

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром лимфобластном лейкозе с транслокацией t(12;21)(p13;q22)

Н.Н. Мамаев¹, Е.В. Семенова¹, Н.В. Станчева¹, В.А. Катерина¹, И.М. Бархатов¹, А.В. Евдокимов¹, Э.Г. Бойченко², Т.Л. Гиндина¹, В.М. Кравцова¹, Л.С. Зубаровская¹, Б.В. Афанасьев¹

¹ Институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, 117022, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Детская городская больница № 1, 198205, ул. Авангардная, д. 14 А, Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕФЕРАТ

Представлены результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) у 10 детей (4 мальчика и 6 девочек в возрасте 4–17 лет, средний возраст 9,8 года) с рецидивами острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) со слитным геном *TEL-AML1*. Продолжительность первой ремиссии варьировала от 20 до 70 мес. (в среднем 39,9 мес.). Трансплантация была выполнена 6 больным во второй или более гематологической ремиссии, а у остальных 4 — при рецидивах. Трансплантат от HLA-совместимых родственных ($n = 3$) и неродственных ($n = 3$) доноров использован у 6 больных, у 4 пациентов в связи с отсутствием донора принято решение о выполнении гаплоидентичной трансплантации. В 8 наблюдениях режимы кондиционирования были миелоаблативными, в 2 — сниженной интенсивности. Успешное приживление трансплантата имело место у 9 (90 %) из 10 больных. В случае же неприживления трансплантата у 1 больного была проведена дополнительная гаплоидентичная трансплантация. Мониторинг лечения осуществляли с помощью серийного определения уровня экспрессии слитного гена *TEL-AML1*, уровня донорского химеризма, а также содержания бластных клеток в костном мозге и крови. Исследование показало что, у 4 больных в возрасте до 4 лет экспрессия гена *TEL-AML1* имела место на всех этапах лечения, включая пред- и посттрансплантационный периоды. В соответствии с этим изменялись также донорский химеризм и содержание бластных клеток в костном мозге и/или крови. Напротив, у 3 других больных экспрессия гена *TEL-AML1* перед аллоТГСК была низкой, а после ее выполнения — не обнаруживалась.

В целом 7 больных остаются под наблюдением в течение 178–2627 дней (в среднем 870 дней), включая 2 пациентов с посттрансплантационными рецидивами. В то же время 3 больных умерли на 20–263-й день после аллоТГСК. Обнаруженные различия результатов терапии предположительно могут быть объяснены возможностью вовлечения в лейкозный процесс не только гемопоэтических, но и мезенхимных элементов, что для больных с данной патологией было показано в исследовании S. Shalapur и соавт. (2010). Однако это нуждается в подтверждении.

Ключевые слова: ОЛЛ, транслокация t(12;21)(p13;q22), аллоТГСК, молекулярный мониторинг, разница в ответе на лечение.

Принято в печать: 22 мая 2014 г.

Н.Н. Мамаев — д-р мед. наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантации, +7 812 233 1243, nikmamaev524@gmail.com

Е.В. Семенова — д-р мед. наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантации

Н.В. Станчева — канд. мед. наук, заведующая отделением трансплантации детского возраста, n.stancheva@mail.ru

В.А. Катерина — фельдшер-лаборант лаборатории трансплантологии молекулярной гематологии

И.М. Бархатов — канд. мед. наук, заведующий лабораторией трансплантологии и молекулярной гематологии

А.В. Евдокимов — врач-лаборант лаборатории трансплантологии молекулярной гематологии

Э.Г. Бойченко — д-р мед. наук, заведующий отделением гематологии, boychenko-elmira@yandex.ru

Т.Л. Гиндина — канд. мед. наук, заведующая лабораторией цитогенетики и диагностики наследственных заболеваний, tatgindina@gmail.com

В.М. Кравцова — заведующая клинической лабораторией, lab-bmt@mail.ru

Л.С. Зубаровская — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора, bmt@spb-gmu.ru

Б.В. Афанасьев — д-р мед. наук, профессор, директор НИИ Детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, director-bmt@spb-gmu.ru

Для переписки: Н.Н. Мамаев, 117022, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, +7 812 233 1243, nikmamaev524@gmail.com

Для цитирования: Мамаев Н.Н., Семенова Е.В., Станчева Н.В., Катерина В.А., Бархатов И.М., Евдокимов А.В., Бойченко Э.Г., Гиндина Т.Л., Кравцова В.М., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром лимфобластном лейкозе с транслокацией t(12;21)(p13;q22). Клини. онкогематол. 2014; 7(3): 327–34.

