

Клинико-биологические особенности острого миелоидного лейкоза с реаранжировками *MLL*-гена у детей и результаты лечения по протоколам ОМЛ-ММ-2000/2006 в Республике Беларусь

Ю.А. Баровская, М.В. Стёганцева, О.В. Алейникова

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»; Республика Беларусь, 223053 Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43

Контакты: Юлия Александровна Баровская ju.lia@tut.by

Цель исследования — анализ результатов лечения пациентов с *MLL*-реаранжировками в Республике Беларусь в рамках протоколов ОМЛ-ММ-2000 и ОМЛ-ММ-2006.

Материалы и методы. В исследование включены данные 151 пациента с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом, которые получали лечение по протоколам ОМЛ-ММ-2000 и ОМЛ-ММ-2006. Аномалии 11q23 выявлены у 40 (26,5 %) пациентов.

Результаты. Анализ результатов выживаемости пациентов с 11q23 в зависимости от протокола показал, что вероятность 5-летней бессобытийной выживаемости (EFS) достоверно выше ($p = 0,0110$) у детей, получавших лечение по протоколу ОМЛ-ММ-2006 (86 ± 13 %), по сравнению с аналогичным показателем у лиц, включенных в протокол ОМЛ-ММ-2000 (23 ± 12 %). Применение протокола ОМЛ-ММ-2006 позволило снизить кумулятивную частоту рецидивов у данной когорты с $46,2 \pm 15,1$ до $14,3 \pm 14,3$ % ($p = 0,1609$). Вероятность EFS у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток составила 100 %, тогда как в группе без ее проведения — 31 ± 12 % ($p = 0,0359$). Результаты лечения пациентов с $t(1;11)$ сравнимы с таковыми при CBF-лейкозе. Риск развития рецидива у пациентов с $t(10;11)$ выше, чем у остальной когорты 11q23 ($62,5 \pm 19,2$ % против $21,9 \pm 7,5$ %; $p = 0,0136$). Показатели кумулятивной частоты развития рецидива у пациентов с $t(9;11)$ снизились с 42,8 % на протоколе ОМЛ-ММ-2000 до 15,4 % на протоколе ОМЛ-ММ-2006 ($p = 0,1411$).

Заключение. Наилучшим методом постремиссионной терапии в отношении долгосрочных результатов лечения для описываемой когорты пациентов явилось проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Наиболее худший прогноз определяется у пациентов с $t(10;11)$, тогда как наличие $t(1;11)$ — благоприятный прогностический фактор. Применение ветви с кладрибином показало свою эффективность в отношении пациентов с $t(9;11)$. Для получения достоверных результатов считаем целесообразным продолжить исследование с применением кладрибина для пациентов с $t(9;11)$.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, дети, *MLL*-реаранжировка, результат лечения

Для цитирования: Баровская Ю.А., Стёганцева М.В., Алейникова О.В. Клинико-биологические особенности острого миелоидного лейкоза с реаранжировками *MLL*-гена у детей и результаты лечения по протоколам ОМЛ-ММ-2000/2006 в Республике Беларусь. Онкогематология 2018;13(4):8–16.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-4-8-16

Clinical and biological features of acute myeloid leukemia with *MLL* gene rearrangements in children and results of therapy according to protocols AML-MM-2000/2006 in the Republic of Belarus

Yu.A. Barovskaya, M.V. Stegantseva, O.V. Aleinikova

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St., Borovlyani, Minsk region 223053, Republic of Belarus

Objective of the study. Analysis of the treatment outcomes of patients with *MLL* rearrangements in the Republic of Belarus within protocols AML-MM-2000 and AML-MM-2006.

Materials and methods. The study included 151 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) who were treated according to protocol AML-MM-2000 and AML-MM-2006. 11q23 abnormalities were detected in 40 (26.5 %) out of 151 patients.

Results. The performed analysis of the survival outcomes of patients with 11q23 depending on the protocol showed that the probability of 5-year event-free survival (EFS) was significantly better ($p = 0.0110$) in children receiving treatment under protocol AML-MM-2006 (86 ± 13 %) compared with that of the patients included in protocol AML-MM-2000 (23 ± 12 %). Using protocol AML-MM-2006 allowed reducing the cumulative incidence of relapse (CIR) in this cohort from 46.2 ± 15.1 to 14.3 ± 14.3 % ($p = 0.1609$). EFS probability in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) was 100 %, whereas in the group without alloHSCT — 31 ± 12 %, $p = 0.0359$. The treatment outcomes of patients with $t(1;11)$ are comparable to those with CBF leukemia. The risk of relapse in patients with $t(10;11)$ is higher than in the rest of the 11q23 cohort (62.5 ± 19.2 % versus 21.9 ± 7.5 %; $p = 0.0136$). CIR in patients with $t(9;11)$ decreased from 42.8 % in protocol AML-MM-2000 to 15.4 % in protocol AML-MM-2006 ($p = 0.1411$).

