного штамма *Klebsiela pneumoniae*. Однако усиление комбинированной антибактериальной и противогрибковой терапии привело к прогрессивному нарастанию признаков токсической нефропатии (рост мочевины, снижение темпа диуреза), печеночной токсичности (рост билирубина без цитолитического синдрома). В это же время по данным УЗИ брюшной полости было зарегистрировано увеличение печени с наличием в ее правой доле множественных гипоэхогенных зон округлой формы с нечеткими контурами, что позволило заподозрить системный кандидоз. В этом убеждало и то, что на основании молекулярного мониторирования с помощью серийного измерения уровня экспрессии гена *WT1* данных за наличие диагностически значимых опухолевых проявлений (16 копий/10^4 копий гена *ABL* при пороге разграничения в 250 копий) в этот момент у больного подтвердить не удалось.

Неудачу терапии и аллоТГСК в данном наблюдении, по-видимому, можно объяснить наличием множества прогностически неблагоприятных факторов заболевания. Прежде всего, это вариант ОЛЛ с транслокацией t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1* у ребенка младше 1 года, у которого на фоне клоновой эволюции обнаружены также гиперэкспрессия гена *EVI1* и ряд дополнительных нарушений кариотипа, в

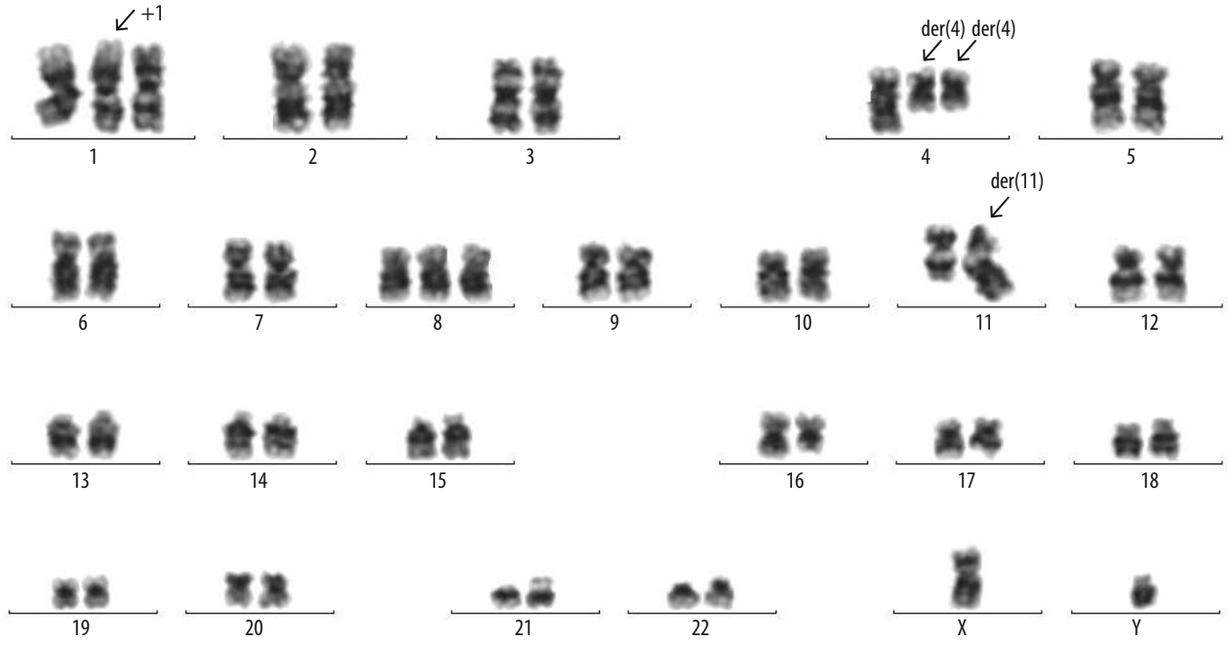

Рис. 4. Кариограмма клетки костного мозга больного ОЛЛ с t(4;11)(q21;q23), трисомией хромосом 1 и 8, а также дополнительной производной хромосомы 4 до аллоТГСК; GTG-бэндинг

