

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ ПО ПРОТОКОЛУ ОМЛ-ММ-2006 В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

*Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии*

За период с мая 2006 г. по апрель 2014 г в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (ГУ РНПЦ ДОГиИ) 69 пациентов (32 мальчика, 37 девочек) с первично диагностированным острым миелоидным лейкозом получили лечение по протоколу ОМЛ-ММ-2006. Медиана возраста составила 9,7 года (от 0,16 до 25,8 года). Показатели 8-летней выживаемости для всей когорты пациентов ( $n = 69$ ), получавших лечение по протоколу ОМЛ-ММ-2006, составили: OS –  $52 \pm 7\%$ , EFS –  $47 \pm 6\%$ . EFS пациентов благоприятной, промежуточной и неблагоприятной прогностической группы составили  $67 \pm 16\%$ ,  $50 \pm 9\%$  и  $38 \pm 9\%$ , соответственно. Лечение по протоколу ОМЛ-ММ-2006 является высокоэффективным для пациентов благоприятной прогностической группы. Двойная индукция ADE-HAM в режиме интенсивного «тайминга» выполнена у 94,4% пациентов. Проведение аллогенной ТГСК является наилучшим методом сохранения ремиссии по сравнению с применением только ПХТ у пациентов неблагоприятной прогностической группы (8-year EFS of  $52 \pm 16\%$  vs  $26 \pm 12\%$ ,  $p = 1,309$ ). Для дальнейшей оценки эффективности лечения необходимо проведение кооперативного исследования.

**Ключевые слова:** дети, острый миелоидный лейкоз, лечение.

**Ju. A. Barovskaya, O. V. Aleinikova**

### **THE RESULTS OF TREATING THE ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN CHILDREN ACCORDING TO AML-MM-2006 PROTOCOL IN THE REPUBLIC OF BELARUS**

From May 2006 to April 2014, 69 patients (32 boys, 37 girls) with primarily diagnosed acute myeloid leukemia (AML) have been treated according to AML-MM-2006 protocol at the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. Median age was 9.7 years (range 0.16 to 25.8 years). 8-year survival for the entire cohort of patients ( $n = 69$ ) treated according to the protocol AML-MM-2006 were: OS –  $52 \pm 7\%$ , EFS –  $47 \pm 6\%$ . EFS for patients

of groups with favorable, intermediate and poor prognosis were  $67\pm 16\%$ ,  $50\pm 9\%$  and  $38\pm 9\%$ , respectively. Based on the study results, conclusion of the protocol effectiveness for patients from favorable prognostic group was made. Dual induction in intensive «timing» ADE-HAM mode is feasible for the majority of patients ( $94,4\%$ ). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the best method of preserving remission compared with chemotherapy only in patients from unfavorable prognostic group (8-year EFS of  $52\pm 16\%$  vs  $26\pm 12\%$ ,  $p = 1,309$ ). For further evaluating the therapy effectiveness and obtaining the reliable results, the cooperative research is needed.

**Key words:** children, acute myeloid leukemia, treatment.

**О**стрый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся нарушением дифференцировки и нерегулируемой пролиферацией клеток миелоидной линии гемопоэза. В основе развития ОМЛ лежат молекулярно-генетические аномалии в лейкоэмических клетках. На долю ОМЛ приходится 14–19% от числа всех острых лейкозов детского возраста [2]. Заболеваемость ОМЛ в Республике Беларусь составляет 6,4 случаев на миллион детского населения за период с 2000 г. по 2012 г. [3]. По данным мировых мультицентровых исследований по изучению детского ОМЛ, показатель 5-летней бессобытийной выживаемости (EFS) составляет 50–63% [4].

