

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	7
Предисловие к изданию на английском языке	9
Список сокращений	10
Часть I. Эпидемиология и диагностика острого лимфобластного лейкоза у детей	13
Глава 1. Общие сведения <i>Мотохиро Като (Motohiro Kato)</i>	15
Глава 2. Генетические нарушения при остром лимфобластном лейкозе у детей	22
<i>Тошихико Имамюра (Toshihiko Imamura)</i>	
Глава 3. Биология зародышевых клеток и острого лимфобластного лейкоза у детей	40
<i>Мотохиро Като (Motohiro Kato)</i>	
Глава 4. Иммунофенотипирование при остром лимфобластном лейкозе у детей	52
<i>Такао Дегучи (Takao Deguchi)</i>	
Глава 5. Минимальная остаточная болезнь при остром лимфобластном лейкозе у детей	66
<i>Мотохиро Като (Motohiro Kato)</i>	
Часть II. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей	77
Глава 6. Острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-лимфоцитов	79
<i>Мотохиро Като (Motohiro Kato)</i>	
Глава 7. Острый Т-клеточный лимфобластный лейкоз у детей	98
<i>Ацуси Сато (Atsushi Sato)</i>	
Глава 8. Острая лимфобластная лейкемия из зрелых В-лимфоцитов	119
<i>Рейджи Фукано (Reiji Fukano)</i>	

Глава 9. Острый лимфобластный лейкоз у детей первого года жизни	130
<i>Дайсукэ Томизава (Daisuke Tomizawa)</i>	
Глава 10. Острый лимфобластный лейкоз с наличием филадельфийской хромосомы	148
<i>Юйчи Кодама (Yuichi Kodama), Хироюки Шимада (Hiroyuki Shimada)</i>	
Глава 11. Острый лимфобластный лейкоз при синдроме Дауна	159
<i>Ясухиро Окамото (Yasuhiro Okamoto)</i>	
Глава 12. Острый лимфобластный лейкоз у подростков и молодых взрослых	171
<i>Ецуко Ямазаки (Etsuko Yamazaki)</i>	
Глава 13. Рецидивы острого лимфобластного лейкоза у детей	193
<i>Аюми Аракава (Ayumu Arakawa)</i>	
Глава 14. Острый лейкоз неопределенной линейности	220
<i>Шунсукэ Накагава (Shunsuke Nakagawa)</i>	
Глава 15. Трансплантация стволовых клеток при остром лимфобластном лейкозе у детей	233
<i>Мотохиро Като (Motohiro Kato)</i>	
Часть III. Проблемы сопроводительной терапии при остром лимфобластном лейкозе у детей	251
Глава 16. Сопроводительная терапия	253
<i>Мичихиро Яно (Michihiro Yano)</i>	
Глава 17. Поздние эффекты при острых лимфобластных лейкозах у детей	260
<i>Мотохиро Като (Motohiro Kato)</i>	

Глава 1

Общие сведения

Мотохиро Като (Motohiro Kato)

Аннотация. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — самое частое онкологическое заболевание у детей. Пятьдесят лет назад выживаемость при ОЛЛ у детей была крайне низкой, но в последних клинических исследованиях полихимиотерапии общая выживаемость (ОВ) достигла более 80%, благодаря более качественной сопроводительной терапии, стратификации пациентов в зависимости от риска рецидива и биологических особенностей опухолевых клеток. Диагноз ОЛЛ ставился в основном морфологически при выявлении бластных опухолевых клеток в костном мозге (КМ), однако иммунофенотипирование посредством проточной цитометрии (ПЦ) клеток КМ необходимо; большинство случаев ОЛЛ у детей клинически разделяют на ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов, Т-клеточный ОЛЛ и ОЛЛ из зрелых В-лимфоцитов — на эти типы приходится 80%, 15% и 5% случаев соответственно.

Ключевые слова: диагностика, аспирация костного мозга.

1.1. Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — наиболее частое злокачественное новообразование у детей: на него приходится 25% случаев онкологических заболеваний. У мальчиков частота ОЛЛ несколько выше, пик заболеваемости — возраст от 1 года до 4 лет [1].