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for ALL Patients with t(12;21)(p13;q22) Translocation

N.N. Mamaev¹, E.V. Semenova¹, N.V. Stancheva¹, V.A. Katerina¹, I.M. Barkhatov¹, A.V. Evdokimov¹, E.G. Boichenko², T.L. Gindina¹, V.M. Kravtsova¹, L.S. Zubarovskaya¹, B.V. Afanas'ev¹

¹ R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation under I.P. Pavlov State Medical University, L'va Tolstogo str., 6/8, Saint-Petersburg, 117022, Russian Federation

² 1st Municipal Children's Hospital, Avangardnaya str., 14 A, Saint-Petersburg, 198205, Russian Federation

ABSTRACT

The results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) in 10 pediatric patients (4 boys, 6 girls at the age of 4 to 17 years, mean age is 9.8 years) with relapses of acute lymphoblastic leukemia (ALL) with *TEL-AML1* fusion gene are presented. The first remission duration ranged from 20 to 70 months (mean duration 39.9 months). Transplantation was performed in 6 patients during the second (and further) remission, whereas 4 patients underwent transplantation during the relapse. Six patients received a graft from matched related ($n = 3$) or unrelated ($n = 3$) donors, haploidentical HSCT was performed in four other patients because there was no donor. Conditioning regimens were myeloablative in 8 cases and RIC (Reduced Intensity Conditioning) in 2 cases. Successful engrafting took place in 9 (90 %) of 10 patients. Additional haploidentical transplantation was performed in 1 case, when the transplant was rejected.

Monitoring of treatment was performed by means of serial testing of *TEL-AML1* fusion gene expression level, of serial donor chimerism and the blast cell count in bone marrow and peripheral blood. The study demonstrated that four patients younger than 4 years had *TEL-AML1* gene expression at all stages of their disease, including pre- and post-transplantation period. Due to it, even the donor chimerism and blast cell count in bone marrow and/or peripheral blood changed. On the contrary, in 3 more patients, *TEL-AML1* gene expression levels were low before alloHSCT, being absent after HSCT.

In general, seven patients have been monitored for 178–2627 days (at the average of 870 days) including two patients with post-transplant relapses. At the same time, 3 patients died on days 20–263 after transplantation.

The observed difference in response to chemotherapy might be supposedly explained by involvement of not only hematopoietic, but also mesenchymal cells into the leukemic process (this fact was demonstrated for this group of patients by S. Shalpour et al., 2010). But this fact should be confirmed in further studies.

Keywords: ALL, t(12;21)(p13;q22) translocation, alloHSCT, molecular monitoring, difference in response to treatment.

Accepted: May 22, 2014

N.N. Mamaev — DSci, professor, professor of the subdepartment of hematology, transfusiology, and transplantology, +7 812 233 1243, nikmamaev524@gmail.com

E.V. Semenova — DSci, Associate Professor of the subdepartment of hematology, transfusiology, and transplantology

N.V. Stancheva — PhD, Head of department of pediatric transplantology, n.stancheva@mail.ru

V.A. Katerina — Laboratory medical assistant in the laboratory of transplantology and molecular hematology

I.M. Barkhatov — PhD, Head of the laboratory of transplantology and molecular hematology

A.V. Evdokimov — Laboratory doctor in the laboratory of transplantology and molecular hematology

E.G. Boichenko — DSci, Head of department of hematology, boychenko-elmira@yandex.ru

T.L. Gindina — PhD, Head of laboratory of cytogenetics and diagnosing hereditary diseases, tatgindina@gmail.com

V.M. Kravtsova — Head of clinical laboratory, lab-bmt@mail.ru

L.S. Zubarovskaya — DSci, Professor, Deputy director, bmt@spb-gmu.ru

B.V. Afanas'ev — DSci, Professor, Director of R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation.

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, director-bmt@spb-gmu.ru

Address correspondence to: N.N. Mamaev, L'va Tolstogo str., 6/8, Saint-Petersburg, 117022, Russian Federation, +7 812 233 1243, nikmamaev524@gmail.com

For citation: Mamaev N.N., Semenova E.V., Stancheva N.V., Katerina V.A., Barkhatov I.M., Evdokimov A.V., Boichenko E.G., Gindina T.L., Kravtsova V.M., Zubarovskaya L.S., Afanas'ev B.V. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for ALL Patients with t(12;21)(p13;q22) Translocation. *Klin. onkogematol.* 2014; 7(3): 327–34 (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Самым частым нарушением кариотипа при остром лимфо-бластном лейкозе (ОЛЛ) у детей является транслокация t(12;21)(p13;q22) с формированием слитного гена *TEL-AML1*. Эта скрытая (криптическая) транслокация была открыта в 1994 г. методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) [1]. В большинстве случаев она прогностически благоприятна, причем не только у детей [2–6], но и у взрослых [7, 8]. Показатели общей и безрецидивной выживаемости у таких больных значительно выше,

чем у пациентов с ее отсутствием [4, 6]. По последним данным, рецидивы заболевания в Европе развиваются у 17–25 % больных ОЛЛ с транслокацией t(12;21) [9, 10]. В то же время в США, где интенсивность терапии при этом виде лейкоза выше, чем в Европе, частота рецидивов значительно ниже [6]. Судьба больных с рецидивами неоднозначна. У части из них удается получить достаточно продолжительные ремиссии на фоне одной химиотерапии, в то время как у других заболевание характеризуется непрерывно рецидивирующим течением, что ставит вопрос о целесообразности выполнения аллогенной трансплантации

гемопозитических стволовых клеток (аллоТГСК). Согласно опубликованным данным, к настоящему времени была проведена только одна аллоТГСК при таком варианте лейкоза у взрослого больного, продолжительность жизни которого после трансплантации составила около 5 лет [7].