Conclusion. For the described cohort of patients alloHSCt is the best option for post-remission therapy. The worst prognosis is determined in patients with $t(10;11)$, whereas the presence of $t(1;11)$ is a favorable prognostic factor. Using the arm with cladribine showed to be effective in patients with $t(9;11)$. To obtain reliable outcomes, we consider it reasonable to continue the study with the use of cladribine in patients with $t(9;11)$.

Key words: acute myeloid leukemia, children, MLL rearrangement, treatment outcome

For citation: Barovskaya Yu.A., Stegantseva M.V., Aleinikova O.V. Clinical and biological features of acute myeloid leukemia with MLL gene rearrangements in children and results of therapy according to protocols AML-MM-2000/2006 in the Republic of Belarus. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2018;13(4):8–16.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – гетерогенная группа злокачественных заболеваний гемопоэтической ткани, при которых происходит клональная экспансия аномальных предшественников миелопоэза в костном мозге, крови, печени, селезенке и реже в некроветворных органах.

Прогноз детей с ОМЛ значительно улучшился в течение последних десятилетий, возможность излечения пациентов достигла 60–65 % [1–7].

Принципы лечения ОМЛ, за исключением остро-го промиелоцитарного лейкоза, не изменялись за последние 30 лет, хотя уровень выживаемости увеличился с 40 до 60–65 % за счет стратификации пациентов по группам риска, интенсификации режимов химиотерапии, применения эпигенетической/таргетной терапии, усовершенствования сопроводительного лечения и расширения показаний для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в программе ведения детей с ОМЛ [8].

В настоящее время комбинация режимов полихимиотерапии (ПХТ) достигла терапевтического плато. Дальнейшая интенсификация ПХТ не представляется возможной ввиду высокой токсичности [8]. В связи с этим актуальным является дальнейшее изучение генетических aberrаций при ОМЛ для адекватной стратификации пациентов по прогностическим группам и дифференцированной терапии.

Наиболее часто у детей обнаруживаются следующие цитогенетические aberrации: $t(8;21)(q22; q22)$, $inv(16)(p13.1q22)$, $t(15;17)(q22; q21)$ и аномалии 11q23. Данные aberrации охватывают более 50 % случаев детского ОМЛ [9, 10].

Наиболее гетерогенной является группа аномалий 11q23. В целом MLL-реаранжировки оказывают неблагоприятное прогностическое влияние на результаты лечения (5-летняя бессобытийная выживаемость (EFS) 44 %; общая выживаемость 56 %) [11]. Исход заболевания зависит от партнера MLL-гена. Наиболее часто встречается $t(9;11)(p22; q23)/MLL-AF9$ – в 50 % случаев. Результаты лечения пациентов с $t(9;11)$ лучше, чем при других aberrациях 11q23, однако это подтверждается не всеми исследовательскими группами (5-летняя EFS 50 %) [9, 11, 12]. Всего лишь у 3 % детей обнаруживается $t(1;11)(q21; q23)/MLL-AF1q$. Наличие данной реаранжировки прогностически более благоприятно (5-летняя EFS 93 %). В противовес

этому обнаружение $t(6;11)$ и $t(10;11)$ ассоциировано с неблагоприятным исходом [11–15].

Цель исследования – анализ результатов лечения пациентов с MLL-реаранжировками в Республике Беларусь в рамках протоколов ОМЛ-ММ-2000 и ОМЛ-ММ-2006.

Материалы и методы

В исследование включены данные 151 пациента с впервые выявленным ОМЛ, которые получали лечение по протоколам ОМЛ-ММ-2000 и ОМЛ-ММ-2006. В период с мая 1999 г. по май 2005 г. 81 пациент получил лечение по протоколу ОМЛ-ММ-2000. С мая 2005 г. по апрель 2014 г. 70 пациентам проведена терапия по последующему протоколу ОМЛ-ММ-2006. Результаты лечения определены на 01.01.2018.

Диагностику перестроек гена MLL определяли методом мультиплексной полимеразной цепной реакции, которая включала следующие гены-партнеры: AF4, AF6, AF9, AF10, ENL, ELL. Вовлечение других генов в транслокацию было установлено цитогенетическим методом.

Аномалии 11q23 выявлены у 40 (26,5 %) из 151 пациента. При этом 50 % (20 из 40) случаев с перестройкой 11q23 приходилось на детей младше 4 лет, тогда как в группе без данной поломки дети этого возраста составили только 14,4 % ($p < 0,0001$) (табл. 1). В то же время аномалии 11q23 реже обнаруживались у детей старше 10 лет (13 из 40; 32,5 %; $p = 0,0017$), чем в остальной когорте пациентов. Вариант M5 у пациентов с 11q23 встречался статистически значимо чаще (21 из 40; 52,5 %; $p < 0,0001$), а M1 (5 из 40; 12,5 %; $p = 0,0619$) и M2 (4 из 40; 10 %) реже ($p = 0,0619$ и $p = 0,0002$), чем у остальной когорты пациентов.

Инициальное вовлечение центральной нервной системы было зарегистрировано у 8 из 40 пациентов с аномалиями региона 11q23, что статистически значимо чаще ($p = 0,0242$), чем в группе без данных генетических нарушений (8 из 111; 7,2 %).