Пятьдесят лет назад выживаемость при ОЛЛ у детей была крайне низкой, и ОЛЛ считался неизлечимым заболеванием. Однако, начиная с переломной работы Farber и соавт., где было показано, что временной ремиссии при ОЛЛ у детей можно достичь с помощью антагониста фолиевой кислоты (4-аминоптероил-глутаминовой кислоты⁶⁾) началась новая эра химиотерапии, направленной на борьбу с ОЛЛ. В последних по времени клинических исследованиях была достигнута ОВ более 80% [2, 3]. Основную роль в этом потрясающем успехе сыграли более качественная сопроводительная терапия, стратификация лечения в зависимости от группы риска и биологических особенностей опухолевых клеток, а также выбор терапевтических элементов с доказанной эффективностью, полученных в клинических исследованиях, проводившихся на национальном и международном уровне.

1.2. Симптомы и диагностика

Симптомы ОЛЛ обычно неспецифичны и разнообразны; они включают длительную лихорадку, боли в костях, увеличение лимфатических узлов, петехии и одышку, обусловленную увеличением лимфатических узлов средостения. В некоторых случаях заподозрить лейкоз можно по данным визуализирующих исследований, например рентгенографии или магнитно-резонансной томографии (рис. 1.1).

Диагноз ОЛЛ ставился в основном морфологически при выявлении более 25% бластных опухолевых клеток в КМ (рис. 1.2, а). В некоторых случаях для подтверждения диагноза требуется повторное исследование КМ [4]. В редких случаях метастазы солидных опухолей, включая нейробластому и рабдомиосаркому, в КМ ошибочно принимают за лейкоз (рис. 1.2, б). Необходимо иммунофенотипирование посредством ПЦ, и большинство случаев ОЛЛ у детей клинически разделяют на ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов (пре-ВСП-ОЛЛ), Т-клеточный ОЛЛ или ОЛЛ из зрелых В-лимфоцитов — на эти типы приходится 80%, 15% и 5% случаев соответственно.

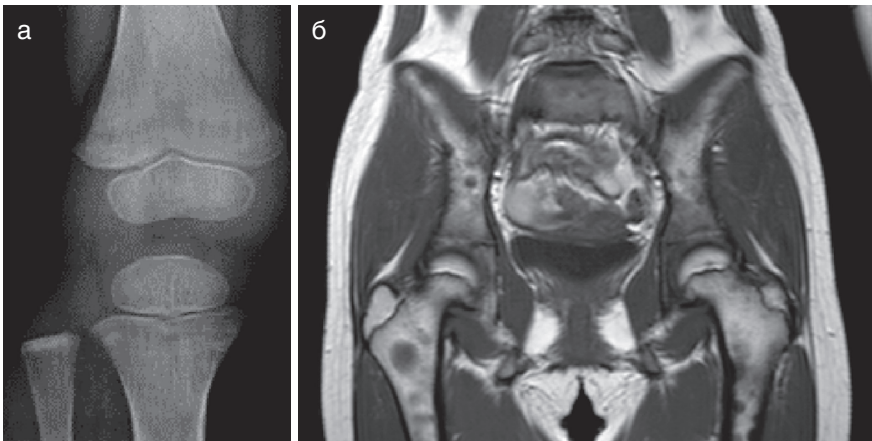


Рис. 1.1. Данные визуализирующих исследований при остром лимфобластном лейкозе: а — рентгенография коленного сустава при лейкозе. Отмечается просветление в области метафиза; б — патологические изменения (сниженный уровень сигнала на T1-взвешенном изображении) при магнитно-резонансной томографии

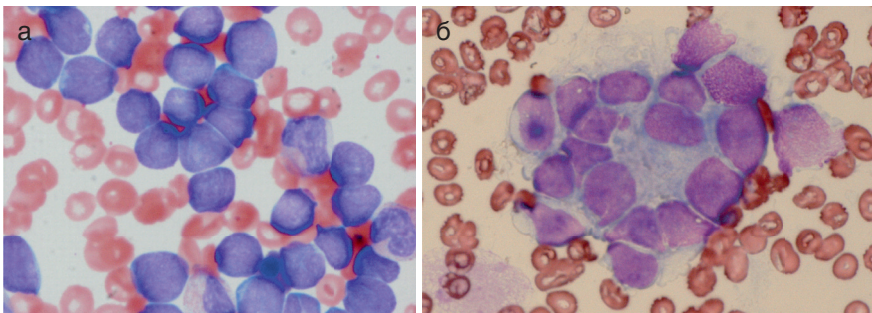


Рис. 1.2. Типичная для острого лимфобластного лейкоза морфология. Образцы костного мозга, окрашенные по Маю-Гимзе, при (а) остром лимфобластном лейкозе и (б) нейробластоме