В настоящей работе представлен ретроспективный анализ результатов различных видов аллоТГСК, выполненных в Институте детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой у 10 детей с рецидивами ОЛЛ с t(12;21)(p13;q22).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Как видно из данных табл. 1, возраст больных на момент проведения аллоТГСК варьировал от 4 до 17 лет (средний возраст 9,8 года). Длительность первой клинико-гематологической и молекулярной ремиссий колебалась от 20 до 70 мес. (в среднем 39,9 мес.). У 6 больных трансплантация была выполнена от HLA-совместимых родственных (№ 6, 7, 10) и неродственных (№ 1, 3, 5) доноров, у остальных (№ 2, 4, 8, 9) — от гаплоидентичных родственников. В качестве режима кондиционирования у большинства больных отдали предпочтение миелоаблативным, а у двух (№ 2, 8) — режимам со сниженной интенсивностью доз. В итоге успешное приживление трансплантата имело место у 9 пациентов, а неприживление — у 1 (№ 2), что поставило нас перед необходимостью в данном наблюдении провести повторную, на этот раз гаплоидентичную, трансплантацию.

В силу особенностей этого типа ОЛЛ для постановки окончательного диагноза и мониторинга результатов его лечения был использован молекулярный метод количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) применительно к *TEL-AML1*. Обобщенные результаты ПЦР-исследования представлены в табл. 2. Кроме того, серийно анализировали уровень донорского химеризма и содержание бластных элементов в костном мозге и крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из данных табл. 2, у 4 (№ 1–4) из 6 больных до 10 лет экспрессия гена *TEL-AML1* была отмечена на всех этапах заболевания, в т. ч. после аллоТГСК. При этом просматривается сопряженность этих данных, с одной стороны, с падением уровня донорского химеризма, с другой — с нарастанием содержания бластных элементов в костном мозге и крови.

У других же больных (№ 5–8 и 10) экспрессию гена *TEL-AML1* в посттрансплантационный период или совсем не регистрировали, или отмечали ее в единичных измерениях. Особый интерес представляют результаты определения экспрессии гена *TEL-AML1* у одной из наших больных (№ 9). Перед трансплантацией и продолжительное время после нее экспрессию гена регистрировать не удавалось, но в период гематологического рецидива она достигла высокого уровня, что, естественно, сопровождалось параллельным снижением донорского химеризма (31.05.2013; см. табл. 2).

В итоге ко времени написания статьи под наблюдением оставалось 7 больных, включая двух (№ 3, 9) в рецидиве заболевания, 3 больных (№ 1, 4, 5) умерли. Причинами смерти стали рецидив ($n = 1$), прогрессирование заболевания ($n = 1$), а также хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) III–IV степени. Поскольку общий срок наблюдения за перенесшими аллоТГСК больными пока небольшой, делать выводы о целесообразности такого подхода при рецидивах ОЛЛ с транслокацией t(12;21)(p13;q22) пока преждевременно. Необходимо лишь отметить, что продолжительность жизни 2525 дней была зарегистрирована нами у подростка 17 лет (№ 10), который получил аллоТГСК от HLA-совместимого брата. В то же время минимальная продолжительность жизни была у девочки 8 лет (№ 4), у которой трансплантат был получен от HLA-совместимого родственника, а лабораторные признаки рецидива заболевания обнаруживались как на момент трансплантации, так и после нее.

Отмеченная разница в клиническом течении заболевания у пациентов с одним и тем же цитогенетическим и молекулярным подтипом ОЛЛ заслуживает внимания. Гипотетически она может быть объяснена вовлечением в патологический процесс больных в возрасте до 9 лет из прогностически неблагоприятной группы не только гемопозитических, но и мезенхимных (стромальных) элементов, что было недавно продемонстрировано [11]. В частности, в этих исследованиях было показано, что свойственные лейкозным элементам изменения хромосом определялись методом FISH в 11 из 49 тестированных культурах мезенхимных клеток, в т. ч. от 5 больных с обсуждаемой в работе транслокацией t(12;21)(p13;q22). Следует отметить, что все интересующие нас больные на момент посадок культур мезенхимных клеток из аспиратов костного мозга были в ремиссии. На основании данных