Структура 11q23 аномалий представлена следующим образом: $t(1;11)$ обнаружена у 2 (5,0 %) пациентов, $t(2;11)$ – у 1 (2,5 %), $t(6;11)$ – у 3 (7,5 %), $t(10;11)$ и/или ее варианты $ins(10;11)$ – у 8 (20,0 %), $t(11;19)$ – у 2 (5,0 %), другие варианты 11q23 – у 4 (10,0 %). В большинстве случаев (20 из 40; 50 %) в структуре реаранжировок 11q23 преобладали $t(9;11)$ (см. табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с аномалиями региона 11q23 и лиц без данных нарушений**Table 1.** Comparative characteristics of patients with and without 11q23 region rearrangements

Показатель Parameter	Пациенты с 11q23, n (%) Patients with 11q23, n (%)	Пациенты без 11q23, n (%) Patients without 11q23, n (%)	p
Всего пациентов Total patients	40 (100)	111 (100)	
Пол: Gender:			
мужской male	20 (50)	60 (54,1)	0,6596
женский female	20 (50)	51 (45,9)	0,6596
Инициальный уровень лейкоцитов, 10 ⁹ /л: Initial WBC count, 10 ⁹ /L:			
<50	28 (70)	84 (75,7)	0,4819
>50	12 (30)	27 (24,3)	—
Возраст, лет: Age, years:			
<4	20 (50,0)	16 (14,4)	<0,0001
4–10	7 (17,5)	27 (24,3)	0,3756
>10	13 (32,5)	68 (61,3)	0,0017
FAB-вариант: FAB variant:			
M0	1 (2,5)	10 (9,0)	0,1744
M1	5 (12,5)	30 (27,0)	0,0619
M2	4 (10,0)	46 (41,4)	0,0002
M3	0	0	—
M4	7 (17,5)	18 (16,2)	0,8514
M5	21 (52,5)	5 (4,5)	<0,0001
M6	0	2 (1,8)	0,3927
M7	2 (5,0)	0	0,0177
Поражение центральной нервной системы Central nervous system involvement	8 (20)	8 (7,2)	0,0242
Экстрамедулляр- ное поражение Extramedullary lesions	6 (15)	8 (7,2)	0,1451
t(1;11)	2 (5,0)	0	—
t(2;11)	1 (2,5)	0	—
t(6;11)	3 (7,5)	0	—
t(9;11)	20 (50)	0	—
t(10;11)	8 (20)	0	—
t(11;17)	0	0	—
t(11;19)	2 (5)	0	—
Другие 11q23 Other 11q23	4 (10)	0	—

При сравнении пациентов с 11q23, которые получали лечение по 2 протоколам, статистически значимые различия были выявлены в частоте встречаемости t(10;11): у детей, получавших терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2000, она встречалась в 35 % случаев, тогда как на протоколе ОМЛ-ММ-2006 — лишь в 5 % ($p = 0,0177$) (табл. 2).

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с аномалиями региона 11q23, получавших лечение по 2 протоколам**Table 2.** Clinical and laboratory characteristics of patients with 11q23 who received treatment according to two protocols

Показатель Parameter	ОМЛ- ММ- 2000, n (%) AML- MM-2000, n (%)	ОМЛ- ММ- 2006, n (%) AML- MM-2006, n (%)	Всего, n (%) Total, n (%)	p
Всего пациентов Total patients	20 (100)	20 (100)	40 (100)	
Пол: Gender:				
мужской male	10 (50)	10 (50)	20 (50)	1,0000
женский female	10 (50)	10 (50)	20 (50)	—
Инициаль- ный уровень лейкоцитов, 10 ⁹ /л: Initial WBC count, 10 ⁹ /L:				
<50	15 (75)	13 (65)	28 (70)	0,4901
>50	5 (25)	7 (35)	12 (30)	—
Возраст, лет: Age, years:				
<4	8 (40)	12 (60)	20 (50,0)	0,2059
4–10	4 (20)	3 (15)	7 (17,5)	0,6773
>10	8 (40)	5 (25)	13 (32,5)	0,3111
FAB-вариант: FAB variant:				
M0	1 (5)	0	1 (2,5)	0,3112
M1	4 (20)	1 (5)	5 (12,5)	0,1514
M2	2 (10)	2 (10)	4 (10,0)	1,0000
M3	0	0	0	—
M4	5 (25)	2 (10)	7 (17,5)	0,2118
M5	8 (40)	13 (65)	21 (52,5)	0,1133
M6	0	0	0	—
M7	0	2 (10)	2 (5,0)	0,1467
Поражение центральной нервной системы Central nervous system involvement	2 (10)	6 (30)	8 (20)	0,1138

Окончание табл. 2

End of table 2

Показатель Parameter	ОМЛ- ММ- 2000, n (%) AML- ММ-2000, n (%)	ОМЛ- ММ- 2006, n (%) AML- ММ-2006, n (%)	Всего, n (%) Total, n (%)	p
Экстрамедуллярное поражение Extramedullary lesions	2 (10)	4 (20)	6 (15)	0,3758
t(1;11)	1 (5)	1 (5)	2 (5)	1,0000
t(2;11)	1 (5)	0	1 (2,5)	0,3112
t(6;11)	2 (10)	1 (5)	3 (7,5)	0,5483
t(9;11)	7 (35)	13 (65)	20 (50)	0,0577
t(10;11)	7 (35)	1 (5)	8 (20)	0,0177
t(11;17)	0	0	0	—
t(11;19)	0	2 (10)	2 (5)	0,1467
Другие 11q23 Other 11q23	2 (10)	2 (10)	4 (10)	1,0000

