

ОСТРЫЕ ЛИМФОБЛАСТНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Зуховицкая Е.В., Фиясь А.Т.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

В обзоре по данным зарубежных научных публикаций обобщены данные об этиопатогенезе, заболеваемости и методах обследования пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Приведены данные цитогенетического и молекулярно-генетического исследования, выделены прогностические группы на основании вариантов ОЛЛ, клинических и цитогенетических особенностей.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, Ph-ОЛЛ, Ph+ОЛЛ

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) представляют гетерогенную группу неопластических клональных заболеваний лимфопоэтической ткани, характеризующихся накоплением лимфобластов в костном мозге. В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2008) опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей выделяют [20]:

В-лимфобластный лейкоз/лимфома:

В-лимфобластный лейкоз/лимфома, неспецифицированный,

В-лимфобластный лейкоз/лимфома с повторяющимися генетическими аномалиями,

В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(9;22) (q34;q11.2); BCR-ABL1,

В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(v;11q23), реарранжировка MLL,

В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(12;21) (p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1);

В-лимфобластный лейкоз/лимфома с гипердиплоидией,

В-лимфобластный лейкоз/лимфома с гиподиплоидией,

В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(5;14) (q31;q32),

В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(1;19) (q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1).

T-лимфобластный лейкоз лимфома

Установленная ежегодная заболеваемость ОЛЛ у взрослых составляет приблизительно 1 случай на 100000 населения. Общая выживаемость (ОВ) за 5 лет у детей составляет более 80%, у пациентов в возрасте 18-60 лет – 35% [1]. Увеличение ОВ составило 14-20% за 2000-2004 гг. в сравнении с 1980-1984 гг. [10]. По данным национального института рака США, 60,3% всех случаев ОЛЛ диагностируются у пациентов в возрасте до 18 лет; 10,3% между 18 и 30 годами; 5,9%, 6,7%, 6,1%, 5,0% и 4,0% между 30-40; 40-50; 50-60; 60-70; 70-85 годами, соответственно, и 1,7% в возрасте старше 85 лет. У пациентов с ОЛЛ преобладает В-фенотип (85,8%); Т-фенотип встречается в 14,2% случаев. Частота Т-ОЛЛ повышается в возрасте от 10-14 лет до 4-й декады жизни с тенденцией к снижению в дальнейшем; частота случаев В-ОЛЛ снижается в тех же возрастных границах [7, 11].

Распределение частоты случаев ОЛЛ в зависимости от возраста представлено на рисунке 1.

Превалирование мужского пола наблюдается почти во всех возрастных группах в возрасте от 14 до 40 лет, превалирование женского пола наблюдалось в возрастной группе старше 50 лет. Возможно, что женские половые гормоны являются защитным фактором в запуске ОЛЛ и гормональные изменения во время менопаузы приводят к увеличению частоты ОЛЛ у женщин [2, 7].

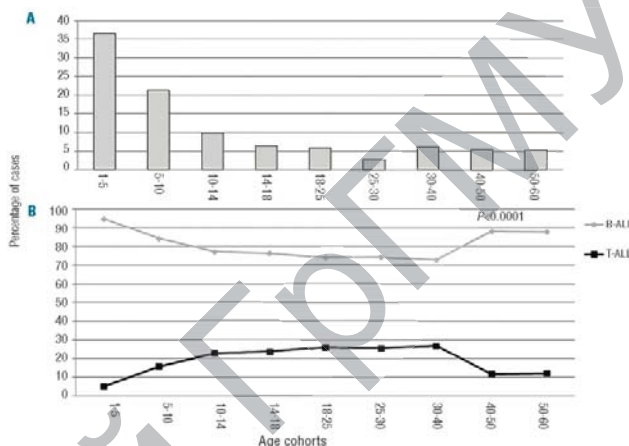


Рисунок 1. – А - распределение случаев ОЛЛ в разных возрастных группах. В - распределение случаев ОЛЛ в разных возрастных подгруппах в зависимости от Т- или В-линии (Chiaretti S. et al. Haematologica 2013; 98:1702-1710)

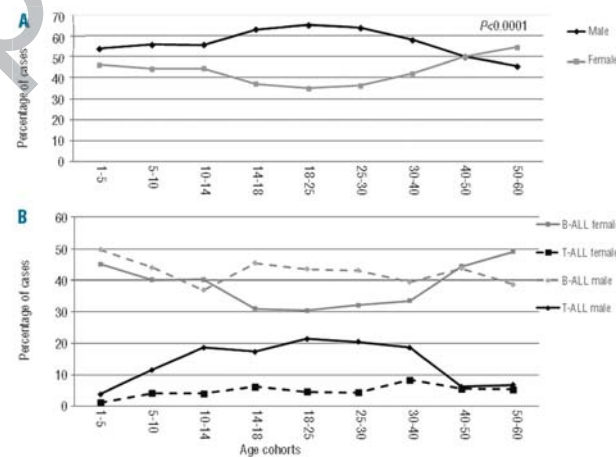


Рисунок 2. – А - Гендерное распределение пациентов с ОЛЛ среди разных возрастных подгрупп. В- Гендерное распределение пациентов с ОЛЛ среди разных возрастных подгрупп в зависимости от В- или Т-линии (Chiaretti S. et al. Haematologica, 2013, 98:1702-1710)