Таблица 1. Характеристика больных

Больной №	Имя, возраст, пол	Лечение до аллоТГСК	Длительность 1-й ремиссии, мес.	Статус перед аллоТГСК	Тип аллоТГСК	Исход	Продолжительность жизни после аллоТГСК, дни
1	З.Е., 4, ж	NHL-BFM-90	7	Рец.	Н/р	Смерть	263
2	Н.В., 6, ж	COALL-92 ↑	42	Рец.	Гапло	Рем.	324+
3	Р.Т., 7, м	COALL-92 ↑	22	Рец.	Н/р	Рец.	178+
4	С.В., 8, ж	COALL-92 ↓	24	Рец.	Гапло	Смерть	20
5	М.А., 9, ж	ALL-BFM 90	20	Рем.	Н/р	Смерть	140
6	К.Д., 10, ж	ALL-MB-2002	62	Рем.	Род.	Рем.	332+
7	Б.М., 12, м	COALL-92 ↓	70	Рем.	Род.	Рем.	1321+
8	А.А., 12, м	COALL-92 ↑	45	Рем.	Гапло	Рем.	505+
9	Ф.А., 13, ж	ALL-BFM-2000	24	Рем.	Гапло	Рец.	803+
10	К.А., 17, м	COALL-92 ↓	23	Рем.	Род.	Рем.	2627+

Гапло — гаплоидентичный; Н/р — неродственный; Рем. — ремиссия; Рец. — рецидив; Род. — родственный; ↑ и ↓ — протоколы химиотерапии для больных с высоким и низким риском соответственно.

Таблица 2. Результаты мониторинга уровня экспрессии гена *TEL-AML1*, донорского химеризма и относительного содержания бластных клеток в костном мозге/крови у больных с рецидивами В-ОЛЛ с транслокацией t(12;21)(p13;q22) до и после аллотГСК (n = 10)

Больной №	Имя, возраст, пол	Дата аллотГСК	Дата анализа	Уровень экспрессии гена		Донорский химеризм, %	Бластные клетки КМ/кровь	
				<i>TEL-AML1</i>				
1	З.Е., 4, ж	31.08.10	13.07.09	–			95,0/40,0	
			09.03.10	–			86,1/21,0	
			28.04.10	–			1,0/–	
			28.06.10	–			2,5/–	
			27.07.10	0,224			1,6/0	
			23.08.10	–			–/1,0	
			26.08.10	–			–/10,0	
			27.09.10	–	> 95		1,6/0	
			01.10.10	–	–		–/1,0	
			14.10.10	0,418	> 95		0,6/0	
			25.10.10	–	> 95		–/0	
			01.11.10	–	90–95		–/0	
			08.11.10	34,7	50–60		49,8/0	
			07.12.10	29,98	50–60		63,0/0	
			13.12.10	–	> 95		–/0	
			27.12.10	–	90–95		–/5,0	
			29.12.10	76,0	40–50		96,2/8,0	
			08.01.11	–	90–95		–/–	
			31.01.11	31,86	50		23,4/0	
			10.02.11	–	–		–/18,0	
15.03.11	36,9	–		–/4,0				
13.04.11	–	80–90		–/8,0				
2	Н.В., 6, ж	04.06.12	08.12.11	589,0	–		–/19,0	
			06.01.12	50,28	–		22,2/0	
			25.01.12	–	–		8,4/8,0	
			22.02.12	7,8	–		0/0	
			28.03.12	1,19	–		2,4/2,0	
			28.05.12	0,8	–		0,8/0	
			26.06.12	–	–		–/–	
			11.07.12	0,13	5–10		1,0/1,0	
			21.08.12	0,06	< 5		3,0/–	
			18.09.12	0	< 5		2,0/–	
			15.11.12	22,2	–		8,4/0	
			26.12.12	30,0	–		–/–	
			15.01.13	0,8	–		–/2,0	
			24.01.13	4,5	< 5		0,8/0	
			21.02.13	10,0	–		2,4/0	
			14.03.13	18.04.13	0	> 95		0,8/0
			21.05.13	0	–		1,4/0	
			20.06.13	0	> 95		0/0	
			14.08.13	0	> 95		0/0	
			11.09.13	0	> 95		0/0	
18.09.13	0	–		–/–				
25.01.12	–	–		8,4/8,0				
22.02.12	7,8	–		0/0				
28.03.12	1,19	–		2,4/2,0				
3	Р.Т., 7, м	07.08.13	06.05.11	–			81,0/38,0	
			24.05.11	–			52,0/–	
			14.06.11	–			16,0/–	
			20.07.11	0,1			2,0/0	
			05.09.11	0,04			–/–	
			15.11.11	–			5,8/–	
			21.03.12	0,046			2,2/–	
			31.05.12	0,008			3,4/	
			26.07.12	0			3,6/–	
			12.09.12	–			–/0	
			25.10.12	0			5,0/1,0	
			13.11.12	0			–/0	
			21.02.13	0,2			0,4/0	
			21.03.13	10,3			4,6/–	
			14.05.13	539,3			31,8/0	
			26.06.13	302,0			26,0/0	
			16.07.13	2,45			7,4/0	
			23.08.13	–	> 95		2,0/0	
			05.09.13	0,89	–		0,4/0	
			01.10.13	–	> 95		–/0	
07.10.13	20,0	> 95		1,2/0				
23.10.12	–	–		–/1,0				
31.10.13	20,65	–		20,0/0				
06.11.13	0,05	–		–/0				
19.12.13	16,48	> 97		1,0/0				
09.01.14	–	–		–/0				