Протокол ОМЛ-ММ-2000

Согласно данному протоколу была предусмотрена стратификация пациентов на 2 прогностические группы: благоприятную и неблагоприятную. Критериями благоприятной прогностической группы являлось наличие *inv*(16) и *t*(8;21). Все остальные пациенты относились к неблагоприятной прогностической группе. Для пациентов благоприятного прогноза предполагалось проведение 5 курсов ПХТ, в то время как для детей с неблагоприятным прогнозом планировалось выполнение 4 блоков ПХТ и аллогенной ТГСК при наличии родственного донора либо аутологичной ТГСК при его отсутствии.

Всем пациентам, кроме тех, у кого обнаруживалась *inv*(16), планировалось проведение 2 курсов индукционной терапии: ADE (цитарабин 100 мг/м² внутривенной инфузией каждые 12 ч в 1–7-й дни; этопозид 100 мг/м² внутривенной инфузией в 1–3-й дни, даунорубин 45 мг/м² внутривенной инфузией в 4–6-й дни) и HAM (цитарабин 1000 мг/м² каждые 12 ч, всего 4 дозы, и митоксантрон 10 мг/м² каждые 24 ч, всего 2 дозы). Курс HAM начинался на 14-й день от начала ADE, независимо от показателей периферической крови (интенсивный тайминг).

Пилотная версия протокола ОМЛ-ММ-2000 подразумевала применение интенсивного тайминга во всех 3 блоках консолидирующей терапии; суммарная доза цитарабина в консолидации составляла 24 г/м², антрациклинов — 120 мг/м². Причиной отказа от интенсивного тайминга в 2 блоках консолидирующей терапии послужил высокий уровень летальности от инфекционных осложнений. Вторая версия отличалась от пилотной только дизайном — интенсивный

тайминг использовался только во 2-м блоке консолидирующей терапии, суммарные дозы цитарабина и антрациклинов оставались прежними.

Среди пациентов с *t*(8;21), которые получали терапию согласно версиям II и III, у 19 % развился рецидив. Это было расценено как недостаточная эффективность терапии, и принято решение об эскалации доз антрациклинов и цитарабина для данной группы пациентов: в окончательной версии в консолидирующей терапии суммарная доза цитарабина составила 38 г/м², антрациклинов — 240 мг/м². Пациенты с *inv*(16) получали профилактическое краниальное облучение в суммарной дозе 18 Гр.

Протокол ОМЛ-ММ-2006

Согласно данному протоколу проводилась уточненная стратификация пациентов на 3 прогностические группы: благоприятную, промежуточную и неблагоприятную. К благоприятной прогностической группе относили пациентов с *inv*(16); *t*(8;21) с дополнительной потерей половой хромосомы (–Y/X) и без мутации *c-kit*. Критериями неблагоприятной прогностической группы являлись: нормальный кариотип с внутренней tandemной дупликацией юкстамедуллярного домена гена *FLT3* (*FLT3*-ITD) и без мутации гена нуклеофосмина (*NPM1*); аномалии 11q23; *inv*3, *t*(3;3); *t*(8;21) с *c-kit*; моносомия 7-й, 5-й хромосом; сложные аномалии (более 3); M7, M6 по FAB-классификации. Все остальные пациенты относились к группе промежуточного прогноза.

Терапевтический план для пациентов благоприятной прогностической группы не претерпел изменений по сравнению с окончательной версией протокола ОМЛ-ММ-2000 (для пациентов с *inv*(16) — суммарно 5 курсов ПХТ в режиме стандартного тайминга и краниальное облучение; для пациентов с *t*(8;21) — 5 курсов ПХТ, индукция в режиме интенсивного тайминга). Пациентам промежуточной прогностической группы при наличии совместимого родственного донора проводилась аллогенная ТГСК, при отсутствии родственного донора — ПХТ. Пациентам группы неблагоприятного прогноза было показано проведение аллогенной ТГСК от родственного или неродственного донора.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы R-statistics 3.4.0. Для оценки выживаемости пациентов применяли метод Каплана–Майера. Различия в выживаемости в группах оценивали с использованием *log-rank* теста. Сравнение в группах по индивидуальным параметрам проводили с помощью χ^2 -теста. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основными отличиями в терапевтической тактике протокола ОМЛ-ММ-2006 по сравнению с ОМЛ-ММ-2000 в отношении данной когорты было выделение группы пациентов с *t*(9;11), которые получали

Таблица 3. Результаты лечения пациентов с абберациями 11q23 в зависимости от протокола

Table 3. Treatment results of patients with 11q23 rearrangements according to protocol

Показатель Parameter	ОМЛ- ММ-2000, n (%) AML-MM- 2000, n (%)	ОМЛ- ММ-2006, n (%) AML-MM- 2006, n (%)	p
Всего пациентов Total patients	20 (100)	20 (100)	
Смерть в индукции Induction death	3 (15)	2 (10)	0,6325
Без ответа Without response	0	2 (10)	0,1467
Рецидив Relapse	9 (45)	3 (15)	0,0384
Смерть в ремиссии Remission death	1 (15)	2 (10)	0,5483
Потеря из-под наблюдения Lost to follow-up	0	0	
Полная продолжительная ремиссия Continuous complete remission	7 (35)	11 (55)	0,2036

блоки ПХТ с кладрибином, отказ от аутотрансплантации для всей когорты пациентов с 11q23 и возможность трансплантации от неродственного донора.