Fig. 4. Bone marrow cell karyogram of a patient with ALL with t(4;11)(q21;q23), trisomy 1 and trisomy 8, as well as derivative chromosome 4 before allo-HSCT; GTG-banding

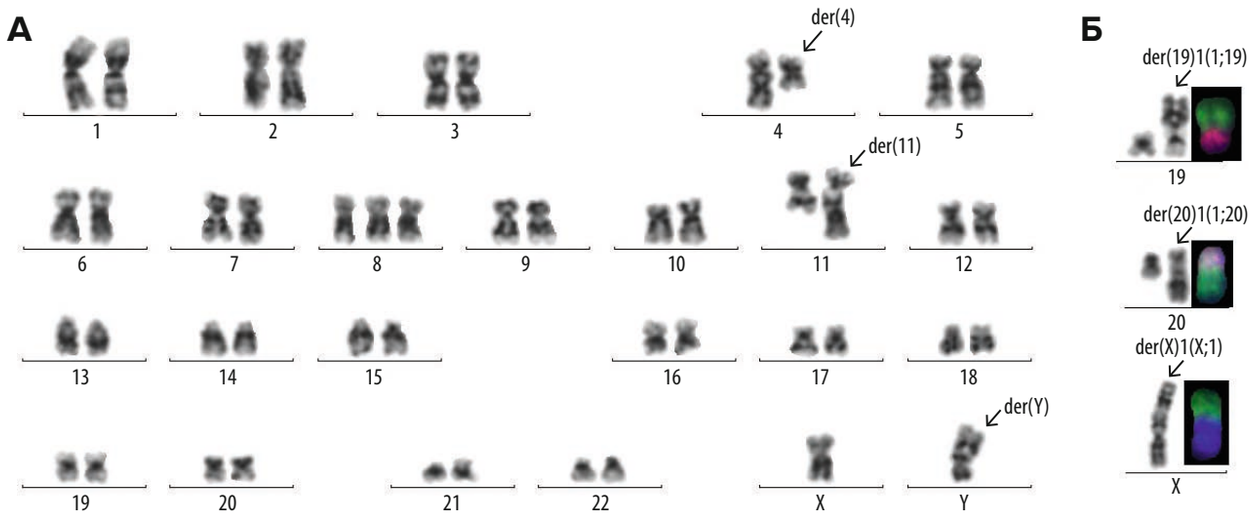

Рис. 5. (*А*) Кариограмма клетки костного мозга больного с посттрансплантационным рецидивом ОЛЛ с t(4;11)(q21;q23), трисомией 8 и «прыгающим» сегментом 1q, транслоцированным на Y-хромосому; GTG-бэндинг. (*Б*) Селективные кариограммы трех клеток костного мозга с «прыгающим» сегментом 1q на разные хромосомы-реципиенты (X, 19 и 20); GTG-бэндинг и многоцветная FISH

Fig. 5. (*A*) Bone marrow cell karyogram of a patient with post-transplantational relapse of ALL with t(4;11)(q21;q23), trisomy 8 and a «jumping» segment 1q, translocated to Y-chromosome; GTG-banding. (*Б*) Selective karyograms of three cells of bone marrow with a «jumping» segment 1q to different recipient chromosomes (X, 19 and 20); GTG-banding and multicolored FISH