Отрицательная прогностическая значимость повышенного содержания лейкоцитов обусловлена более высокой опухолевой массой и скоростью пролиферации. Точкой разделения для ОЛЛ высокого риска были уровень лейкоцитов $30,0 \times 10^9/\text{л}$ для В-ОЛЛ и $100,0 \times 10^9/\text{л}$ для Т-ОЛЛ. Количество тромбоцитов $<100,0 \times 10^9/\text{л}$ с большей частотой выявляется в возрастных группах старше 30 лет. Уровень гемоглобина $<100\text{г}/\text{л}$ чаще определяется у молодых пациентов, и значительно чаще у детей в возрасте 1-5 лет. Лей-

коцитоз $>50,0 \times 10^9/\text{л}$ чаще выявляется при Т-ОЛЛ (53,41%), чем при В-ОЛЛ (16,56%). При В-ОЛЛ лейкоцитоз $>50,0 \times 10^9/\text{л}$ встречался реже до 25 лет и чаще в более старших возрастных группах. При Т-ОЛЛ лейкоцитоз $>50,0 \times 10^9/\text{л}$ выявлялся у более 45% пациентов в возрасте <30 лет, снижение количества лейкоцитов – в возрасте >30 лет. Значительно более высокий процент случаев с количеством тромбоцитов $<100,0 \times 10^9/\text{л}$ и уровнем гемоглобина <100 г/л определялся при В-ОЛЛ в сравнении с Т-ОЛЛ (тромбоциты 70,2% против 64,94% и гемоглобин 77,14% против 42,94%, соответственно).

Спленомегалия и медиастинальная лимфоаденопатия чаще выявлялись при Т-ОЛЛ в возрасте 10–25 лет; гепатомегалия чаще выявлялась у маленьких детей и ее частота снижалась с возрастом. Поражение ЦНС чаще при Т-ОЛЛ (5,95%), чем при В-ОЛЛ (1,47%) и это ассоциируется с уровнем лейкоцитов. При Т-ОЛЛ нейролейкемия была чаще у детей в возрастных группах 5–10, 10–14 и 14–18 лет (8,67%, 10,34% и 5,41%, соответственно), затем ее частота уменьшается. При В-ОЛЛ нейролейкемия наблюдалась чаще в возрастных группах 25–30 (5,48%) и 50–60 лет (5,56%); в последней возрастной группе выявлена связь с наличием BCR/ABL1 фузионного гена (10% пациентов).

Иммунофенотип является прогностическим фактором. При В-ОЛЛ CD10– про-В фенотип является фактором высокого риска, особенно при ассоциации с t(4;11)/abn q23. Ph– ОЛЛ (CD10+) при содержании лейкоцитов $< 30,0 \times 10^9/\text{л}$ относится к группе стандартного риска. Подтип пре-В с экспрессией μ цепей имеет плохой прогноз при наличии реарранжировок MLL. Зрелый В-ОЛЛ относится к отдельной подгруппе. Экспрессия антигена CD20 наблюдается приблизительно в половине случаев В-ОЛЛ и может иметь неблагоприятное прогностическое значение. При Т-ОЛЛ прогноз хуже для про-, пре- и зрелых Т-ОЛЛ (CD1a-, CD3-/CD3+) по сравнению с CD1a+ кортикально/тимусным фенотипом, аналогичная тенденция характерна обычно для случаев CD56+ и, вероятно, случаев CD13+.

В возрастной группе 1–5 и 5–10 лет заболеваемость про-В-ОЛЛ составила 3,27% и 3,88%, у детей старшего возраста (10–14 лет) и подростков (14–18 лет) – 8,9% и 10,5%, в то время как у взрослых – 17,58%, 13,92%, 17,89% и 18,78% для возрастных групп 18–25, 25–30, 30–40, 40–50 лет, соответственно; это в значительной степени ассоциируется с реарранжировкой MLL/AF4. Пик заболеваемости про-Т/пре-Т ОЛЛ наблюдается в 5-й (68,18%) и 6-й (58,33%) декадах жизни. Т-ОЛЛ очень редок у взрослых и пожилых пациентов; он чаще выявляется у мужчин и эта ассоциация статистически значима до 4-й декады жизни [19].