В табл. 3 представлены результаты лечения детей с абберациями 11q23.

При сравнительном анализе результатов лечения пациентов с 11q23, получивших лечение по 2 протоколам, выявлен достоверно более низкий уровень развития рецидивов на протоколе ОМЛ-ММ-2006 (15 %; $p = 0,0384$).

С учетом того, что на протоколе ОМЛ-ММ-2006 пациенты с t(9;11) были стратифицированы в отдельную прогностическую группу, мы проанализировали в отдельности подгруппы с t(9;11) и остальными абберациями 11q23.

Результаты лечения пациентов с аномалиями 11q23 (кроме t(9;11)) на протоколе ОМЛ-ММ-2006 статистически значимо лучше результатов, полученных на протоколе ОМЛ-ММ-2000 (табл. 4).

Как видно из представленных в табл. 4 данных, хотя различия и не достигли статистической значимости, частота развития рецидивов уменьшилась с 46,1 до 14,3 % ($p = 0,1541$) при применении протокола ОМЛ-ММ-2006. Эти различия отразились на долгосрочной выживаемости пациентов рассматриваемой подгруппы (рис. 1).

Таблица 4. Результаты лечения пациентов с абберациями 11q23 (кроме t(9;11)), получавших лечение по 2 протоколам

Table 4. Treatment results of patients with 11q23 rearrangements (except t(9;11)) according to protocol

Показатель Parameter	ОМЛ- ММ-2000, n (%) AML-MM- 2000, n (%)	ОМЛ- ММ- 2006, n (%) AML-MM- 2006, n (%)	p
Всего пациентов Total patients	13 (100)	7 (100)	
Смерть в индукции Induction death	3 (23,1)	0	0,1680
Без ответа Without response	0	0	
Рецидив Relapse	6 (46,1)	1 (14,3)	0,1541
Смерть в ремиссии Remission death	1 (7,7)	0	0,4515
Потеря из-под на- блюдения Lost to follow-up	0	0	
Полная продолжи- тельная ремиссия Continuous complete remission	3 (23,1)	6 (85,7)	0,0072

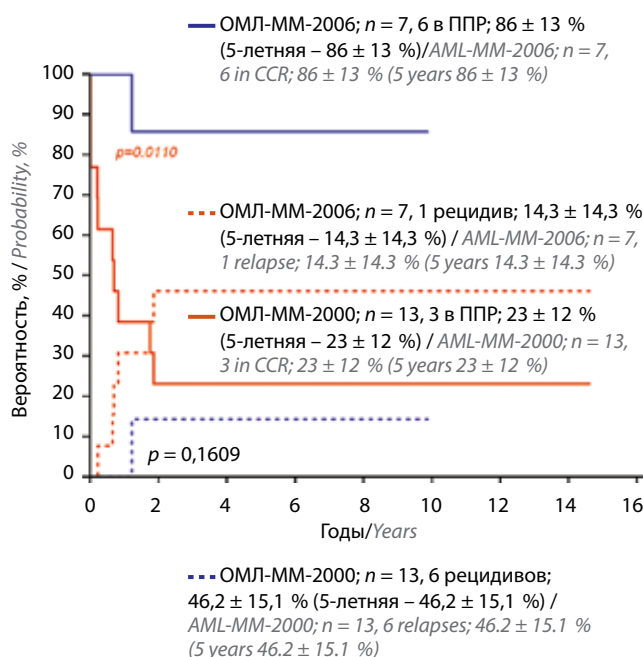
**Рис. 1.** Бессобытийная выживаемость и кумулятивная частота рецидива у пациентов с 11q23 (кроме t(9;11)) в зависимости от протокола. Здесь и на рис. 2: ППР – полная продолжительная ремиссия

Fig. 1. Event-free survival and cumulative incidence of relapse in patients with 11q23 (except for t(9;11)) according to protocol. Here and in fig. 2: CCR – continuous complete remission