Острый лимфобластный лейкоз с t(12;21)(p13;q22)

Больной №	Имя, возраст, пол	Дата аллотГСК	Дата анализа	Уровень экспрессии гена	Донорский химеризм,	Бластные клетки КМ/кровь
				TEL-AML1	%	
4	С.В., 8, ж	11.01.12	01.06.09	-		-/1,0
			15.06.09	-		45,2/5,0
			03.08.09	0,14		-/-
			14.09.09	0		-/-
			08.10.09	-		-/0
			29.07.10	-		-/1,0
			30.09.10	-		-/9,0
			10.12.10	-		-/20,0
			20.06.11	891,0		-/-
			22.08.11	18,92		85,0/-
			19.09.11	203,0		72,8/0
			22.09.11	-		-/3,0
			26.09.11	-		-/6,0
			29.09.11	-		-/1,0
			03.10.11	-		-/1,0
			06.10.11	-		-/3,0
			07.11.11	22,6		4,2/1,0
			10.11.11	-		-/0
			17.11.11	-		-/1,0
			24.11.11	-		-/5,0
19.12.11	487,0		-			
20.12.11	-		16,0/-			
30.12.11	-		-/-			
5	М.А., 9, ж	02.07.09	18.06.09	0	-	-/-
			14.07.09	-	80-95	-/-
			16.07.09	0	> 95	0,8/-
			21.08.09	-	> 95	-/-
			30.09.09	-		1,4/-
			01.10.09	0	> 95	-/-
			14.12.09	-	> 95	-/-
			29.12.09	-	> 95	-/0
6	К.Д., 10, ж	06.03.13	26.01.13	-		2,0/-
			20.02.13	0		4,8/0
			26.03.13	0	> 95	3,4/0
			01.04.13	-	> 95	-/-
			08.04.13	-	> 95	-/-
			06.05.13	0	> 95	-
			21.05.13	-	> 95	-/-
			28.05.13	-	> 95	-/-
			19.06.13	0	> 95	-/-
			7	Б.М., 12, м	21.06.10	08.02.10
26.03.10	0	-				-/-
11.06.10	0	-				-/-
15.07.10	0	80-90				1,0/0
26.08.10	0	-				0/0
02.09.10	0	> 95				2,5/-
30.09.10	0	-				1,0/-
11.10.10	0	90-95				-/0
21.10.10	0	90-95				-/-
25.10.10	0	-				2,5/-
23.11.10	0	-				1,5/-
16.12.10	0	> 95				5,0/-
20.12.10	0	-				1,0/-
30.05.11	0	> 95				4,4/-
12.07.11	0	> 95				-/-
14.03.12	-	90-95				-/-
12.07.12	-	> 95				1,8/0
26.08.13	0	> 95				2,8/-
8	А.А., 12, м	14.09.12	19.09.11	27,57		-/-
			07.10.11	0,022		-/-
			27.10.11	0		-/-
			25.11.11	0		-/-
			01.02.12	0		-/-
			15.03.12	6,37		1,2/0
			17.04.12	0		-/-
			06.09.12	0	-	3,2/0
			15.10.12	0	> 95	3,6/0
			13.11.12	0	> 95	3,4/0
			06.02.13	-	> 95	-/-
			15.03.13	-	> 95	-/-
			12.04.13	-	> 95	-/-
			04.07.13	0	> 95	-/-