Повторяющиеся хромосомные аномалии у пациентов с ОЛЛ являются важными факторами прогноза. Специфические хромосомные aberrации могут помочь или даже установить диагноз и определить оптимальную терапию. У взрослых очень важно наличие Филадельфийской (Ph) хромосомы, которая возникает при t(9;22)(q34;q11.2) и приводит к образованию фузионного гена BCR-ABL1. Забо-

Таблица 1. - Бессобытийная и ОВ в различных цитогенетических подгруппах у пациентов с Ph- статусом в исследовании MRC UKALLX11/ECOG 2993

| Цитогенетическая подгруппа* | Бессобытийная выживаемость | | | Общая выживаемость | | |
|---------------------------------|----------------------------|-------|-------|----------------------|-------|-------|
| | 5 лет, к-во(95%CI) | O/E † | P † | 5 лет, к-во. (95%CI) | O/E † | P † |
| Всего | 38(34-41) | 1.02 | .365 | 42(38-45) | 1.02 | .458 |
| T(4;11)(q21;q23) | 24(13-36) | 1.07 | <.001 | 24(13-36) | 1.86 | <.001 |
| Др. MLL/11q23 транслокации | 29(9-52) | 1.28 | .423 | 33(12-56) | 1.26 | .462 |
| t(1;19)(q21;p13,3) | 29(13-48) | 1.31 | .254 | 32(14-51) | 1.26 | .342 |
| t(8;14)(q24,1;q32) | 13(2-33) | 3.15 | <.001 | 13(2-33) | 3.22 | <.001 |
| t(10;14)(q24;q11,2) | 34(13-58) | 0.91 | .758 | 41(17-64) | 0.86 | .652 |
| Другие TCR транслокации | 33(14-55) | 1.24 | .458 | 33(14-55) | 1.39 | .252 |
| 14q32 транслокации | 33(20-47) | 1.21 | .277 | 35(22-49) | 1.18 | .366 |
| del(6q) | 29(18-41) | 1.31 | .072 | 36(23-48) | 1.26 | .145 |
| del(7q) | 22(8-40) | 1.27 | .306 | 26(11-45) | 1.41 | .137 |
| -7 | 36(16-57) | 1.15 | .617 | 36(16-57) | 1.32 | .328 |
| +8 | 22(8-40) | 1.45 | .108 | 22(8-40) | 1.50 | .078 |
| +X | 24(11-40) | 1.22 | .300 | 27(13-44) | 1.38 | .096 |
| del(9p) | 49(37-60) | 0.73 | .043 | 58(46-69) | 0.70 | .032 |
| Аномалии 11q | 40(22-57) | 0.99 | .964 | 48(29-65) | 0.96 | .858 |
| del(12q) | 34(18-51) | 1.05 | .844 | 41(24-58) | 0.98 | .933 |
| del(13q)-13 | 32(19-47) | 1.09 | .650 | 41(26-56) | 1.07 | .731 |
| del(17p) | 32(18-46) | 1.08 | .681 | 36(21-51) | 1.12 | .547 |
| Компл. кариотип | 21(10-35) | 1.57 | .009 | 28(15-43) | 1.48 | .027 |
| Низкая гиподиплоидия/триплоидия | 18(7-34) | 1.78 | .003 | 22(9-38) | 1.86 | .001 |
| Высокая гипердиплоидия | 50(38-60) | 0.67 | .007 | 53(41-64) | 0.69 | .015 |
| Тетраплоидия | 46(20-68) | 0.71 | .335 | 65(35-84) | 0.58 | .170 |
| Другие аномалии | 38(28-48) | 0.96 | .727 | 39(29-49) | 0.96 | .731 |
| Норм. кариотип | 43(36-50) | 0.86 | .064 | 48(40-55) | 0.83 | .025 |

леваемость Ph+ ОЛЛ у взрослых составляет около 25%, она коррелирует с возрастом и увеличивается на более чем 50% среди пациентов старше 55 лет, хотя у взрослых были описаны и другие хромосомные аномалии. Ввиду высоко специфичных вариантов лечения отдельных подтипов ОЛЛ, необходимо различать Ph+ и Ph– по Ph-хромосоме ОЛЛ, зрелый ОЛЛ и ОЛЛ из В- или Т-клеток-предшественниц (В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ). При выделении основных цитогенетических подгрупп большинство пациентов попадают в группу промежуточного риска, имея нормальный диплоидный набор плюс гипердиплоидию (HeH), del(9p) и некоторые случайные хромосомные аномалии. Пациенты с изолированными нарушениями: трисомия 21(+21), трисомия 8(+8); и, возможно, del(6q) и t(1;19) могут составлять группу промежуточного или высокого риска. Пациенты с t(9;22)/Ph+ или реарранжировками BCR-ABL1, t(4;11) и MLL 11q23, моносомией 7 (-7), t(8;14), низкой гиподиплоидией/близкой к триплоидии (Ho-Tr), комплексным кариотипом (5 и более хромосомных аномалий) попадают в группу высокого риска [8]. Одним из главных препятствий в изучении цитогенетического профиля при ОЛЛ у взрослых, а также оценки значимости цитогенетических маркеров в прогнозиро-

вании исхода является редкость этого заболевания.

