

Особенности вторичного острого миелоидного лейкоза у детей

Ф.А. Махачева, Т.Т. Валиев

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Введение. Развитие вторых опухолей у лиц, излеченных в детстве от первого злокачественного новообразования, является актуальной проблемой современной онкопедиатрии. Используемые в лечении первой опухоли алкилирующие агенты и ингибиторы топоизомеразы II способны индуцировать развитие вторичного острого миелоидного лейкоза (вОМЛ), результаты терапии которого остаются неудовлетворительными.

Цель исследования – на основании данных литературы и собственных данных определить клинико-биологические особенности и терапевтический потенциал вОМЛ у детей.

Материалы и методы. В исследование были включены 6 больных в возрасте от 7 до 16 лет, которым с июня 1998 г. по декабрь 2016 г. установлен диагноз вОМЛ. Наблюдение за пациентами продолжено по сентябрь 2020 г. Среди первых опухолей, терапия по поводу которых индуцировала развитие вОМЛ, были острый лимфобластный лейкоз, лимфома Беркитта, герминогенная опухоль, остеосаркома, нефробластома.

Результаты и заключение. Из 6 больных, включенных в исследование, живы 2 пациента (+58 и +67 мес после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток), что соответствует общемировым данным. Терапия по флударабинсодержащим схемам и проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток могут быть методом выбора в лечении данной группы больных с неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: вторичный острый миелоидный лейкоз, лечение, дети

Для цитирования: Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Особенности вторичного острого миелоидного лейкоза у детей. Онкогематология 2020;15(4):12–7.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-12-17



Clinical features of secondary acute myeloid leukemia in children

F.A. Makhacheva, T.T. Valiev

Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Background. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors is an actual problem in modern oncopediatrics. Alkylating agents and topoisomerase II inhibitors used for primary tumors treatment, induce secondary acute myeloid leukemia (sAML), which treatment results are unsatisfactory.

Objective. By predicating on literature and own data to evaluate clinical and biologic features and therapeutic potential of pediatric sAML.

Materials and methods. Six patients (age 7–16 years) with sAML were enrolled the study from June 1998 to December 2016. Follow up until September 2020. Primary tumors, which therapy could induce sAML were acute lymphoblastic leukemia, Burkitt lymphoma, germ cell tumor, osteosarcoma, nephroblastoma.

Results and conclusion. From 6 patients, included in the study, 2 are alive (+58 and +67 months after allogeneic stem cell transplantation), that match global data. Fludarabine-containing regimens and allogeneic hematopoietic stem cell transplant could be a method of choice for this unfavorable group of patients.

Key words: secondary acute myeloid leukemia, treatment, children

For citation: Makhacheva F.A., Valiev T.T. Clinical features of secondary acute myeloid leukemia in children. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(4):12–7. (In Russ.).

Введение

Достижения в терапии злокачественных опухолей у детей привели к увеличению выживаемости больных и позволили проводить многолетнее катамнестическое

наблюдение за пациентами. Пристальное внимание к состоянию здоровья лиц, излеченных в детстве от злокачественных новообразований, способствовало определению отдаленных последствий терапии

со стороны эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной, опорно-двигательной и других систем. Однако кроме неблагоприятного воздействия на органы и системы организма проведенное лечение злокачественного новообразования индуцирует развитие вторых опухолей. Так, у пациентов, перенесших в детском возрасте рак, риск развития второго злокачественного новообразования в 6 раз выше по сравнению с общей популяцией [1]. Существуют убедительные доказательства того, что терапия первой опухоли алкилирующими агентами и ингибиторами топоизомеразы II способствует развитию вторичного лейкоза, как правило миелоидной природы [2].

Связанные с проведенным противоопухолевым лечением миелоидные новообразования (миелодиспластические синдромы и вторичные острые миелоидные лейкозы (ВОМЛ)) возникают как поздний эффект химио- и/или лучевой терапии, а также после трансплантации костного мозга. У лиц, перенесших терапию по поводу солидных опухолей, примерно в 30 % случаев развиваются гемобластозы. Риск манифестации вторичных миелоидных неоплазий повышается через 1–5 лет после проведенной химиотерапии и составляет 0,8–6,3 % [1]. По истечении 10 лет данный риск снижается [3, 4]. Несколько меньше времени (1–2 года) требуется для развития вторичных миелоидных новообразований после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

В современной литературе приводятся примеры развития ВОМЛ в течение 2 лет после терапии лимфомы Беркитта [5]. В целом химиотерапия, применяемая в лечении неходжкинских лимфом, способствует развитию ВОМЛ у 10 % больных, тогда как при лимфоме Ходжкина – у 0,9 %. При хроническом лимфолейкозе риск ВОМЛ составляет 8,2 %. Комплексная терапия рака молочной железы способна индуцировать вторичные миелоидные новообразования в 0,5 % случаев [6].

В соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2016) различают следующие варианты вторичных миелоидных новообразований: ассоциированные с лучевой терапией (на костную систему с активным кроветворением), применением алкилирующих агентов (мелфалан, циклофосфамид, бусульфан, карбоплатин, цисплатин, карбоплатин, дакарбазин, прокарбазин, тиофосфамид и др.), ингибиторами топоизомеразы II (этопозид) и антрациклинами (доксорубин, даунорубин, митоксантрон и др.) [3].

В табл. 1 представлены особенности ВОМЛ, связанного с алкилирующими агентами и ингибиторами топоизомеразы II [2].

Как правило, для случаев ВОМЛ, развившихся после применения ингибиторов топоизомеразы II (эпиподофиллотоксины, антрациклины), характерен более короткий период манифестации, чем при использовании алкилирующих агентов. Не только сроки возник-

новения и особенности клинического течения различают ВОМЛ после применения алкилирующих агентов и ингибиторов топоизомеразы II, но и цитогенетические события, отмеченные в бластных клетках ВОМЛ. Так, после лечения алкилирующими агентами и/или лучевой терапии при ВОМЛ чаще встречаются $del(5q)$ и/или утраты части или всей хромосомы 7 [$-7/del(7q)$]. Клинически для данных вариантов ВОМЛ характерны латентный период, составляющий около 5 лет, и дебют заболевания с миелодиспластического синдрома, который часто быстро трансформируется в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с многолинейной дисплазией. Прогноз при данном варианте ВОМЛ плохой, медиана выживаемости составляет 8 мес.

Особенности ВОМЛ после терапии ингибиторами топоизомеразы II включают более короткий латентный период (1–2 года) и манифестацию лейкоза без предшествующего миелодиспластического синдрома с более благоприятным ответом на интенсивную индукционную терапию. Транслокации с участием $KMT2A$ в $11q23.3$ или $RUNX1$ в $21q22.1$ являются общими в этой подгруппе [6].

В опубликованных исследованиях имеются данные о том, что у детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших высокие кумулятивные дозы эпиподофиллотоксинов (еженедельными или двухнедельными курсами), риск развития ВОМЛ составляет 5–12 %. В то же время при использовании относительно низких курсовых доз этопозид (1500–2500 мг/м²) риск развития ВОМЛ ниже.

Следует различать случаи ВОМЛ, индуцированные химиолучевым воздействием и возникающие как истинные вторые опухоли, не связанные с проводимой ранее химио- и/или лучевой терапией. Примеры включают ВОМЛ у пациентов, единственной терапевтической опцией у которых была хирургическая резекция первичной опухоли. Однако в подобных случаях необходимо принимать во внимание возможные генетические aberrации, лежащие в основе синдрома множественных злокачественных опухолей, а не генотоксичность, вызванную химиотерапией. Примерами генетических нарушений, вызывающих множественные злокачественные опухоли, являются aberrации с вовлечением $PIK3CA$, AKT , $mTOR$ [7]. Данное положение находит подтверждение в регистрируемой высокой частоте ОМЛ и других видов злокачественных опухолей у пациентов с синдромом Дауна и анемией Фанкони [2].

Прогноз ВОМЛ обычно считается неблагоприятным, 5-летняя выживаемость составляет 18,0–23,7 %, что значительно ниже, чем у детей с ОМЛ *de novo* (53,2–66,9 %) [2, 6, 8]. Для ВОМЛ характерны рефрактерность к химиотерапии и отягощенный соматический статус больного от предшествовавшего лечения, что в ряде случаев лимитирует проведение интенсивной химиотерапии [6]. В тех редких случаях ВОМЛ, при которых возможно проведение высокодозной химиотерапии с последующей аллогенной трансплантацией