т. ч. «прыгающая» транслокация 1q сегмента (рис. 5). Кроме того, гаплоидентичная трансплантация от отца была выполнена в активной фазе заболевания, а не во время ремиссии, которая так и не наступила. Достигнутый уже на посттрансплантационном этапе заболевания кратковременный успех химиотерапии отмечен на фоне тяжелой инфекции, послужившей причиной летального исхода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Больные ОЛЛ с транслокацией t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1* представляют собой группу наибольшего терапевтического риска [13, 14]. Единственным излечивающим это заболевание методом является аллоТГСК, которая должна проводиться как можно раньше после установления диагноза, причем при условии достижения глубокой молекулярной ремиссии с использованием миелоаблативных режимов кондиционирования [6]. Однако даже при соблюдении такого подхода, у большинства детей младше 1 года прогноз остается неутешительным. В нашей когорте из 6 детей до 1 года, получивших гаплоидентичную трансплантацию в различные сроки после диагностики, под наблюдением осталось только 3, т. е. половина, причем максимальная продолжительность клинико-гематологической и молекулярной ремиссий достигла 4776 дней. Следует отметить, что все умершие больные подвергались трансплантации в активном состоянии заболевания. Между тем достижение полных ремиссий у этой категории больных крайне затруднительно. Согласно данным литературы, 5-летняя выживаемость у детей до 1 года с ОЛЛ и вовлечением в различные перестройки гена *KMT2A* (не только *KMT2A-AFF1*), которым аллоТГСК выполнялась в первой ремиссии, составила 48,8 % (95%-й доверительный интервал 33,9–63,7 %) [15]. Приблизительно такие же данные были получены недавно в большом кооперативном исследовании результатов аллоТГСК у детей с ОЛЛ до 1 года, имевших в кариотипе различные варианты перестроек гена *KMT2A* [8]. Проведенное при этом сопоставление данных трансплантации (без гаплоидентичных) и химиотерапии дало основание для вывода о преимуществе аллоТГСК в группе высокого риска. В противоположность этому 5-летняя ОВ достигала 75 % при проведении HLA-совместимых родственных и неродственных аллоТГСК у 12 больных ОЛЛ с t(4;11)(q21;q23) в возрасте 1–15 лет. Больные на момент трансплантации находились в первой полной ремиссии [16]. С этой точки зрения наши данные в группе больных в возрасте 1–18 лет с 5-летней ОВ 20 % после трансплантации представляются чрезвычайно скромными. Объяснением такой неудачи может служить то обстоятельство, что только 2 из 5 наших больных на момент трансплантации находились в первой полной клинико-гематологической и молекулярной ремиссии. Одна из больных, которой выполнена HLA-совместимая неродственная ТГСК, остается в продолжительной ремиссии в течение 2375 дней.

То, что первая полная ремиссия больше всего отражается на показателях ОВ и БСВ, продемонстрировал проведенный нами статистический анализ во всей когорте больных. По данным однофакторного анализа, наибольшее значение в отношении ОВ и БСВ имело наличие первой ремиссии на момент трансплантации ($p < 0{,}001$ для обоих). Кроме того, показатели ОВ и БСВ были ниже у больных с тремя и более хромосомных нарушений ($p = 0{,}04$ для обоих). В то же время возраст больных, тип донора, режим кондиционирования, количество трансплантированных ГСК не отражались на продолжительности жизни после аллоТГСК. По данным многофакторного анализа, единственным независимым предиктором для ОВ и