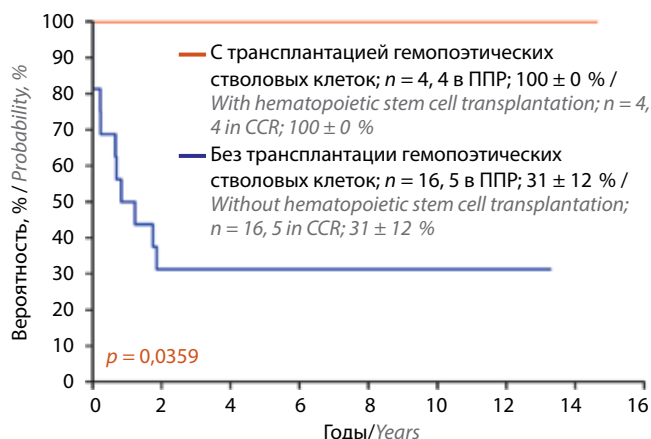


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость пациентов с 11q23 (кроме t(9;11)) в зависимости от вида постремиссионной терапии

Fig. 2. Event-free survival in patients with 11q23 (except t(9;11)) according to type of post-remission therapy

Вероятность EFS достоверно выше ($p = 0,0110$) у детей, получавших лечение по протоколу ОМЛ-ММ-2006 (5-летняя EFS 86 ± 13 %), по сравнению с аналогичным показателем у лиц, включенных в протокол ОМЛ-ММ-2000 (5-летняя EFS 23 ± 12 %). Применение протокола ОМЛ-ММ-2006 позволило снизить кумулятивную частоту рецидивов (CIR) у данной

Таблица 5. Результаты лечения пациентов с t(9;11) в зависимости от протокола

Table 5. Treatment results of patients with t(9;11) according to protocol

Показатель Parameters	ОМЛ-ММ-2000, n (%) AML-MM-2000, n (%)	ОМЛ-ММ-2006, n (%) AML-MM-2006, n (%)	p
Всего пациентов Total patients	7 (100)	13 (100)	
Смерть в индукции Induction death	0	2 (15,4)	0,2740
Без ответа Without response	0	2 (15,4)	0,2740
Смерть в ремиссии Remission death	0	2 (15,4)	0,2740
Потеря из-под наблюдения Lost to follow-up	0	0	—
Рецидив Relapse	3 (42,8)	2 (15,4)	0,1759
Полная продолжительная ремиссия Continuous complete remission	4 (57,2)	5 (38,4)	0,4231

когорты с $46,2 \pm 15,1$ до $14,3 \pm 14,3$ % ($p = 0,1609$). Эти различия обусловлены большим охватом процедурой аллогенной ТГСК пациентов с 11q23 на протоколе ОМЛ-ММ-2006.

На рис. 2 представлены результаты постремиссионной терапии пациентов с абберациями 11q23.

Как видно на рис. 2, наилучшим методом постремиссионной терапии в отношении долгосрочных результатов лечения для описываемой когорты пациентов явилось проведение аллогенной ТГСК: вероятность EFS у реципиентов аллогенной ТГСК составила 100 %.

Анализ результатов лечения пациентов по протоколу ОМЛ-ММ-2000 продемонстрировал, что у лиц с t(9;11) показатели выживаемости на 20 % выше, чем у остальной когорты детей с 11q23 [16]. С учетом того, что при лечении по протоколу ОМЛ-ММ-2006 для пациентов с t(9;11) была введена ПХТ с использованием кладрибина, нами проанализированы результаты лечения данной подгруппы в зависимости от протокола.

Статистически значимых различий в результатах терапии пациентов с t(9;11) в зависимости от протокола не получено. Тем не менее при лечении по протоколу ОМЛ-ММ-2006 4 из 13 пациентов погибли в период индукции и консолидации ремиссии. В то же время при лечении по протоколу ОМЛ-ММ-2006 удалось снизить количество рецидивов у данной когорты пациентов с $42,8$ до $15,4$ % (табл. 5).

Следует отметить, что у 2 пациентов с t(9;11), не ответивших на индукционную терапию, был М7-вариант по FAB-классификации.

Вероятность 5-летней EFS, CIR и смерти, обусловленной лечением, представлена в табл. 6.

Частота встречаемости различных реаранжировок MLL-гена несколько отличалась на 2 протоколах. При проведении терапии по протоколу ОМЛ-ММ-2006 статистически значимо реже встречались пациенты с t(10;11) и одним из ее вариантов — инсерции, которые характеризуются неблагоприятным прогнозом.

С учетом гетерогенности группы пациентов с аномалиями 11q23 мы проанализировали результаты лечения данной когорты в зависимости от выявленной транслокации (табл. 7).

Как видно из представленных данных, наилучшие результаты лечения были достигнуты в группах с t(1;11) и t(11;19). Однако 1 пациенту с t(11;19) была проведена аллогенная неродственная ТГСК, другому пациенту — аутопересадка. В то же время оба пациента с t(1;11) находятся в полной продолженной ремиссии без проведения ТГСК. На 2-м месте по результатам лечения с показателем EFS 45 ± 11 % и CIR $25,0 \pm 10,1$ % оказались пациенты, у которых выявлена t(9;11)(p22; q23). При обнаружении t(10;11)(p12; q23) и одного из вариантов ее инсерции ins(10;11)(p12; q23q21) вероятность долгосрочной EFS составила лишь 38 ± 17 %, тогда как CIR — $62,5 \pm 19,2$ %. Крайне неудовлетворительными в нашем исследовании были результаты лечения пациентов с t(6;11)(q27; q23).