Таблица 1. Характеристики вторичного ОМЛ, индуцированного химиотерапией

Table 1. Characteristics of chemotherapy-induced secondary AML

Особенность Feature	Эпиподофиллотоксины Epipodophyllotoxins	Антрациклины/митоксантрон Anthracyclines/mitoxantrone	Алкилирующие агенты Alkylating agents
Генетические aberrации Genetic aberrations	Перестройки MLL AML1-ETO CBFβ-MYH11 PML-RARα MLL rearrangements AML1-ETO CBFβ-MYH11 PML-RARα	PML-RARα AML1-ETO CBFβ-MYH11 Перестройки MLL PML-RARα AML1-ETO CBFβ-MYH11 MLL rearrangements	Моносомия или частичные делеции хромосом 7 и 5 Monosomy or partial deletions of chromosomes 7 and 5
Средний период времени между диагностикой первичного злокачествен- ного образования и разви- тием вторичного ОМЛ, лет The average time between diagnosis of primary malignancy and the development of secondary AML, years	2–3	2–3	5–7
Классическая манifestация Classical manifestation	Острое начало; ОМЛ M3, M4, M5 Acute onset; AML M3, M4, M5	Острое начало; ОМЛ M3, M4, M5 Acute onset; AML M3, M4, M5	Длительное начало; обычно ОМЛ M1 Prolonged onset; usually AML M1
Дополнительные факторы риска Additional risk factors	Высокая кумулятивная доза, частота введения, длительное введение низкой дозы, особенности больного (полимор- физм CYP3A, гены GST1, TPMT) High cumulative dose, frequency of administration, long-term administration of a low dose, patient characteristics (CYP3A polymorphism, GST1, TPMT genes)	Высокая кумулятивная доза, сопутствующее использова- ние алкилирующих агентов High cumulative dose, simultaneous use of alkylating agents	Высокая кумулятивная доза, молодой возраст, одновременное использование эпиподо- филлотоксинов High cumulative dose, young age, simultaneous use of epipodophyllotoxins

Примечание. ОМЛ – острый миелоидный лейкоз.

Note. AML – acute myeloid leukemia.

гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), 5-летняя безрецидивная выживаемость достигает 43 % [3].

Цель исследования – на основании данных литературы и собственных данных определить клинико-биологические особенности и терапевтический потенциал вОМЛ у детей.

Материалы и методы

В период с июня 1998 г. по декабрь 2016 г. в детском отделении химиотерапии гемобластозов НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина находились на лечении 6 пациентов (2 мальчика, 4 девочки) в возрасте от 7 до 16 лет с вОМЛ. Наблюдение за больными продолжено по сентябрь 2020 г. У 3 больных первая опухоль была солидной природы, у 3 – гемобластоз. Терапию больным вОМЛ проводили по протоколам НИИ ДОГ ОМЛ 2007 и AML-BFM 93, также использовали схему FLA (флударабин 30 мг/м²/сут внутривенно капельно в 1–5-й дни, цитарабин 2000 мг/м²/сут внутривенно капельно в 1–5-й дни), в 3 случаях с включением 5-азациитидина (75 мг/м²/сут в 15–19-й дни) [8].

Ответ на терапию оценивали по данным исследования костного мозга после каждого блока терапии:

- полный ответ (M1) – <5 % бластных клеток в костном мозге при отсутствии бластных клеток в периферической крови;
- частичный ответ (M2) – 6–25 % бластных клеток при отсутствии бластных клеток в периферической крови;
- отсутствие ответа (M3) – >25 % бластных клеток в костном мозге или развитие экстрамедуллярного очага болезни.

В связи с небольшой группой больных, включенных в исследование, статистическую обработку полученных результатов не проводили.

Результаты

Все больные находились в полной ремиссии по поводу первичной опухоли. Срок развития вОМЛ составил 3,16 (2–5) года. Характеристика пациентов с вОМЛ представлена в табл. 2. По FAB-варианту случаи вОМЛ были распределены следующим образом: M1-вариант –

1 пациент (первичная опухоль – нефробластома); М4-вариант – 2 пациента (у обоих первичная опухоль – острый лимфобластный лейкоз); М5-вариант – 3 пациента (первичные опухоли – герминогенная опухоль, лимфома Беркитта, остеосаркома).

Цитогенетическое исследование костного мозга было выполнено 4 пациентам, благоприятных хромосомных aberrаций ни у кого не выявлено. У 2 пациентов определялась транслокация t(9;11), у 2 – транслокация t(11;19).