Окончание на след. странице

Таблица 2. Окончание

Больной №	Имя, возраст, пол	Дата аллотГСК	Дата анализа	Уровень экспрессии гена	Донорский химеризм,	Бластные клетки КМ/кровь
				<i>TEL-AML1</i>	%	
9	Ф.А., 13, ж	21.12.11	31.10.07	—	—	93,0/—
			01.01.10	—	—	—/0
			18.10.10	—	—	0,5/—
			30.03.11	0	—	0,8/—
			23.06.11	15,47	—	—/—
			20.07.11	—	—	27,0/—
			10.08.11	—	—	9,0/—
			31.08.11	—	—	11,0/—
			19.09.11	—	—	27,0/—
			12.10.11	—	—	3,0/—
			21.11.11	—	—	2,0/—
			08.12.11	—	—	0/—
			16.12.11	—	—	—/0
			20.12.11	—	—	0/0
			27.12.11	—	—	—/0
			01.03.12	0	—	1,6/0
			06.01.12	—	80–90	—/—
			10.01.12	0	90 > 95	0,8/—
			18.01.12	0	—	0/—
			20.01.12	—	—	—/0
			06.02.12	0	90–95	0/—
			13.02.12	—	> 95	—/0
			20.02.12	—	—	—/0
			01.03.12	—	—	1,6/—
			05.03.12	0	—	—/—
			03.04.12	0	> 95	3,0/—
			16.04.12	—	> 95	—/—
			23.04.12	—	> 95	—/0
			05.05.12	—	> 95	—/—
			14.05.12	—	> 95	—/—
			31.05.12	—	> 95	1,8/—
			28.06.12	—	> 95	—/0
			09.07.12	—	> 95	—/0
11.07.12	0	> 95	1,4/—			
16.07.12	—	—	—/0			
06.12.12	—	—	1,0/0			
29.08.13	—	—	—/0			
06.12.12	0	—	—/—			
16.05.13	61,2	> 95	1,8/0			
31.05.13	148,0	70–80	23,0/2,0			
04.07.13	8,84	90–95	1,0/—			
08.07.13	—	—	—/0			
19.07.13	—	—	—/0			
18.09.13	83,7	70–80	—/0			
10	К.А., 17, м	23.11.06	05.05.04	++	—	95,0/—
			01.04.06	—	—	85,4/—
			08.02.07	—	50	3,0/—
			10.04.07	—	—	2,6/—
			16.04.09	—	—	4,8/0
			29.05.09	—	> 95	4,0/0
			12.08.09	0	> 95	—/—
			22.10.09	0	> 95	2,6/0
			12.04.10	—	—	2,6/0
			24.01.11	0	> 95	—/—
			12.04.12	0	> 95	2,6/0
			06.12.12	0	—	—/—
			19.08.13	0	> 95	—/—

КМ-рец. — костномозговой рецидив.

ПРИМЕЧАНИЕ. Полужирным шрифтом выделены данные по содержанию бластных клеток в костном мозге или крови, превышающие 5 и 0 % соответственно. «—» — результаты исследования в этот день отсутствовали.

об идентичности цитогенетических находок в лейкозных и стромальных элементах больных ОЛЛ было высказано предположение о возникновении таких универсальных патологических стволовых клеток еще на этапе внутриутробного развития плода.

Отсюда правомочно предположение, что определяемая у части наших больных на всем протяжении заболевания высокая экспрессия гена *TEL-AML1* могла быть связана не только с гемопоэтическими, но и с мезенхимными элементами.

Что касается факта отсутствия рецидивов лейкоза в группе таких больных из американских и канадских центров, которых лечили более интенсивно, то это дает основание предполагать, что в условиях интенсивной терапии отрицательное влияние на результаты ее лейкозной стромы нивелируется. Естественно, чтобы ответить на все эти вопросы, нужны новые параллельные исследования геномного статуса в кроветворных и стромальных элементах костного мозга больных лейкозами с заведомо известными хромосомными перестройками,

которые могут быть идентифицированы в интерфазных клетках методом FISH. По-видимому, основной акцент в этих исследованиях должен быть сделан на больных до 10 лет, у которых вероятность внутриутробного возникновения лейкоза более высока, а резистентность к терапии и посттрансплантационные рецидивы заболевания, по нашим собственным данным, встречаются чаще. Иллюстрацией сказанному могут служить приведенные ниже краткие выписки из историй болезни некоторых наших пациентов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Больной Р.Т., 7 лет (№ 3). Первые симптомы заболевания (боль в коленных суставах и шейном отделе позвоночника, повышение температуры тела до фебрильных цифр) появились в конце апреля 2011 г. При обследовании по данным УЗИ была выявлена гепато- и спленомегалия, а также увеличение почек. В анализе крови от 06.05.2011 помимо анемии, лейкопении и тромбоцитопении были обнаружены бластные клетки (38 %), содержание которых в аспирате костного мозга было подавляющим (95 %). При цитохимическом исследовании они не обнаруживали реакций на пероксидазу и липиды, но были PAS-позитивными с иммунофенотипом CD45–, CD34–, CD10+, CD19+, CD38+. При стандартном цитогенетическом исследовании изменений хромосом не выявлено. Свойственная данному лейкозу транслокация t(12;21)(p13;q22) с образованием слитного гена *TEL-AML1* была выявлена при молекулярном исследовании. При лечении больного по стандартному протоколу ALL MB 2008 ремиссии не получено. При этом в серийно взятых аспиратах костного мозга от 24.05.2011 и 14.06.2011 содержание бластных элементов достигало 52 и 16 % соответственно. Полная клинико-гематологическая ремиссия (ПКГР) была достигнута только после первого высокодозного блока HR₁ протокола ALL-BFM 2000, которая далее была закреплена проведением еще 5 таких блоков. На этом фоне содержание бластных клеток в костном мозге варьировало от 5,8 до 1,8 % (см. табл. 2), а уровень экспрессии гена *TEL-AML1* был в пределах 0,1 и 0,04 (от 20.07.2011 и 05.09.2011 соответственно), что доказывало наличие у больного минимальной остаточной болезни. В то же время тестировать мезенхимные клетки на предмет их вовлечения в патологический процесс с помощью метода FISH пока не удалось.