Впервые протокольное лечение пациентов с ОМЛ в Беларуси было внедрено в 1990 г. Для пациентов, получавших лечение по протоколу AML-BFM-87, показатели 8-летней EFS и общей выживаемости (OS) составили  $24\pm 7\%$  и  $25\pm 7\%$  соответственно. Введение программы терапии ОМЛ-Минск-92 позволило достичь показателей 7-летней EFS и OS  $36\pm 11\%$  и  $48\pm 1\%$  соответственно [1]. Дальнейшие успехи в лечении ОМЛ у детей связаны с принятием нового протокола лечения ОМЛ-ММ-2000, разработанного кооперативной группой Минск – Москва. За период с 1999 г. по 2006 г. по протоколу ОМЛ-ММ-2000 пролечен 81 пациент Республики Беларусь. Впервые в нашей стране начала проводиться дифференцированная терапия ОМЛ у детей в зависимости от прогностической группы. Показатели 14-летней EFS и OS при использовании протокола ОМЛ-ММ-2000 составили  $41\pm 5\%$  и  $48\pm 6\%$  соответственно. Полученные результаты позволили провести более детальную стратификацию пациентов на группы риска и разработать последующий протокол лечения ОМЛ-ММ-2006.

Цель исследования: анализ результатов лечения детей с ОМЛ, получавших лечение по протоколу ОМЛ-ММ-2006.

**Материал и методы.** За период с мая 2006 г. по апрель 2014 г в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (ГУ РНПЦ ДОГиИ) 69 пациентов (32 мальчика, 37 девочек) с первично диагностированным ОМЛ получили лечение по протоколу ОМЛ-ММ-2006. Медиана возраста со-

ставила 9,7 года (от 0,16 до 25,8 года). Результаты лечения определены на 01.05.2014. Медиана наблюдения составила 1,27 года.

Согласно протоколу ОМЛ-ММ-2006, в зависимости от молекулярно-генетических характеристик бластных клеток, проводилась стратификация пациентов на три прогностические группы: благоприятную, промежуточную и неблагоприятную. К благоприятной прогностической группе относили пациентов: с инверсией 16 хромосомы (inv 16); транслокацией t(8;21) с дополнительной потерей половой хромосомы (-Y/X) и без мутации c-kit. Критериями неблагоприятной прогностической группы являлись: нормальный кариотип с внутренней тандемной дупликацией юкстамедуллярного домена гена FLT3 (FLT3-ITD) и без мутации гена нуклеофосмина (NPM1); 11q23 аномалии; inv3, t(3;3); t(8;21) с c-kit; моносомия 7, 5 хромосомы; сложные аномалии (более 3); M7, M6 по Франко-Американо-Британской классификации. Все остальные пациенты входили в промежуточную группу прогноза.

Результативное цитогенетическое исследование было выполнено у 66 пациентов (95,7%) из 69. У 3 пациентов (4,3%) не удалось получить пригодные для анализа метафазные пластинки. Наиболее часто встречающейся хромосомной аберрацией явились перестройки с участием 11q23. Данная аномалия обнаружена у 20 (29%) пациентов. Специфическая для ОМЛ t(8;21) выявлена у 10 (14,5%) пациентов. У 4 (6%) пациентов обнаружена inv(16). Нормальный кариотип имели 12 (17,4%) детей с ОМЛ. Другие аберрации, включающие различные транслокации, делеции участков хромосом, вставки, встречались у 14 (20,2%) пациентов. Редко обнаруживались t(6;9) – у 2 (2,9%) пациентов, поломки 7 хромосомы (7/7q-) – у 2 (2,9%) пациентов. У 1 (1,4%) пациента была выявлена inv(3) и у 1 (1,4%) пациента – t(1;22).

Проведение анализа мутаций выявило, что FLT3-ITD встречалась у 8 (11,4%) пациентов из общей когорты. У 2 (2,9%) пациентов выявлена мутация гена СЕВРа. Гиперэкспрессия гена опухоли Вильмса встречалась у 2 (2,9%) пациентов. В 1 (1,4%) случае была выявлена мутация c-kit и в 1 (1,4%) случае – мутация NPM1.

Критериям благоприятной прогностической группы согласно протоколу ОМЛ-ММ-2006 соот-

## ■ Оригинальные научные публикации

ветствовали 9 (13%) пациентов, промежуточной – 32 (46%) пациентов, неблагоприятной – 28 (41%) пациентов.

Терапевтический план протокола предусматривал проведение двух курсов индукционной терапии: ADE (цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенной инфузией каждые 12 часов в 1–7-й дни; вепезид 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенной инфузией в 1–3 дни, даунорубицин 45 мг/м<sup>2</sup> внутривенной инфузией в 4–6 дни) и HAM (цитарабин 1000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 часов 4 дозы и митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> дозы). Курс HAM начинался на 14-й день от начала ADE, независимо от показателей периферической крови (интенсивный «тайминг»). Пациентам промежуточной прогностической группы при наличии совместимого родственного донора проводилась аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), при отсутствии родственного донора – полихимиотерапия (ПХТ). Пациентам группы неблагоприятного прогноза показано проведение аллогенной ТГСК от родственного или неродственного донора.