Клинические характеристики Т-клеточного ОЛЛ несколько отличаются от характеристик пре-ВСП-ОЛЛ и включают более старший возраст, преобладание мальчиков, высокую частоту объемных образований средостения и более высо-

кое количество лейкоцитов на момент постановки диагноза. Прогноз у пациентов с острым Т-клеточным лимфобластным лейкозом (Т-ОЛЛ) был хуже, чем у пациентов с пре-ВСП-ОЛЛ, особенно из-за более высокого риска рецидива с вовлечением центральной нервной системы (ЦНС). Таким образом в прошлом, в клинических исследованиях подобные случаи относили к группе высокого риска (ВР) и использовали ту же схему терапии, что и для острого лимфобластного лейкоза из предшественников В-лимфоцитов (ВСП-ОЛЛ). Однако, учитывая характеристики Т-ОЛЛ, в недавних клинических исследованиях стали использовать специальные модификации для Т-ОЛЛ, такие как интенсификация терапии, направленной на ЦНС, и более интенсивная терапия с использованием аспарагиназы (L-Аспарагиназы[▲]) и метотрексата, основанная на стратификации по кинетике минимальной остаточной болезни (МОБ).

ОЛЛ из зрелых В-лимфоцитов обладает иммунофенотипическими и клиническими признаками, практически идентичными признакам лимфомы из зрелых В-лимфоцитов, и в обоих случаях необходима короткая интенсивная химиотерапия [5].

1.3. Лечение

Длительность лечения, как правило, составляет 2–3 года; оно состоит из индукционной, консолидирующей и поддерживающей терапии. Схему и интенсивность терапии подбирают на основании прогностических факторов, таких как возраст, количество лейкоцитов на момент постановки диагноза, биологические и молекулярные характеристики опухолевых клеток и наличие раннего ответа на терапию. У небольшой доли пациентов с высоким риском рецидива показана аллогенная трансплантация стволовых клеток (алло-ТСК). Как видно из табл. 1.1, большинство препаратов, которые используются для лечения ОЛЛ, обладают рядом побочных эффектов [6]. Тяжелые побочные эффекты потенциально могут привести к смерти, и стратификация больных на группы риска способ-

ствуует снижению риска рецидива, позволяет избежать дополнительных осложнений.

1.4. Направления будущих исследований

В настоящее время выживаемость составляет более 80%, но при некоторых подтипах ОЛЛ все еще часто развивается рецидив. Дальнейшая интенсификация химиотерапии стандартными цитотоксическими препаратами практически невозможна, и требуются новые подходы. Одним из них является таргетная терапия малыми молекулами, такими как ингибиторы тирозинкиназ, которые успешно применяются при ОЛЛ с наличием химерного белка BCR-ABL1. Другой подход — использование иммунотерапии, например биспецифических антител и терапии Т-лимфоцитами с химерными антигенными рецепторами (chimeric antigen receptor, CAR). В клинических исследованиях было показано, что эти новые препараты эффективны при рецидивирующем/рефрактерном ОЛЛ, и мы должны изучить, как сделать эти подходы частью стандартной терапии.