В соответствии с критериями современных протоколов терапии ОМЛ вторичная природа ОМЛ является неблагоприятным фактором, стратифицирующим пациента в группу высокого риска. Лечение по протоколам НИИ ДОГ ОМЛ 2007 и AML-BFM 93 получили 2 пациента (пациенты № 1 и 4; см. табл. 2), однако после 1-го блока химиотерапии у пациента № 4 констатировано рефрактерное течение заболевания, у пациента № 1 развился сверхранный рецидив. Последующая попытка терапии рефрактерного вОМЛ по схеме НАМ, а затем FLA не привела к редукции опухолевого клона в костном мозге, что стало фатальным для пациента № 4 (см. табл. 2). У пациента № 1 два последующих курса по схеме FLA привели к достижению М1-ответа по данным исследования костного мозга и позволили консолидировать полученный противоопухолевый эффект алло-ТГСК. Тем не менее через 24 мес от момента диагностики вОМЛ развился инкурабельный рецидив (см. табл. 2).

Терапию остальных 4 больных проводили по схеме FLA. В 2 случаях после 1-го курса FLA получен М1-ответ. У 1 пациента последующая консолидирующая терапия с алло-ТГСК привела к полной ремиссии, которая продолжается уже более 67 мес (пациент № 2; см. табл. 2). Во 2-м случае проведение алло-ТГСК по достижении первой ремиссии оказалось невозможным в связи с длительным течением инфекционных осложнений, развившихся в посткурсовом периоде. Консолидация полученного ответа проводилась дополнительным курсом FLA, но оказалась недостаточной, у пациента развился поздний рецидив. Последующая терапия по схеме FLA с 5-азациитидином оказалась эффективной, а коморбидный фон позволил провести алло-ТГСК (пациент № 3; см. табл. 2).

Еще в 1 случае после курса FLA получен частичный ответ (М2), последующая терапия не привела к полному ответу, и у больного развился ранний рецидив. Противорецидивная терапия по схеме FLA с 5-азациитидином оказалась эффективной (М1-ответ) и позволила провести алло-ТГСК, но через 24 мес после

установления диагноза вОМЛ развился рецидив (пациент № 5; см. табл. 2). Также фатальное течение вОМЛ, несмотря на проводимую терапию, констатировано у пациента № 6 (см. табл. 2).

Следовательно, из 6 больных вОМЛ даже при проведении интенсивной химиотерапии с последующей алло-ТГСК живы 2 пациента, что свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования лечебных подходов при вОМЛ.

Обсуждение

Проведение рискадаптированной химиотерапии при солидных опухолях и гемобластозах позволяет получить высокие показатели выживаемости больных. Однако помимо достижения непосредственного противоопухолевого эффекта важно помнить об отдаленных осложнениях проводимого лечения, среди которых большую медико-социальную проблему составляют вторые опухоли. Канцерогенный потенциал алкилирующих агентов и ингибиторов топоизомеразы II способен индуцировать развитие вОМЛ. Данная патология является прогностически крайне неблагоприятной, поскольку представлена вариантами заболевания, характеризующимися высоким риском рецидива и рефрактерным течением. В настоящее время нет единого мнения относительно терапии вОМЛ: по протоколам первичного ОМЛ (группа высокого риска) или в соответствии с программами рецидивов/рефрактерных форм.

Тем не менее с учетом нашего небольшого опыта можно отметить, что все пациенты, которым проводилась терапия по протоколам первичного ОМЛ, несмотря на стратификацию их в группу высокого риска, погибли, даже после выполнения алло-ТГСК. Несколько лучше оказались результаты терапии по флударабинсодержащей схеме с последующей алло-ТГСК.

Заключение

Таким образом, улучшение результатов лечения вОМЛ должно идти по пути уменьшения частоты их возникновения за счет оптимизации терапии первичной опухоли, направленной на снижение кумулятивной дозы алкилирующих агентов и ингибиторов топоизомеразы II, дальнейшего изучения иммунологических и молекулярно-биологических основ лейкогенеза с последующим синтезом таргетных препаратов. Также следует рассматривать в качестве терапевтических схем выбора флударабинсодержащие программы терапии с обязательным проведением алло-ТГСК.