БСВ было достижение полной клинико-гематологической и молекулярной ремиссий на момент трансплантации (p = 0,002 и p = 0,0004 соответственно). Что касается больных старшей возрастной группы, среди которых на момент трансплантации в первой ремиссии находились 5 из 10 больных, причем большинство из них имели комплексные хромосомные нарушения, 5-летняя ОВ и БСВ составили 42 и 30 % соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, аллоТГСК, безусловно, показана больным ОЛЛ с высоким риском, связанным с транслокацией t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1*. Однако результаты трансплантации могут быть существенно улучшены при условии выполнения ее на этапе первой полной клинико-гематологической и молекулярной ремиссии, причем в самый ранний срок. Представленный в работе клинический пример показывает, что достижение такой ремиссии при этом виде лейкоза — непростая задача даже при использовании таких современных таргетных препаратов, как блинатумомаб. В связи с этим дальнейший прогресс терапии следует искать в разумном использовании новых таргетных препаратов, которые, хотя бы на время, способны индуцировать стойкую молекулярную ремиссию. Это предоставит возможность незамедлительно воспользоваться достигнутой ремиссией для выполнения аллоТГСК.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Т.Л. Гиндина.
Сбор и обработка данных: Т.Л. Гиндина.
Предоставление материалов исследования: Т.Л. Гиндина, О.В. Паина, А.С. Боровкова, П.В. Кожокарь, О.А. Слесарчук, Я.В. Гудожникова, Е.И. Дарская, А.Л. Алянский.
Анализ и интерпретация данных: Т.Л. Гиндина, Н.Н. Мамаев.
Подготовка рукописи: Т.Л. Гиндина, Н.Н. Мамаев, О.В. Паина.
Окончательное одобрение рукописи: Б.В. Афанасьев, С.Н. Бондаренко.
Административная поддержка: Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marchesi F, Girardi K, Avvisati G. Pathogenetic, clinical and prognostic features of adult t(4;11)(q21;q23)/MLL-AF4 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia. Adv Hematol. 2011;2011:1–8. doi: 10.1155/2011/621627.
2. Marks DI, Moorman AV, Chilton L, et al. The clinical characteristics, therapy and outcome of 85 adults with acute lymphoblastic leukemia and t(4;11)(Q21;Q23)/MLL-AFF1 prospectively treated in the UKALLXII/ECOG2993 trial. Haematologica. 2013;98(6):945–52. doi: 10.3324/haematol.2012.081877.
3. Vey N, Thomas X, Picard C, et al. Allogeneic stem cell transplantation improves the outcome of adults with t(1;19)/E2a-PBX1 and t(4;11)/MLL-AF4 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective multicenter LALA-94 study. Leukemia. 2006;20(12):2155–66. doi: 10.1038/sj.leu.2404420.
4. Cimino G, Cenfra N, Elia L, et al. The therapeutic response and clinical outcome of adults with ALL1(MLL)/AF4 fusion positive acute lymphoblastic leukemia according to the GIMEMA experience. Haematologica. 2010;95(5):837–40. doi: 10.3324/haematol.2009.009035.
5. Koh K, Tomizawa D, Saito MA, et al. Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-arrangement-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2015;29(2):290–6. doi: 10.1038/leu.2014.172.
6. Parma M, Vigano C, Fumagatti M, et al. Good outcome for very high risk adult B cell acute lymphoblastic leukemia carrying genetic abnormalities t(4;11)(q21q23), if promtly submitted to allogeneic transplantation after obtaining a good molecular remission. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2015;7(1):e2015041. doi: 10.4084/MJHID.2015.041.
7. Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, et al. Infant acute lymphoblastic leukaemia with MLL gene arrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2004;104(12):3527–34. doi: 10.1182/blood-2004-04-1390.
8. Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: Results from the Interfant-99 Study. Blood. 2010;116(15):2644–50. doi: 10.1182/blood-2010-03-273532.
9. Kato M, Hasegawa D, Kato K, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for infant acute lymphoblastic leukemia with KMT2A (MLL) rearrangements: a retrospective study from the paediatric acute lymphoblastic leukemia working group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation. Br J Haematol. 2015;168(4):564–70. doi: 10.1111/bjh.13174.
10. Wang Y, Liu QF, Liu Dh, et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of patients with mixed-lineage-leukemia-rearranged acute leukemia: results from a prospective, multi-center study. Am J Hematol. 2014;89(2):130–6. doi: 10.1002/ajh.23595.
11. Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Бархатов И.М. и др. Сложные повреждения хромосом у больных с рецидивами острых лейкозов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Терапевтический архив. 2012;8:61–6.
[Gindina TL, Mamaev NN, Barkhatov IM, et al. Complex chromosome damages in patients with recurrent acute leukemias after allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. Terapevticheskii arkhiv. 2012;8:61–6. (In Russ)]
12. Schaffer L, McGovan-Jordan J, Schmid M. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel: S. Karger; 2013. p. 140.
13. Sanjuan-Pla A, Bueno C, Prieto C, et al. Revisiting the biology of infant t(4;11)/MLL-AF41 B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;126(25):2676–85. doi: 10.1182/blood-2015-09-967378.
14. Motllo C, Ribera J-M, Morgades M, et al. Frequency and prognostic significance of t(v;11q23)/KMT2A rearrangements in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with risk-adapted protocols. Leuk Lymphoma. 2017;58(1):145–52. doi: 10.1080/10428194.2016.1177182.
15. Dreyer ZE, Dinndorf PA, Camitta B, et al. Analysis of the role of hematopoietic stem-cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and MLL gene rearrangements: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2011;29(2):214–22. doi: 10.1200/jco.2009.26.8938.
16. Tomizava D, Kato M, Takahashi H, et al. Favourable outcome in non-infant children with MLL-AF4-positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Tokyo Children's Cancer Study Group. Int J Hematol. 2015;102(5):602–10. doi: 10.1007/s12185-015-1869-y.