Таблица 1.1. Препараты для химиотерапии, которые применяются при остром лимфобластном лейкозе у детей

Препарат	Нежелательные явления
<i>Стероиды</i>	
Преднизолон (Предонин [▲])	Артериальная гипертензия, гипергликемия, иммуносупрессия, аваскулярный некроз
Дексаметазон	Артериальная гипертензия, гипергликемия, раздражительность/депрессия, иммуносупрессия, аваскулярный некроз
<i>Антиметаболиты</i>	
Меркаптопурин	Гепатотоксичность, мукозит
Метотрексат	Гепатотоксичность, мукозит, нарушение функции почек, лейкоэнцефалопатия

Окончание табл. 1.1

Препарат	Нежелательные явления
Цитарабин	Лихорадка, конъюнктивит, мукозит
<i>Антрациклины</i>	
Доксорубицин	Кардиотоксичность
Даунорубицин	
Идарубицин	
Митоксантрон	
Пирарубидин [®]	
<i>Алкалоиды барвинка</i>	
Винкристин	Нейропатия, запор
Винбластин	
<i>Аспарагиназа</i>	
Аспарагиназа (L-аспарагиназа [⚡])	Аллергия, нарушения свертывания, панкреатит
Аспарагиназа из <i>Erwinia chrysanthemi</i>	
Пегилированная (ПЭГ) аспараги- наза	
<i>Алкилирующие препараты</i>	
Циклофосфамид	Цистит, кардиотоксичность
Ифосфамид	Цистит, нарушение функции почек
Бусульфан	Судороги

В связи с улучшением результатов лечения ОЛЛ у детей выживаемость не является единственной конечной точкой для оценки преимущества новых методов терапии. Анализ качества жизни должен служить альтернативной конечной точкой в клинических исследованиях, как и при других сходных заболеваниях

с таким же хорошим прогнозом, таких как острый промиелоцитарный лейкоз [7].

Список литературы

1. Horibe K., Saito A.M., Takimoto T. et al. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006–2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology // *Int. J. Hematol.* 2013. Vol. 98. P. 74–88.
2. Inaba H., Greaves M., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukaemia // *Lancet.* 2013. Vol. 381. P. 1943–1955.
3. Pui C.H., Yang J.J., Hunger S.P. et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. P. 2938–2948.
4. Kato M., Koh K., Kikuchi A. et al. Case series of pediatric acute leukemia without a peripheral blood abnormality, detected by magnetic resonance imaging // *Int. J. Hematol.* 2011. Vol. 93. P. 787–790.
5. Kobayashi R., Sunami S., Mitsui T. et al. Treatment of pediatric lymphoma in Japan: current status and plans for the future // *Pediatr. Int.* 2015. Vol. 57. P. 523–534.
6. Schmiegelow K., Attarbaschi A., Barzilai S. et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus // *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17. P. e231–e239.
7. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K. et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. P. 1295–1305.

Глава 2

Генетические нарушения при остром лимфобластном лейкозе у детей

Тошихико Имамуре (Toshihiko Imamura)

Аннотация. В недавних генетических исследованиях ОЛЛ у детей, как ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов, так и Т-клеточного ОЛЛ (В/Т-ОЛЛ), благодаря значительному прогрессу в методах полногеномного секвенирования, включая методы секвенирования следующего поколения, были получены данные по генетическим изменениям, встречающимся при ОЛЛ. В этих исследованиях были найдены генетические изменения, такие как структурные перестройки дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в соматических клетках и мутации, которые влияют на целый ряд путей регуляции, включая развитие лимфоцитов, передачу цитокиновых сигналов, путь *JAK-STAT*, сигнальные пути *MAP*-киназы и *RAS*, транскрипционную и эпигенетическую регуляцию, что обеспечило нас новой информацией по патогенезу В/Т-ОЛЛ у детей. Кроме того, недавние полногеномные исследования парных диагностических образцов и образцов, взятых при рецидиве, прояснили механизм клональной эволюции опухолевых клеток при лейкозе, что обеспечило новые представления о механизме лекарственной устойчивости ОЛЛ у детей. Огромный успех генетических исследований позволил обнаружить несколько новых подтипов ОЛЛ у детей, и при некоторых из них молекулярно-точечная терапия является чрезвычайно эффективной. Ниже мы проводим обзор последних генетических исследований, посвященных ОЛЛ у детей, включая В/Т-ОЛЛ, острый лейкоз неуточненного клеточного типа и рецидив ОЛЛ, и обсуждаем значимость генетических изменений при ОЛЛ у детей.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз у детей, генетический базис, генетический анализ, хромосомные транслокации, генетические изменения.