Результаты терапии оценивались по кривым выживаемости (метод Каплана-Майера). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Показатели 8-летней выживаемости для всей когорты пациентов ( $n = 69$ ), получавших лечение по протоколу ОМЛ-ММ-2006, составили: OS –  $52 \pm 7\%$ , EFS –  $47 \pm 6\%$ .

При проведении протокола ОМЛ-ММ-2006 смерть в индукции составила 5,8% (4 пациента). Рефрактерность к проводимой терапии и смерть от прогрессирования основного заболевания зарегистрирована у 4 (5,8%) пациентов. Рецидив заболевания развился у 12 (17,39%) пациентов. Смерть в ремиссии на этапе консолидирующего лечения составила 20,29% (14 пациентов). В первой продолжительной ремиссии (CCR) находятся 34 (49,28%) человека, 1 (1,45%) пациент потерян из-под наблюдения.

В структуре смертности пациентов в ремиссии преобладали инфекционные осложнения (78,57%). От бактериального сепсиса в состоянии аплазии кроветворения умерли 8 (57,14%) пациентов. Смешанная бактериально-грибковая инфекция явилась причиной смерти у 3 (21,43%) пациентов. Смертность, связанная с проведением ТГСК составила 21,43%.

Следует отметить, что двойная индукция ADE-HAM в режиме «интенсивного» тайминга выполнена 53 (94,4%) пациентам из 62 запланированных. Остальным 9 (5,6%) пациентам не удалось провести HAM из-за тяжелых инфекционных осложнений.

У пациентов благоприятной прогностической группы показатель достижения ремиссии составил 88,9% (8 человек из 9). Один пациент умер в индукции от инфекционных осложнений, слу-

чаев рефрактерности к проводимой терапии не было. Рецидивов заболевания в благоприятной прогностической группе не зарегистрировано. Таким образом, наши результаты согласуются с данными литературы об эффективности применения высокодозированного цитозара для пациентов с  $t(8;21)$  и  $inv(16)$  [5].

Анализ результатов лечения детей промежуточной группы выявил высокий уровень достижения ремиссии – 90,6% (29 пациентов из 32). Смерть в индукции составила 6,3% (2 пациента из 32). Рефрактерность к проводимой терапии отмечалась в 1 (3,1%) случае. Из 29 пациентов, достигших ремиссии, рецидивы зарегистрированы у 5 (15,6%) пациентов. 7 (21,9%) пациентов умерли в ремиссии.

По данным литературы, спорным остается вопрос выбора кандидатов для проведения ТГСК в первой ремиссии ОМЛ. Американские исследователи рекомендуют проведение ТГСК основной массе пациентов. Исследования, проводимые в Европе, демонстрируют высокий риск посттрансплантационной летальности и возникновение отдаленных побочных эффектов при проведении ТГСК [4]. По нашим данным, из 32 пациентов промежуточной группы прогноза аллогенная родственная ТГСК была проведена 3 детям. В посттрансплантационном периоде умер 1 ребенок, 2 пациента находятся в ремиссии. Результаты лечения пациентов промежуточной группы прогноза в зависимости от проведения ТГСК или ПХТ существенно не отличались: EFS составила  $60 \pm 22\%$  и  $48 \pm 10\%$  соответственно ( $p = 0,7542$ ).

В неблагоприятной прогностической группе уровень достижения ремиссии составил 85,7% (24 пациента из 28). У 3 (10,7%) пациентов констатирована рефрактерность к ПХТ, 1 (3,6%) пациент умер на этапе индукции. Рецидивы заболевания зарегистрированы у 7 (25%) пациентов, 5 (17,9%) детей погибли в ремиссии.