В исследовании MRC UKALLXII/ECOG 2993 (1522 взрослых пациентов с ОЛЛ) выявлено более 20 специфических хромосомных аномалий [12], при этом Ph+ ОЛЛ пациентов было 267 человек (19%). Количество случаев Ph+ увеличивалось с возрастом: BCR/ABL1 мутация определялась очень редко у маленьких детей (1,68% и 2,79% в возрастных группах 1-5 и 5-10 лет, соответственно); частота данной мутации увеличивается с возрастом (возрастные подгруппы 10-14 лет – 5,52%; 14-18 лет – 5,81%; 18-25 лет – 14,41%; 25-30 лет – 26%; 30-40 лет – 37,33%; 40-50 лет – 42,86%) и 52,74% у пациентов в возрастной группе 50-60 лет. Эта аберрация ассоциировалась с лейкоцитозом > 50,0x10⁹/л во всех возрастных группах. Среди 209 пациентов с Ph+ ОЛЛ добавочные аберрации выявлены у 141 пациента (67%).

Наиболее частой добавочной аномалией у Ph+ пациентов была [der(22)t(9;22)] – в 49 случаях (23%). Моносомия 7, +8, +X или del(9p), HeH выявлялись в 10%-15% случаев. Ph+ пациенты имели более низкую 5-летнюю DFS и ОБ, чем Ph– пациенты: DFS, 16% против 36%; ОБ, 22% против 41% и это влияние Ph+ статуса не зависело от возраста и количества лейкоцитов, оба параметра значительно увеличивались в Ph+ подгруппе. Не было различий в ОБ между Ph+ пациентами без добавочных аномалий и с добавочными аномалиями –7, +8, или del(9p). Ph+ пациенты с HeH кариотипом имели более высокую 5-летнюю DFS (31% против 15%) и ОБ (37% против 19%) [3].

В Ph– ОЛЛ когорте t(12;21) реарранжировка EVT6/RUNX1 определяется более чем в 20% случаев и выявляется чаще у маленьких детей (1-5 лет – 26,15%; 5-10 лет – 23,96%); количество случаев снижается в более старших возрастных группах и у молодых взрослых (возрастные группы: 10-14 лет – 7,04%; 14-18 – 4,71%; 18-25 – 1,41%) и исчезает у взрослых старше 30 лет. EVT6/RUNX1 чаще ассоциировалась с низким уровнем лейкоцитов. t(1;19) вследствие реарранжировки E2A/PBX1 определяется редко (в <7% случаев всей когорты пациентов).

В исследовании MRC UKALLXII/ECOG 2993 среди пациентов с Ph– ОЛЛ 69 пациентов (9%) имели ген MLL 11q23. Большинство из них (54 пациента) имели t(4;11), остальные имели другие транслокации, у 6 пациентов – t(11;19)(q23;p13.3). Все пациенты с t(11q23) имели значительно более высокий лейкоцитоз. Пациенты с t(4;11) не относились к Т-ОЛЛ; 40% пациентов с другими t(11q23) отнесены к группе Т-ОЛЛ; t(4;11) MLL/AF4 мутация ассоциировалась с гиперлейкоцитозом во всех возрастных группах [16]. При ОЛЛ с t(4;11) часто выявляется FLT3 мутация. DFS и ОБ пациентов с другими MLL/11q23 транслокациями не отличалась значительно от других Ph– пациентов. MLL/AF4 мутация редко определяется в возрастных группах 1-5 (0,48%) и 5-10 (0,7%) лет, прогрессивно повышается с возрастом и определяется в 2,78%, 2,15%, 3,86%, 6,45%, 7,94% и 11,74% пациентов в группах 10-14, 14-18, 18-25, 25-30, 31-40 и 41-50 лет и снижается до 5,24% в группе 51-60 лет. Не отмечено случаев MLL/AF4 в возрасте 1-2 года [9].

В исследовании Nachman J. et al. [14] получена корреляция между молекулярными аберрациями и иммунофенотипическими маркерами. EVT6/RUNX1 чаще определялся в случаях общего В-ОЛЛ. E2A/PBX1 аберрация никогда не определялась при про-В-ОЛЛ, чаще выявлялась при пре-В-ОЛЛ в возрастных группах 1-5, 5-10 и 18-25 лет. MLL/AF4 перестройка выяв-

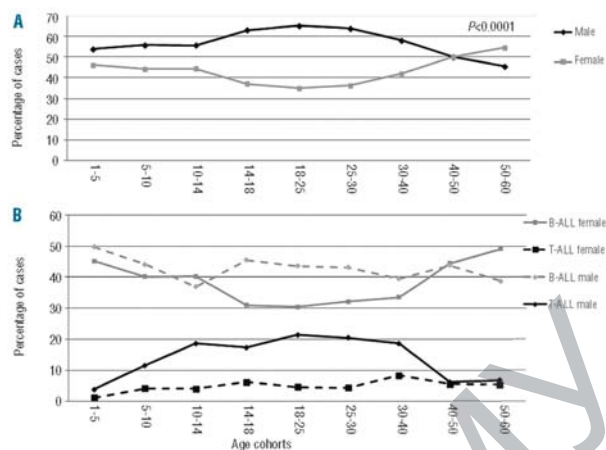


Рисунок 3. – Случаи выявления молекулярных аберраций в разных возрастных группах пациентов с В-ОЛЛ. (Chiaretti S et al. Haematologica 2013;98:1702-1710)

лялась почти исключительно в случаях про-В-ОЛЛ. BCR/ABL1 редко определялась в случаях про-В-ОЛЛ и значительно чаще была найдена при пре-В-ОЛЛ.