2.1. Острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-лимфоцитов с неслучайными химерными генами или хромосомными нарушениями

ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов (ВСП-ОЛЛ) у детей разделяют на несколько подтипов в зависимости от определенных хромосомных нарушений, таких как перестройки хромосом и анеуплоидия. Хорошо известно, что такие нарушения тесно связаны с ответом на терапию и прогнозом. Интересно также, что распределение хромосомных нарушений зависит от возраста [1], это дает возможность предположить, что часть механизмов развития лейкозов зависят от возраста.

2.1.1. Перестройки *KMT2A*

Ген *KMT2A* (*MLL*), расположенный на участке 11q23, кодирует одну из гистоновых метилтрансфераз и играет важную роль в гемопоэзе [2]. *KMT2A* регулирует экспрессию гомеобоксного гена и *Meis 1* [3, 4]. Однако химерные белки *KMT2A*, которые в большинстве своем взаимодействуют с гистоновой метилтрансферазой *Dot1L*, меняют гистоновый код этих генов, влияя на их экспрессию, что ведет к развитию лейкоза [5–8]. Перестройки *KMT2A*, включая $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1$, $t(9;11)(p22;q23)/KMT2A-MLLT3$ и $t(11;19)(q23;p13.1)/KMT2A-MLLT1$, обнаруживаются более чем в 80% случаев ВСП-ОЛЛ у детей первого года жизни, прогноз при котором все еще крайне неблагоприятен [9]. Необходимо искать новые лекарственные препараты, чтобы улучшить результаты лечения ВСП-ОЛЛ у детей первого года жизни с перестройками *KMT2A* [10, 11].

2.1.2. *ETV6-RUNX1* и высокая степень гипердиплоидии

ВСП-ОЛЛ у детей с наличием химерного гена *ETV6-RUNX1* или высокой степенью гипердиплоидии (51–65 хромосом) — это наиболее частые подтипы ВСП-ОЛЛ с очень хорошим прогнозом [12]. Эти два типа ВСП-ОЛЛ часто встречаются у детей в возрасте 10 лет и младше. На ВСП-ОЛЛ с наличием *ETV6-RUNX1* приходится 20–25% всех случаев ВСП-ОЛЛ у детей. Больные с ВСП-ОЛЛ с наличием химерного гена *ETV6-RUNX1* обычно имеют очень хороший прогноз [13, 14], но в некоторых исследованиях выявлены дополнительные генетические изменения, например мутация гена *NR3C1*, связанные с плохим прогнозом [15]. На ВСП-ОЛЛ с высокой степенью гипердиплоидии приходится примерно 20–30% случаев ВСП-ОЛЛ у детей, и это еще один подтип заболевания, при котором лечение дает отличные результаты [12]. Как правило, распределение дополнительных хромосом носит неслучайный характер: в нескольких работах показано частое наличие дополнительных хромосом 4, 6, 10, 14, 17, 18, 21 и X [16]. Детская онкологическая группа (Children's Oncology Group, COG) показала, что одновременное наличие дополнительных хромосом 4, 10 и 17 улучшает прогноз [17]. Наша группа также показала, что наличие дополнительных хромосом 11 или 17 связано с лучшим прогнозом в группе японских детей [18]. Хотя механизм, посредством которого высокая степень гипердиплоидии способствует развитию ВСП-ОЛЛ, до конца неясен, полногеномный анализ показал, что при этом подтипе заболевания преобладают мутации в сигнальном пути рецептора тирозинкиназы — *RAS*, включая гены *FLT3*, *NRAS*, *KRAS* и *PTPN11* [19].