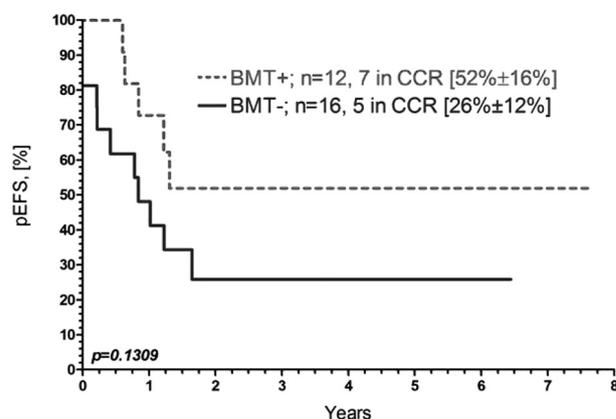


Рис. 1. EFS пациентов с ОМЛ неблагоприятной прогностической группы в зависимости от проведения ТГСК (BMT+) или ПХТ (BMT-) на протоколе ОМЛ-ММ-2006

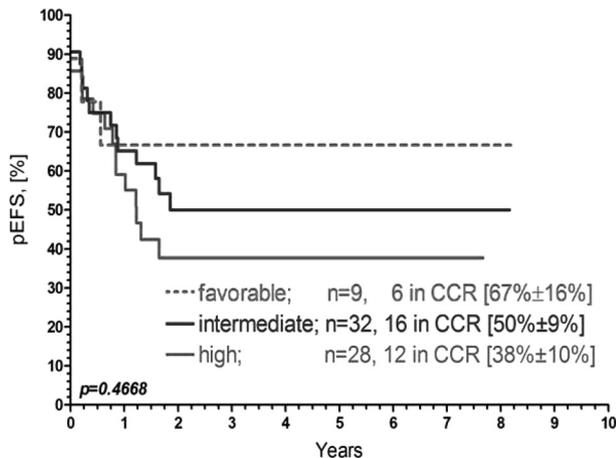


Рис. 2. EFS пациентов с ОМЛ в зависимости от прогностической группы на протоколе ОМЛ-ММ-2006

В неблагоприятной прогностической группе аллогенная ТГСК проведена 12 больным, 16 пациентов получили только курсы ПХТ. Кривые выживаемости пациентов неблагоприятной прогностической группы в зависимости от постремиссионной терапии представлены на рисунке 1. EFS в группах с проведением ТГСК составила  $52 \pm 16\%$ , тогда как во второй группе (без проведения ТГСК) – лишь  $26 \pm 12\%$ .

Кривые EFS пациентов в зависимости от прогностической группы, представлены на рисунке 2.

### Выводы

1. Лечение по протоколу ОМЛ-ММ-2006 является высокоэффективным для пациентов благоприятной прогностической группы и позво-

## Оригинальные научные публикации □

ляет достичь 100%-го уровня выхода в ремиссию и отсутствия рецидивов заболевания.

2. Двойная индукция ADE-HAM в режиме интенсивного «тайминга» выполнима у 94,4% пациентов.

3. Проведение аллогенной ТГСК является наилучшим методом сохранения ремиссии по сравнению с применением только ПХТ у пациентов неблагоприятной прогностической группы.

4. При проведении протокола ОМЛ-ММ-2006 отмечается достаточно высокий уровень летальности в ремиссии, что требует улучшения сопроводительной терапии.

### Литература

1. Алейникова, О. В. Современные технологии диагностики и лечения острых лейкозов у детей: Автореф. диссертации ... доктора медицинских наук. – М., 1999.
2. Литвинко, Н. П. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей по протоколу ОМЛ-ММ-2000 / Н. П. Литвинко, Н. Н. Савва, О. В. Алейникова // Здоровоохранение. – 2006. – № 1. – С. 51–54.
3. Савва, Н. Н. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь: заболеваемость, выживаемость, смертность, паллиативная помощь / Н. Н. Савва, А. А. Зборовская, О. В. Алейникова. – Минск: ГУ РНМБ, 2008. – Библиогр.: с. 17–21.
4. Rubnitz, J. E. Childhood acute myeloid leukemia / J. E. Rubnitz, H. Inaba // Br. J. Haematol. – 2012. – Vol. 159, № 3. – P. 259–276.
5. Paschka, P. Core-binding factor acute myeloid leukemia: can we improve on HiDAC consolidation? / P. Paschka, K. Dohner // Hematology. – 2013. – Vol. 2013, № 1. – P. 209–219.

Поступила 30.07.2014