Несмотря на непрерывно продолжающуюся химиотерапию с чередованием реиндукционных и поддерживающих курсов, эрадикации лейкозного клона достичь не удалось. Напротив, уровень относительной экспрессии гена *TEL-AML1* постепенно стал нарастать, что привело к развитию костномозгового рецидива лейкоза (14.05.2013). К этому времени относительное содержание бластных клеток в аспирате костного мозга достигало 31,8 %, а уровень экспрессии гена *TEL-AML1* был существенно увеличен (до 539). Новый курс полихимиотерапии, проведенный с 16 по 21 мая 2013 г., включал дексаметазон, винкристин, метотрексат и L-аспарагиназу, дополненный профилактическим введением метотрексата, дексаметазона и цитарабина в спинномозговой канал. Поскольку после двух блоков химиотерапии ремиссии достичь не удалось, встал вопрос о проведении высокодозной терапии по программе FLAG

(21.05.2013–26.06.2013). При контрольном исследовании, проведенном за месяц до выполнения аллоТГСК (16.07.2013), число бластных клеток в аспирате костного мозга и уровень экспрессии гена *TEL-AML1* были увеличены (7,4 и 2,45 % соответственно). Таким образом, основным показанием к проведению аллоТГСК у этого больного было первично-резистентное течение лейкоза. В качестве донора стволовых клеток крови выступила женщина с аллель-несовместимостью по локусу В (40:01; 51:01 у донора vs 40:02; 51:01 у реципиента). Начало приживления трансплантата было зафиксировано на 13-й день. Из посттрансплантационных осложнений заслуживают внимания генерализованные тонико-клонические судороги, синдром раннего приживления трансплантата, острая РТПХ с вовлечением в патологический процесс кожи и ЖКТ (III и II степени соответственно) и геморрагический цистит (D29+), обусловленный смешанной инфекцией, включая ВК, JC-вирус и *Elizabethkingia meningoseptica*. При рестадировании на D30+ обнаружено повышенное до 9,4 % число бластных элементов в аспирате костного мозга. В дальнейшем бластные элементы стали появляться в крови, а число их в костном мозге (31.10.13 г.) достигло 20 %, причем уровень экспрессии гена *TEL-AML1* составил 16,48, а донорский химеризм достигал 97–100 %. Учитывая развитие рецидива лейкоза, больному проведен блок достаточно успешной терапии с клофарабином в комбинации с повторным введением ритуксимаба и донорских лимфоцитов. В итоге показатели крови и костного мозга не ухудшились. Наблюдение за больным продолжается.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Больная З.Е., 4 года (№ 1). Диагноз В-ОЛЛ (общий, соптот, иммуноподвариант) был установлен 13.07.2009 г., когда в крови обнаружен лейкоцитоз ($62 \times 10^9/\text{л}$) с 40 % бластных клеток в лейкоцитарной формуле. Число бластных клеток в аспирате костного мозга — 95 %. При стандартном цитогенетическом исследовании хромосомные нарушения выявлены не были. Однако методом количественной ПЦР была обнаружена транслокация t(12;21)(p13;q22) с образованием слитного гена *TEL-AML1*. Лечение лейкоза проводили согласно протоколу NHL-BFM-90, причем ПКГР была констатирована после второго блока полихимиотерапии, но сохранялась всего 7 мес. Первый изолированный костномозговой рецидив заболевания был констатирован 09.03.2010 г., когда в крови, а затем и в костном мозге число бластных элементов увеличилось до 21 и 86 % соответственно. Аллогенная трансплантация от HLA-совместимого неродственного донора была выполнена 31.08.2010 г. Как видно из данных табл. 2, незадолго до аллоТГСК помимо экспрессии гена *TEL-AML1* (27.07.2010) повысилось число бластных элементов в крови (23.08.2010 и 26.08.2010). Количество трансплантированных CD34+ стволовых клеток ($6,2 \times 10^6/\text{кг}$) было достаточным. Приживление трансплантата с восстановлением показателей крови и развитием полного донорского химеризма зафиксировано на D27+. В то же время данные молекулярного мониторинга и динамического исследования крови это не подтвердили. Дополнительно проведенная химиотерапия по программе FLAG и введение донорских лимфоцитов к успеху не привели. Больная умерла на фоне прогрессирования заболевания при малой эффективности цитостатической терапии и из-за присоединения

инфекций. Смерть была констатирована 21.04.2013 г., на 263-й день после аллотГСК.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