Таблица 6. Бессобытийная выживаемость, кумулятивная частота развития рецидива и смерти, обусловленной лечением, у пациентов с $t(9;11)$ в зависимости от протокола**Table 6.** Event-free survival, cumulative incidence of relapse and treatment related death in patients with $t(9;11)$ according to protocol

Показатель Parameter	ОМЛ-ММ-2000 AML-MM-2000	ОМЛ-ММ-2006 AML-MM-2006	ОМЛ-ММ-2000 + ОМЛ-ММ-2006 AML-MM-2000 + AML-MM-2006	<i>p</i>
Всего пациентов, <i>n</i> Total patients, <i>n</i>	7	13	20	
5-летняя EFS, % 5-years EFS, %	57 ± 19	39 ± 13	45 ± 11	0,4080
5-летняя CIR, % 5-years CIR, %	42,8 ± 20,6	15,4 ± 10,8	25,0 ± 10,1	0,1411
5-летняя CI TRD, % 5-years CI TRD, %	0	30,8 ± 13,2	20,0 ± 9,2	0,1116
5-летняя CI ранней смерти, % 5-years CI of early death, %	0	15,4 ± 10,4	10,0 ± 6,9	0,2863
5-летняя CI смерти в ремиссии, % 5-years CI of remission death, %	0	15,4 ± 10,6	10,0 ± 6,9	0,2090

Примечание. Здесь и в табл. 7: EFS — бессобытийная выживаемость; CIR — кумулятивная частота рецидива; CI — кумулятивная частота; TRD — смерть, обусловленная лечением.

Note. Here and in the table 7: EFS — event-free survival; CIR — cumulative incidence of relapse; CI — cumulative incidence; TRD — treatment related death.

Таблица 7. Показатели 5-летней бессобытийной выживаемости и кумулятивной частоты развития рецидива для всей когорты пациентов с $11q23$ в зависимости от транслокации**Table 7.** 5-year event-free survival and cumulative incidence of relapse for total patients with $11q23$ according to translocation detected

Транслокация Translocation	<i>n</i>	Рецидив Relapse	CIR, %	EFS, %
$t(9;11)$	20	5	25,0 ± 10,1	45 ± 11
$t(6;11)$	3	1	100*	0
$t(2;11)$	1	0	0	0
$t(11;19)$	2	0	0	100
$t(10;11)$ и $ins(10;11)$ $t(10;11)$ and $ins(10;11)$	8	5	62,5 ± 19,2	38 ± 17
$t(1;11)$	2	0	0	100
Другие $11q23$ Other $11q23$	4	1	25 ± 25	50 ± 25

*Длительность наблюдения 1,22 года (всего 3 пациента; 2 умерли в индукции, у 1 рецидив).

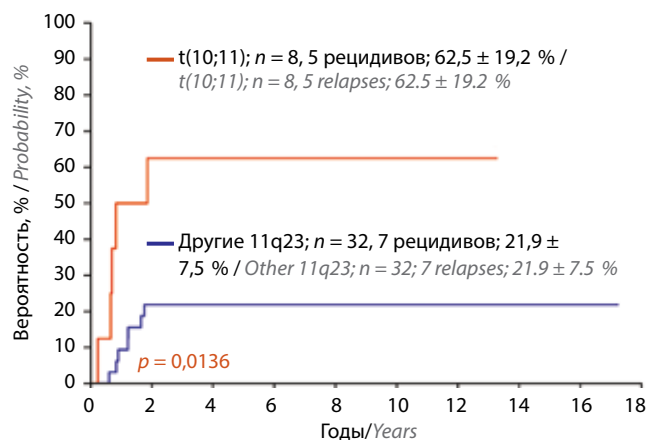
*Follow-up 1.22 years (only 3 patients; 2 died in induction, 1 relapse).

Вероятность CIR у пациентов с $t(10;11)$ выше по сравнению с пациентами, характеризующимися наличием других перестроек региона $11q23$: $62,5 \pm 19,2$ % против $21,9 \pm 7,5$ % ($p = 0,0136$) (рис. 3).

Заключение

Анализ результатов лечения пациентов с абберациями региона $11q23$ выявил следующие особенности.

- Проведенный анализ результатов выживаемости пациентов с $11q23$ в зависимости от протокола

**Рис. 3.** Кумулятивная частота рецидива пациентов в зависимости от наличия $t(10;11)$ **Fig. 3.** The cumulative incidence of relapse in patients with or without $t(10;11)$

показал, что вероятность 5-летней EFS достоверно выше ($p = 0,0110$) у детей, получавших лечение по протоколу ОМЛ-ММ-2006 (5-летняя EFS 86 ± 13 %) по сравнению с аналогичным показателем у лиц, включенных в протокол ОМЛ-ММ-2000 (5-летняя EFS 23 ± 12 %). Применение протокола ОМЛ-ММ-2006 позволило снизить вероятность CIR у данной когорты с $46,2 \pm 15,1$ до $14,3 \pm 14,3$ % ($p = 0,1609$).