В исследовании Italian AIEOP и GIMEMA [7] было выявлено 16 пациентов с t(8;14), что составило 2% от всей Ph– когорты. Зрелый В-иммунофенотип имели 8 пациентов, 3 пациента отнесены к пре-В-ОЛЛ, 5 пациентов – к общему В-ОЛЛ. DFS и ОБ этих пациентов были крайне низкими в сравнении с другими Ph– пациентами. В течение 1 года после постановки диагноза 10 пациентов имели рецидив, 14 (88%) пациентов умерли. Плохие результаты в этой подгруппе отражают тот факт, что пациентов с t(8;14)/зрелый-В-ОЛЛ лечат по протоколам В-клеточных лимфом [17].

Подгруппу с гиподиплоидным и триплоидным кариотипом (Но-Тг) составил 31 пациент (4%). Пациенты с Но-Тг имели значительно более низкую ОБ и DFS в сравнении с другими Ph– пациентами, хотя они не имели других неблагоприятных данных, таких как высокий лейкоцитоз, пожилой возраст; следовательно, цитогенетика представляет собой единственный способ идентификации пациентов с плохим прогнозом. 5 пациентов (16%) не достигли ремиссии. Среди пациентов, которые достигли полной ремиссии (CR), 13 (50%) имели рецидив, 7 пациентов (27%) умерли в течение года. Медиана времени до рецидива была 9 месяцев, большинство рецидивов были костно-мозговые. 5-летняя ОБ для Но-Тг пациентов составила 22% и только 6 (19%) пациентов находились в ремиссии [4].

Комплексный кариотип определялся у 41 пациента (5%) с Ph– ОЛЛ. Эта подгруппа имела значительно более низкую ОБ и DFS. 32 из 41 (78%) пациентов из этой подгруппы имели неудовлетворительный исход: 4(10%) не достигли CR, 19(51%) рецидивировали. Большинство рецидивов происходило в течение 2-х лет от установления диагноза. Наличие комплексного кариотипа является неблагоприятным прогностическим критерием, независимо от возраста и количества лейкоцитов. При Т-ОЛЛ повышение экспрессии HOX11L2 и ERG имеет плохое прогностическое значение, тогда как сверхэкспрессия TLX1 в сочетании с экспрессией ERG и BAALC и мутациями NOTCH1 и FBXW7 является благоприятным маркером.

У 77 пациентов (10%) в Ph– группе выявлен гипердиплоидный кариотип (HeH). Эти пациенты имели значительно большую безрецидивную и ОБ, частота рецидивов в течение 5 лет была ниже в подгруппе HeH по сравнению с другими

Ph- пациентами (34% против 50%). Медиана времени до рецидива среди HeH пациентов составила 1,4 года (менее года у не-HeH пациентов).

Делеция 9p выявлена у 71 Ph- пациента (9%) и является второй наиболее часто выявляемой хромосомной аномалией. Пациенты с del(9p) имели более длительную DFS и 5-летнюю ОВ, 58% против 40% в сравнении с другими Ph- пациентами. Итак, только 2 цитогенетические подгруппы HeH и del(9p) ассоциированы с улучшенным DFS и ОВ. Обе эти подгруппы были ассоциированы с низким количеством лейкоцитов и молодым возрастом. HeH наиболее часто встречается у детей и ассоциирована с очень хорошим прогнозом, поэтому не удивительно, что взрослые с HeH более молодые, чем остальная Ph- когорта и имеют более длительную ОВ. del(9p) у детей ассоциируется с худшим прогнозом, поскольку этот цитогенетический маркер более часто выявляется у пациентов с Т-ОЛЛ, который в свою очередь имеет плохой прогноз [15].

Таблица 2. - Прогностическое значение цитогенетических, молекулярных и иммунофенотипических маркеров у взрослых пациентов с ОЛЛ (Secker-Walker L.M. et al., 1997)

| Цитогенетика | Молекулярные маркеры | Иммунологические поверхностные маркеры | Достоверность |
|--|--|--|-------------------------|
| t(9;22)(q24;q11.2) t(4;11)(q21;q23) t(8;14)(q24.1;q32) Низкая гиподиплоидия/ триплоидия Компл. кариотип | BCR-ABL сливной MLL-AF4 BAALC ген IKAROS ген | CD20 | Неблагоприятный прогноз |
| t(1;19)(q21;p13.3) | NOTCH 1 FBXW7 | | Противоречивые данные |
| t(12;21) Высокая гипердиплоидия Del(9q) | EVT6/RUNX1 | | Благоприятный прогноз |

Распространённость Р-гликопротеина (PGP) составляет до 38% у пациентов с ОЛЛ, более часто среди про-Т-ОЛЛ CD7+ ОЛЛ высокого риска. Это предопределяет высокий риск неэффективности лечения в связи с устойчивостью бластов к метотрексату и глюкокортикоидам. Отсроченное применение или чрезмерное снижение интенсивности блоков раннего лечения является недооцененным фактором риска [13].