2.1.3. *Перестройки TCF3*

При ВСП-ОЛЛ с перестройками гена *TCF3* наблюдается два вида хромосомных транслокаций: $t(1;19)(q23;p13)/TCF3-PBX1$ и $t(17;19)(q23;p13)/TCF3-HLF$. Хотя ВСП-ОЛЛ с наличием *TCF3-PBX1* изначально был связан с плохим прогнозом, современные протоколы улучшили исходы при этом подтипе заболевания, и 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) сегодня состав-

ляет 85–90% [20, 21]. Однако в случае рецидива прогноз у этих пациентов плохой, и необходимо определить, какие именно генетические изменения связаны с плохим прогнозом. С другой стороны, ВСП-ОЛЛ с наличием *TCF3-HLF* неизлечим [22]. Полногеномный анализ выявил при ВСП-ОЛЛ с наличием *TCF3-HLF* внутригенные делеции генов *PAX5* или *VPREB1*, это говорит о том, что данные генетические изменения могут подавлять переход про-В-лимфобластов в пре-В-лимфоциты [23]. Генетический анализ выявил также активирующие мутации генов, связанных с путем *RAS* [23]. Интересно, что анализ частоты экспрессии групп генов при ВСП-ОЛЛ с наличием *TCF3-HLF* выявил увеличение экспрессии генов, характерных для стволовых клеток и клеток миелоидного ряда. Эти результаты говорят о том, что устойчивость к лекарственной терапии может быть обусловлена подобным перепрограммированием клеток. Необходима разработка новых типов лечения для улучшения исходов при ВСП-ОЛЛ с наличием *TCF3-HLF*.

2.1.4. Гиподиплоидия

ОЛЛ с гиподиплоидией определяют как ОЛЛ с наличием 44 хромосом или менее, и этот тип заболевания связан с крайне неблагоприятным прогнозом [24]. ОЛЛ с гиподиплоидией делят на несколько отдельных подтипов в зависимости от типичного количества хромосом. Недавний полногеномный анализ ОЛЛ с гиподиплоидией выявил при этих подтипах характерные генетические изменения [25]. В случаях с выраженной гипоплоидией (24–31-я хромосома) наблюдаются изменения, затрагивающие передачу сигнала через рецепторные тирозинкиназы и сигнальный путь *RAS*, а также мутации *IKZF3*. В случаях с меньшей степенью гиподиплоидии (32–39-я хромосома) наблюдаются изменения генов *TP53* (в большинстве случаев герминальная мутация), *IKZF2* и *RB1*. Qian M. и соавт. показали, что наличие у пациентов с ОЛЛ герминальной мутации *TP53* связано с неблагоприятным исходом и высокой частотой второго онкологического заболевания [26].

2.1.5. *BCR-ABL1*

ОЛЛ с наличием химерного транскрипта *BCR-ABL1* исторически был связан с плохим прогнозом. Химерный белок *BCR-ABL1* ускоряет пролиферацию клеток вследствие конституционального фосфорилирования *ABL1*. Таким образом, ингибирование фосфорилирования *ABL1* должно подавлять пролиферацию несущих *BCR-ABL1* опухолевых клеток при ОЛЛ. В полном соответствии с этой гипотезой ингибиторы тирозинкиназ (ТКИ) значительно улучшают прогноз при ОЛЛ с наличием *BCR-ABL1* [27].

2.2. Новые подтипы острого лимфобластного лейкоза из предшественников В-лимфоцитов

ВСП-ОЛЛ без классических повторяющихся хромосомных транслокаций, описанных выше, относят к категории «В-other ОЛЛ», то есть другие варианты В-линейного ОЛЛ и генетические изменения при этом подтипе ВСП-ОЛЛ подробно не изучались. Однако недавний полногеномный анализ выявил несколько генетических подтипов В-other ОЛЛ.

2.2.1. Делеция *IKZF1*, нарушение регуляции *CRLF2* и *Ph*-подобный острый лимфобластный лейкоз

Mullighan С.Н. и соавт. проанализировали группу детей с ВСП-ОЛЛ ВР и обнаружили, что делеция *IKZF1*, гена, кодирующего лимфоидный транскрипционный фактор *IKAROS*, тесно связана с неблагоприятным исходом [28, 29]. Этот результат был подтвержден на многих других группах детей с ВСП-ОЛЛ [30, 31], в результате чего делеция *IKZF1* была признана неблагоприятным прогностическим фактором при ВСП-ОЛЛ у детей. Кроме того, сообщалось о нарушенной регуляции экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты гена *CRLF2*, после чего была всесторонне изучена связь между генетическими нарушениями, влияющими на экспрессию рибонуклеиновой кислоты гена *CRLF2*, такими как наличие химерных транскриптов