В качестве примера относительно благоприятного течения заболевания после проведения аллотГСК предлагаются данные клинического и лабораторного обследования больного К.А., 17 лет (№ 10). Диагноз пре-В-иммунологического подварианта ОЛЛ с транслокацией t(12;21)(p13;q22) установлен в мае 2004 г. на основании качественной, а не количественной реакции определения продукта транскрипции гена *TEL-AML1*. При стандартном цитогенетическом исследовании обнаружена гипердиплоидия. На фоне проводимой полихимиотерапии согласно протоколу COALL для больных с низким риском полная клинико-гематологическая ремиссия была достигнута на 28-й день. Продолжительность первой ремиссии составила 23 мес. Ухудшение общего самочувствия с болью в костях и фебрильной лихорадкой произошло в апреле 2006 г. При этом в аспирате костного мозга число бластных клеток 85,4 %, что однозначно указывало на развитие первого раннего костномозгового рецидива лейкоза. Вторая ПКГР и следующий рецидив лейкоза после успешной химиотерапии по протоколу ALL REZ BFM 2002 были констатированы 24.05.2006 и 08.11.2006 соответственно. АллотГСК от HLA-идентичного брата была выполнена 23.11.2006 г. Режим кондиционирования — миелоаблативный с использованием бусульфана и эндоксана. Для профилактики острой РТПХ использовали циклоспорин-А и метотрексат. Приживление трансплантата было зафиксировано на Д20+. Основные осложнения: мукозит ротовой полости III степени, токсический гепатит и острая РТПХ с поражением кишечника II степени. Ко времени написания статьи продолжительность жизни больного после аллотГСК составила 2550 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно последним данным, В-клеточный ОЛЛ с транслокацией t(12;21)(p13;q22) не является однородным заболеванием [10]. У подавляющего большинства больных ПКГР и молекулярные ремиссии достигаются достаточно легко и могут сохраняться до 8 лет и более. Поздние рецидивы могут быть успешно купированы противорецидивной терапией. В то же время у значительной части больных (до 27 %) склонность к рецидивам была выше, а эффект противорецидивной терапии отчетливо слабее. Естественно, что это различие в клиническом течении

ОЛЛ с транслокацией t(12;21)(p13;q22) нашло отражение и в группе больных с аллотГСК.

На наш взгляд, объяснение выявленной разницы в поведении лейкозных клеток надо искать в том, что у части этих больных, в первую очередь маленьких детей, заболевание может формироваться уже на этапе внутриутробного развития. Отсюда очевидно, что при наличии у детей младшего возраста резистентных к терапии лейкозов тестирование их мезенхимных (стромальных) элементов на предмет вовлечения в лейкозный процесс представляется вполне оправданным. Что касается особых подходов к лечению этих больных, они пока не разработаны. Вместе с тем накопленный в США опыт использования более интенсивных режимов химиотерапии [6] дает основания надеяться, что таким путем могут быть устранены не только кроветворные, но и стромальные лейкозные элементы, что может быть подтверждено уже в ближайших исследованиях.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Romana S.P., Mauchauffe M., Le Coniat M. et al. The t(12;21) of acute lymphoblastic leukemia results in a tel-AML1 gene fusion. *Blood* 1995; 85: 3662–70.
2. Shurtleff S.A., Buijs A., Behm F.G. et al. TEL/AML1 fusion resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric ALL and defines a subgroup of patients with an excellent prognosis. *Leukemia* 1995; 9: 1985–9.
3. McLeen T.W., Ringold S., Neuberg D. et al. TEL/AML-1 dimerizes and is associated with a favorable outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 88: 4252–8.
4. Loh M.L., Rubnitz J.E. TEL/AML1-positive pediatric leukemia: prognostic significance and therapeutic approaches. *Curr. Opin. Hematol.* 2002; 9: 345–52.
5. Pui C.H., Campana D., Evans W.E. Childhood acute lymphoblastic leukemia - current status and future perspectives. *Lancet Oncol.* 2001; 2: 597–607.
6. Loh M.L., Goldwasser M.A., Silverman L.B. et al. Prospective analysis of TEL/AML1-positive patients treated on Dana-Faber Cancer Institute Consortium Protocol 95-01. *Blood* 2006; 107: 4508–13.
7. Burmeister T., Gokbuget N., Schwartz S. et al. Clinical features and prognostic implications of TCF3-PBX1 and ETV6-RUNX1 in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010; 95: 241–6.
8. Pui C.H., Pei D., Campana D. et al. Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(4): 386–91.
9. Seeger K., Adams H.P., Buchwald D. et al. TEL-AML 1 fusion transcript in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Blood* 1998; 91: 1716–22.
10. Seeger K., Stackelberg A.V., Taube T. et al. Relapse of TEL-AML1-positive acute lymphoblastic leukemia in childhood: A matched-pair analysis. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3188–93.
11. Shalapour S., Eckert C., Seeger K. et al. Leukemia-associated genetic aberrations in mesenchymal stem cells of children with acute lymphoblastic leukemia. *J. Mol. Med.* 2010; 88: 249–65.