По данным J.M.Rowe et al. [18], неблагоприятными прогностическими признаками ОЛЛ является возраст >35 лет, нейтропения при установлении диагноза, лейкоцитоз >30,0x10⁹/л для В-ОЛЛ и >100,0x10⁹/л для Т-ОЛЛ, экспрессия бластами CD20, t(9;22), t(4;11), комплексный кариотип (наличие >5 аномалий), низкая гиподиплоидия или тетраплоидия, наличие мутаций JAK2, IKZF1, PAX5, TLX3, ERG, BAALC; отсутствие CR в течение 4-х недель индукции; положительные данные МОБ.

Мультивариантный анализ прогностической значимости параметров в Ph- когорте выявил, что возраст, количество лейкоцитов и Т-клеточный статус были строгими предикторами исхода ОЛЛ для ОВ и DFS; такой параметр, как пол, влиял только на риск смерти. Женщины с большей вероятностью имели риск смерти в сравнении с мужчинами (64% против 56%). Неблагоприятное влияние t(8;14), Но-Tr, ком-

плексного кариотипа не зависело от возраста, пола, количества лейкоцитов и Т-клеточного статуса. Это влияние оказалось достоверно для ОВ и DFS. У пациентов с t(8;14) вероятность наступления неблагоприятного исхода была в 2 раза выше, чем без этой транслокации в Ph- когорте; у пациентов в подгруппах с Но-Tr и комплексным кариотипом на 80% и 70%, соответственно, более вероятно возникал риск рецидива и смерти. Благоприятные цитогенетические изменения HeH и del(9p) не сохранили своего влияния при мультивариантном анализе; можно предположить, что возраст и количество лейкоцитов более важны.

Хотя пациенты с t(4;11) имели очень плохой прогноз, они были старше и имели более высокий лейкоцитоз; отсюда влияние t(4;11) не было статистически значимым в мультивариантной модели. Пациенты с t(4;11) и количеством лейкоцитов <100,0x10⁹/л имели более низкую 5-летнюю ОВ в сравнении с другими Ph- пациентами (13% против 44%). Среди более молодых пациентов (<35 лет) с t(4;11) также отмечена более низкая 5-летняя ОВ (35% против 49%, соответственно). После исключения пациентов с ТГСК в первой CR из DFS и ОВ модели сохранялось прогностическое значение таких цитогенетических параметров, как t(8;14), Но-Tr и комплексный кариотип. Это согласуется с точкой зрения, что цитогенетические параметры являются фундаментальными биологическими маркерами лейкозогенеза и более важными индикаторами плохого прогноза, чем косвенные параметры, такие, как возраст и количество лейкоцитов.

Таблица 3. - Мультивариантная регрессионная модель риска рецидива или риска смерти и риска смерти среди пациентов с ОЛЛ по исследованию MRC UKALLX11 /ECOG 2993

| Параметры | Угроза рецидива (95% CI) | SE | P |
|---------------------------------|--------------------------|-------|-------|
| Риск рецидива или смерти | | | |
| Возраст | 1.02 (1.02-1.03) | 0.004 | <.001 |
| Лейкоцитоз | 1.20 (1.12-1.28) | 0.04 | <.001 |
| Т-клеточный статус | 0.71 (0.56-0.89) | 0.09 | .004 |
| t(8;14)(q24.1;q32) | 2.55 (1.48-4.38) | 0.70 | .001 |
| Низкая гиподиплоидия/триплоидия | 1.90 (1.26-2.86) | 0.40 | .002 |
| Комплекс. кариотип | 1.75 (1.22-2.52) | 0.32 | .002 |
| Риск смерти | | | |
| Возраст | 1.03 (1.02-1.03) | 0.004 | <.001 |
| Лейкоцитоз | 1.20 (1.12-1.28) | 0.04 | <.001 |
| Т-клеточный статус | 0.75 (0.59-0.96) | 0.09 | .020 |
| Мужской пол | 0.81 (0.67-0.98) | 0.08 | .027 |
| t(8;14)(q24.1;q32) | 2.73 (1.58-4.72) | 0.76 | <.001 |
| Низкая гиподиплоидия/триплоидия | 1.90 (1.26-2.86) | 0.40 | .002 |
| Комплекс. кариотип | 1.70 (1.17-2.47) | 0.32 | .005 |

Помимо стандартных подходов к определению прогностических факторов (возраст, содержание лейкоцитов, иммунофенотип и цитогенетические показатели) выявляется всё большее число новых молекулярных факторов. Кроме того, является важным оценка минимальной остаточной болезни (МОБ). Этот термин определяет субмикроскопическое наличие ОЛЛ (до 1010 лейкозных клеток в костном мозге у пациентов в ремиссии). Наличие МОБ после ин-