Таблица 2. Клиническая характеристика вОМЛ у детей
Table 2. Clinical characteristics of sAML in children

Пациент Patient	Первичный диагноз, год Primary diagnosis, year	Пол Gender	Воз- раст, лет Age, years	ГАВ- вариант вОМЛ, год sAML GAV-variant, year	Цитогене- тика Cytogenetics	Программа терапии вОМЛ sAML therapy protocol	Ответ на терапию Therapy response	Особенность течения вОМЛ sAML features	Противореци- дивная програм- ма до ТТСК Relapse therapy program before HSCT	Ответ на противо- рецидивную программу Response to relapse therapy	Аллоген- ная ТТСК Allogeneic HSCT	Исход Outcome
1	Герминоген- ная опухоль, 2010 Germ cell tumor, 2010	Жен- ский Female	9	M5, 2013	t(9;11)	AML-BFM 93	M1	Сверхранный рецидив Very early relapse	FLA	M1	Да Yes	+ 24 мес, рецидив, <i>lethalis</i> + 24 months, relapse, death
2	Лимфома Беркитта, 2013 Burkitt's lymphoma, 2013	Муж- ской Male	10	M5, 2015	Нет данных No data	FLA	M1	Ремиссия Remission	—	—	Да Yes	+ 67 мес, жив + 67 months, alive
3	Нефроблас- тома, 2012 Nephroblastoma, 2012	Жен- ский Female	8	M1, 2015	t(11;19)	FLA	M1	Поздний рецидив Late relapse	FLA + азаци- тин FLA + azacytidine	M1	Да Yes	+ 58 мес, жив + 58 months, alive
4	Острый лимфобласт- ный лейкоз, 2008 Acute lymphoblastic leukemia, 2008	Муж- ской Male	4	M4, 2012	Нет данных No data	НИИ ДОГ ОМЛ 2007	M1	Рефрактерное течение Refractory	НАМ + FLA	M3	Нет No	+ 1 мес, прогресси- рование, <i>lethalis</i> + 1 month, progression, death
5	Острый лимфобласт- ный лейкоз, 2012 Acute lymphoblastic leukemia, 2012	Жен- ский Female	9	M4, 2014	t(9;11)	FLA	M2	Ранний рецидив Early relapse	FLA + азаци- тин FLA + azacytidine	M1	Да Yes	+ 24 мес, рецидив, <i>lethalis</i> + 24 months, relapse, death
6	Остео- саркома, 2011 Osteosarcoma, 2011	Жен- ский Female	10	M5, 2016	t(11;19) (p13;q23)	FLA	M3	Рефрактерное течение Refractory	FLA + азаци- тин FLA + azacytidine	M3	Нет No	+ 10 мес, прогресси- рование, <i>lethalis</i> + 10 months, progression, death

Примечание. вОМЛ — вторичный острый миелоидный лейкоз; ТТСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. sAML — secondary acute myeloid leukemia; HSCT — hematopoietic stem cell transplantation.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Inskip P.D., Curtis R.E. New malignancies following childhood cancer in the United States, 1973–2002. *Int J Cancer* 2007;121(10):2233–40. DOI: 10.1002/ijc.22827.
- Hijiya N., Ness K.K., Ribeiro R.C. Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: current findings and issues. *Cancer* 2009;115(1):23–35. DOI: 10.1002/cncr.23988.
- Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 2013;40(6):666–75. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.013.
- Advani P.G., Schonfeld S.J. Risk of therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia after childhood cancer: a population-based study. *Leukemia* 2019;33(12):2947–78. DOI: 10.1038/s41375-019-0520-y.
- Lee S.S. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment for Burkitt's lymphoma. *Chonnam Med J* 2017;53(3):229–30. DOI: 10.4068/cmj.2017.53.3.229.
- McNerney M.E., Godley L.A., Le Beau M.M. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer* 2017;17(9):513–27. DOI: 10.1038/nrc.2017.60.
- Agarwal R., Liebe S., Turski M.L. et al. Targeted therapy for genetic cancer syndromes: Von Hippel–Lindau disease, Cowden syndrome, and Proteus syndrome. *Discov Med* 2015;19(103):109–16.
- Немировченко В. С., Шервашидзе М. А., Валиев Т. Т., Кондратчик К. Л. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей с включением эпигенетических препаратов. *Онкогематология* 2020;15(2):19–28. [Nemirovchenko V.S., Shervashidze M.A., Valiev T.T., Kondratchik K.L. Treatment results of pediatric acute myeloid leukemia with epigenetic drugs addition. *Onkohematologiya = Oncohematology* 2020;15(2):19–28. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-19-28.

Вклад авторов

Ф.А. Махачева: сбор и анализ данных, написание текста рукописи, окончательное одобрение рукописи;

Т.Т. Валиев: сбор и анализ данных, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, научное редактирование, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

F.A. Makhacheva: data collection and analysis, article writing, final approval of the manuscript;

T.T. Valiev: data collection and analysis, study design development, article writing, article editing, final approval of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.А. Махачева / F.A. Makhacheva: <https://orcid.org/0000-0003-3061-2668>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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