- Наилучшим методом постремиссионной терапии в отношении долгосрочных результатов лечения для описываемой когорты пациентов явилось проведение аллогенной ТГСК: вероятность EFS у реципиентов аллогенной ТГСК составила 100 %, тогда как в группе без ее проведения — 31 ± 12 % ($p = 0,0359$).

- Результаты лечения пациентов с t(1;11) сравнимы с таковыми при СВФ-лейкозе, что согласуется с данными литературы. Собственные наблюдения и данные литературы позволили убрать данную аберрацию из критериев группы высокого риска, а пациентов — из кандидатов для ТГСК.
- Риск развития рецидива у пациентов с t(10;11) выше, чем у остальной когорты детей с 11q23 ($62,5 \pm 19,2$ % против $21,9 \pm 7,5$ %; $p = 0,0136$).
- Применение ветви с кладрибином показало свою эффективность в отношении пациентов с t(9;11): показатели CIR снизились с 42,8 % на протоколе ОМЛ-ММ-2000 до 15,4 % на протоколе ОМЛ-ММ-2006 ($p = 0,1411$). Для получения достоверных результатов считаем целесообразным продолжить исследование с применением кладрибина для данной когорты пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gibson B.E., Webb D.K., Howman A.J. et al. Results of a randomized trial in children with acute myeloid leukaemia: medical research council AML12 trial. *Br J Haematol* 2011;155(3):366–76. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08851.x. PMID: 21902686.
- Rubnitz J.E., Inaba H., Dahl G. et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010;11(6):543–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70090-5. PMID: 20451454.
- Pession A., Masetti R., Rizzari C. et al. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(2):170–8. DOI: 10.1182/blood-2013-03-491621. PMID: 23673857.
- Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P. et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood* 2013;122(1):37–43. DOI: 10.1182/blood-2013-02-484097. PMID: 23704089.
- Tsukimoto I., Tawa A., Horibe K. et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27(24):4007–13. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.7948. PMID: 19620491.
- Шнейдер М.М. Эффективность риск-адаптированной терапии острого миелоидного лейкоза у детей с использованием режимов интенсивного тайминга и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Shneider M.M. Effectiveness of risk-adapted therapy of acute myeloid leukemia in children using intensive timings and hematopoietic stem cell transplantation. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2008. (In Russ.).]
- Немировченко В.С. Роль вальпроевой и полностью транс-ретиноевой кислот в лечении детей с острыми миелоидными лейкозами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. [Nemirovchenko V.C. The role of valproic and all-trans retinoic acids in the treatment of children with acute myeloid leukemia. Author's abstract of thesis ... of candidate medical sciences. Moscow, 2014. (In Russ.).]
- Румянцев А.Г. Острый миелобластный лейкоз у детей. Перспективы оптимизации лечения (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2017;4(1):30–5. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-30-36. [Rumyantsev A.G. Acute myeloid leukemia in children. Prospects for the optimization of treatment (review). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Children Hematology and Oncology 2017;4(1): 23–35. (In Russ.).]
- Harrison C.J., Hills R.K., Moorman A.V. et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2674–81. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.8997. PMID: 20439644.
- von Neuhoff C., Reinhardt D., Sander A. et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2682–9. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.6321. PMID: 20439630.
- Balgobind B.V., Raimondi S.C., Harbott J. et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood* 2009;114(12):2489–96. DOI: 10.1182/blood-2009-04-215152. PMID: 19528532.
- Balgobind B.V., Zwaan C.M., Pieters R., Van den Heuvel-Eibrink M.M. The heterogeneity of pediatric MLL-rearranged acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2011;25(8):1239–48. DOI: 10.1038/leu.2011.90. PMID: 21566656.
- Balgobind B.V., Hollink I.H., Arentsen-Peters S.T. et al. Integrative analysis of type-I and type-II aberrations underscores the genetic heterogeneity of pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2011;96(10):1478–87. DOI: 10.3324/haematol.2010.038976. PMID: 21791472.
- Rubnitz J.E., Inaba H. Childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2012;159(3):259–76. DOI: 10.1111/bjh.12040. PMID: 22966788.
- Pui C.H., Carroll W.L., Meshinchi S., Arcesi R.J. Biology, risk stratification and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29(5):551–65. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.7405. PMID: 21220611.
- Кирсанова Н.П., Алейникова О.В., Кустанович А.М. и др. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей группы неблагоприятного прогноза по протоколу ОМЛ-ММ-2000. *Онкогематология* 2009;4(1):5–13. [Kirsanova N.P., Aleinikova O.V., Kustanovich A.M. et al. Protocol AML-MM-2000 treatment results of unfavorable prognostic group in children with acute myeloid leukemia. *Onkogematologiya* = Oncohematology 2009;4(1):5–13 (In Russ.).]

Вклад авторов

Ю.А. Баровская: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

М.В. Стёганцева: получение данных для анализа;

О.В. Алейникова: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

Yu.A. Barovskaya: study design development, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications on the article's topic;

M.V. Stegantseva: obtaining data for analysis;

O.V. Aleinikova: study design development.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.А. Баровская/Yu.A. Barovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-7151-6333>

М.В. Стёганцева/M.V. Stegantseva: <https://orcid.org/0000-0002-8692-3767>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.