дукции/ранней консолидации с 4 по 22 неделю при уровне $\geq 10^{-4}$ отражает истинную устойчивость к препарату и предвещает выраженный гематологический рецидив. МОБ оценивается с применением многоканальной проточной цитометрии или количественной ПЦР в режиме реального времени. Мишенями ПЦР являются гибридные гены, ассоциированные с хромосомными аномалиями (например, В-ОЛЛ: BCR-ABL, MLL-AF4), реарранжированный иммуноглобулин или уникальная для каждого пациента ОЛЛ последовательность Т-клеточных рецепторов (TCR $\beta/\gamma/\delta$, IgH, IgK-Kde). Превышение значения МОБ 10^{-4} с 10-й недели лечения является индикатором высокого риска, при повышении выше 10^{-3} характерен очень высокий риск рецидива [11]. Это имеет практическую значимость (например, для незамедлительного поиска донора стволовых клеток у пациентов с высоким риском). После индукции и консолидации МОБ приобретает намного большее прогностическое значение для принятия решения о ТГСК [5].

При отсутствии возможности определить МОБ при выборе клинического решения основывается на стратификации риска при установлении диагноза. Исследования от GMALL группы оценили прогностическое влияние позитивной МОБ в группе пациентов стандартного риска. Выделены 3 группы риска согласно данным МОБ. Группа низкого риска опре-

делялась как быстрое снижение МОБ с МОБ- на 11 и 24 дни. Частота рецидивов в этой группе составила 0% в течение 3-х лет. В группе высокого риска не было МОБ+ до 16 недели. Частота рецидивов в этой группе составила 94%. Остальные пациенты составили промежуточную группу с 3-летней частотой рецидивов 47%. GMALL отметила, что конверсия МОБ после первого года лечения – это плохой прогностический фактор с частотой рецидива 65% при медиане наблюдения 16 месяцев. Медиана времени между молекулярным и гематологическим рецидивом составила 9,5 месяцев. Выводом этого исследования явилось немедленное начало реиндукции после определения МОБ+ без ожидания гематологического рецидива. Bruggemann M. et al. [6] показали, что позитивность МОБ у взрослых после второй фазы индукции лучше отражает прогноз. 5-летняя DFS составила 15% у МОБ+ пациентов в сравнении с 71% у МОБ-. У реципиентов при алло-ТГСК МОБ+ не оказывало неблагоприятного влияния на исход. Итальянская группа (NILG) отметила значительные различия в прогнозе между предтрансплантационными МОБ+ и МОБ- пациентами. Частота рецидива в течение 36 месяцев составила 0% у пациентов с предтрансплантационным МОБ- и 46% у МОБ+. Значение МОБ+ после консолидации не ясно, однако переход от МОБ- к МОБ+ в любое время является плохим прогностическим признаком [5].

Литература

1. Acute lymphoblastic leukemia / C. H. Pui [et al] // Lancet. – 2008. – №371. – P. 1030-1043.
2. Acute lymphoblastic leukemia in elderly: The Edouard Herriot Hospital experience / X. Thomas [et al] // Am. J. Hematol. – 2001.–Vol. 67, № 2.– P.73-83.
3. Additional cytogenetic abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a study of the Cancer and Leukemia Group B. / M. J. Wetzler [et al] // Haematol. –2004. –no.124. –P.275-288
4. A report from the LALA-94 and LALA-SA groups on hypodiploidy with 30 to 39 chromosomes and neartriploidy: 2 possible expressions of a sole entity conferring poor prognosis in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) / C. Charrin [et al] // Blood. – 2004. – № 104. – P. 2444-2451.
5. Campana, D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia / D. Campana // Hematology ASH Educ. – 2010. – P. 7-12.
6. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia / M. Bruggeman [et al] // Blood. – 2006. – Vol.107. – P.1116-1123.
7. Clinico-biological features of 5202 patients with enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. / Chiarretti S. [et al]//Haematologica. –2013. – Vol.98. –P.1702-1710.
8. Cytogenetic adds independent prognostic information adults with acute lymphoblastic leukemia on MRC trial UKALL XA, MRC Adult Leukemia Working Party / Secker-Walker L. M. [et al] // Br. J. Haematol. – 1997. – №96. – P. 601-610.
9. Harrison, C. J. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukemia / C. J. Harrison // Br. J. Haematol.– 2009.– Vol. 144, № 2.– P.147-156.
10. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980 to the early 21st century / D. Pulte [et al] // Blood. – 2009. – Vol. 113. – P. 1408-1411.
11. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease

Literatura

1. Acute lymphoblastic leukemia / C. H. Pui [et al] // Lancet. – 2008. – №371. – R. 1030-1043.
2. Acute lymphoblastic leukemia in elderly: The Edouard Herriot Hospital experience / X. Thomas [et al] // Am. J. Hematol. – 2001.–Vol. 67, № 2.– R.73-83.
3. Additional cytogenetic abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a study of the Cancer and Leukemia Group B. / M. J. Wetzler [et al] // Haematol. –2004. –no.124. –P.275-288
4. A report from the LALA-94 and LALA-SA groups on hypodiploidy with 30 to 39 chromosomes and neartriploidy: 2 possible expressions of a sole entity conferring poor prognosis in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) / C. Charrin [et al] // Blood. – 2004. – № 104. – R. 2444-2451.
5. Campana, D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia / D. Campana // Hematology ASH Educ. – 2010. – R. 7-12.
6. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia / M. Bruggeman [et al] // Blood. – 2006. – Vol.107. – R.1116-1123.
7. Clinico-biological features of 5202 patients with enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. / Chiarretti S. [et al]//Haematologica. –2013. – Vol.98. –P.1702-1710.
8. Cytogenetic adds independent prognostic information adults with acute lymphoblastic leukemia on MRC trial UKALL XA, MRC Adult Leukemia Working Party / Secker-Walker L. M. [et al] // Br. J. Haematol. – 1997. – №96. – R. 601-610.
9. Harrison, C. J. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukemia / C. J. Harrison // Br. J. Haematol.– 2009.– Vol. 144, № 2.– R.147-156.
10. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980 to the early 21st century / D. Pulte [et al] // Blood. – 2009. – Vol. 113. – R. 1408-1411.
11. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease

(MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) / Bassan R. [et al] // Blood. – 2009. – Vol. 113, № 18. – P. 4153-4162.

12. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): Analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALL XII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial / A.V. Moorman [et al] // Blood. – 2007. – № 109. – P. 3189-3197.

13. MDR1 protein expression is an independent predictor of complete remission in newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia / A. Tafuri [et al] // Blood. – 2002. – Vol. 100. – P. 974-981.

14. Nachman, J. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukemia / J. Nachman // Br. J. Haematol. – 2005. – Vol. 130, № 2. – P. 166-173.

15. Outcome heterogeneity in childhood high-hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia / Moorman A. V. [et al] // Blood. – 2003. – Vol. 102. – P. 2756-2762.

16. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UCALL12/ECOG 2993 study / A. K. Fielding [et al] // Blood. – 2007. – Vol. 110, № 13. – P. 944-950.

17. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults / D. Hoelzer [et al] // Blood – 1988. – № 71. – P. 123-131.

18. Rowe, J. M. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia / J.M. Rowe // Br. J. Haematol. – 2010. – Vol. 150, № 5. – P. 389-405.

19. The impact of age and gender on outcome in acute lymphoblastic leukemia: MRC UKALL X and XI compared: a report from the MRC and Adult Working Parties / J.M. Chessells [et al] // Leukemia. – 1998. – Vol. 12, № 4. – P. 463-473.

20. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues (4th ed.). / Swerdlow S.H.[et al] // –2008.– IARC – Lion, France.

(MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) / Bassan R. [et al] // Blood. – 2009. – Vol. 113, № 18. – R. 4153-4162.

12. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): Analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALL XII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial / A.V. Moorman [et al] // Blood. – 2007. – № 109. – R. 3189-3197.

13. MDR1 protein expression is an independent predictor of complete remission in newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia / A. Tafuri [et al] // Blood. – 2002. – Vol. 100. – R. 974-981.

14. Nachman, J. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukemia / J. Nachman // Br. J. Haematol. – 2005. – Vol. 130, № 2. – R. 166-173.

15. Outcome heterogeneity in childhood high-hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia / Moorman A. V. [et al] // Blood. – 2003. – Vol. 102. – R. 2756-2762.

16. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UCALL12/ECOG 2993 study / A. K. Fielding [et al] // Blood. – 2007. – Vol. 110, № 13. – R. 944-950.

17. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults / D. Hoelzer [et al] // Blood – 1988. – № 71. – R. 123-131.

18. Rowe, J. M. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia / J.M. Rowe // Br. J. Haematol. – 2010. – Vol. 150, № 5. – R. 389-405.

19. The impact of age and gender on outcome in acute lymphoblastic leukemia: MRC UKALL X and XI compared: a report from the MRC and Adult Working Parties / J.M. Chessells [et al] // Leukemia. – 1998. – Vol. 12, № 4. – R. 463-473.

20. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues (4th ed.). / Swerdlow S.H.[et al] // –2008.– IARC – Lion, France.

ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Zukhovitskaya E. V., Fiyas A. T.

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

The review based on foreign scientific publications summarizes data about etiopathogenesis, incidence and methods of evaluation of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). The data of cytogenetic and molecular genetic studies are given, prognostic groups based on ALL options, clinical and cytogenetic features are described.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, Ph-ALL, Ph+ALL

Адрес для корреспонденции: e-mail: e7cm@yandex.ru

Поступила 02.02.2015