

# РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ ГРУППЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПО ПРОТОКОЛУ ОМЛ-ММ-2000

Н.П. Кирсанова<sup>1</sup>, О.В. Алейникова<sup>1</sup>, А.М. Кустанович<sup>1</sup>, Т.В. Савицкая<sup>1</sup>, Р.И. Юцкевич<sup>1</sup>,  
Е.В. Волочник<sup>1</sup>, Л.В. Байдун<sup>3</sup>, Ю.Е. Марейко<sup>1</sup>, Ю.С. Стронгин<sup>1</sup>, Н.В. Минаковская<sup>1</sup>,  
Н.В. Мигаль<sup>1</sup>, И.В. Пролесковская<sup>1</sup>, И.В. Емельянова<sup>1</sup>, О.В. Карась<sup>1</sup>, А.Г. Дреков<sup>1</sup>,  
М.М. Масчан<sup>2,3</sup>, Д.В. Литвинов<sup>2,3</sup>, Н.В. Мякова<sup>2,3</sup>, Е.В. Скоробогатова<sup>2,3</sup>, Д.Д. Байдильдина<sup>3</sup>,  
И.И. Калинина<sup>3</sup>, Г.Г. Солопова<sup>3</sup>, Е.В. Сунцова<sup>3</sup>, У.Н. Петрова<sup>3</sup>, Л.А. Хачатрян<sup>3</sup>,  
М.М. Шнейдер<sup>2</sup>, А.А. Масчан<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития;

<sup>3</sup>Российская детская клиническая больница

В работе представлены результаты лечения детей с первично диагностированным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) группы неблагоприятного прогноза по протоколу ОМЛ-ММ-2000 в России и Беларуси. В исследование были включены 105 детей, медиана возраста составила 10,8 года (от 2 нед до 18 лет 9 мес). Клинико-гематологическая ремиссия достигнута у 91 (86,7%) пациента, из них в первой продолжительной ремиссии (ППР) находятся 34 (37,4%) ребенка. Вероятность 6-летней общей (ОВ), бессобытийной (БСВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости для всей группы пациентов составила  $0,35 \pm 0,05$ ;  $0,32 \pm 0,04$  и  $0,43 \pm 0,05$  соответственно. Проведенный анализ результатов выживаемости разнородной по цитогенетическим аномалиям когорты детей с ОМЛ позволил выделить 2 прогностические группы пациентов: промежуточного прогноза, включающую больных с нормальным кариотипом и с t(9;11), вероятность БСВ и БРВ которых была 40–50%; неблагоприятного прогноза, у которых аналогичные показатели были <40%. Проведен анализ эффективности 3 постремиссионных видов терапии (аллогенная, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток — ТГСК и полихимиотерапия — ПХТ) у пациентов группы промежуточного и неблагоприятного прогноза. Показана высокая эффективность родственной совместимой ТГСК в отношении сохранения ремиссии у пациентов как промежуточного, так и неблагоприятного прогноза. При отсутствии совместимого сиблинга у больных промежуточного прогноза и идентичного аллогенного донора у пациентов неблагоприятного прогноза возможно проведение им ауто-ТГСК.

**Ключевые слова:** дети, острый миелоидный лейкоз, промежуточный и неблагоприятный прогноз, выживаемость, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

## PROTOCOL AML-MM-2000 TREATMENT RESULTS OF UNFAVORABLE PROGNOSTIC GROUP IN CHILDREN WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

N.P. Kirsanova<sup>1</sup>, O.V. Aleinikova<sup>1</sup>, A.M. Kustanovich<sup>1</sup>, T.V. Savitskay<sup>1</sup>, R.I. Yutskevich<sup>1</sup>, E.V. Volochnik<sup>1</sup>,  
L.V. Baidun<sup>3</sup>, Yu.E. Mareiko<sup>1</sup>, Yu.S. Strongin<sup>1</sup>, N.V. Minakovskay<sup>1</sup>, N.V. Migal<sup>1</sup>, I.V. Proleskovskay<sup>1</sup>,  
I.V. Emelyanova<sup>1</sup>, O.V. Karas<sup>1</sup>, A.G. Drekov<sup>1</sup>, M.M. Maschan<sup>2,3</sup>, D.V. Litvinov<sup>2,3</sup>,  
N.V. Myakova<sup>2,3</sup>, E.V. Skorobogatova<sup>2,3</sup>, D.D. Baidildina<sup>3</sup>, I.I. Kalinina<sup>3</sup>, G.G. Solopova<sup>3</sup>, E.V. Suntsova<sup>3</sup>, U.N. Petrova<sup>3</sup>,  
L.A. Hachatryan<sup>3</sup>, M.M. Scheider<sup>2</sup>, A.A. Maschan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republic Centre for Paediatric Oncology and Haematology, Minsk, Belarus; <sup>2</sup>Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; <sup>3</sup>Russian Children Clinical Hospital

Protocol AML-MM-2000 treatment results of unfavorable prognostic group in children with primary acute myeloid leukemia (AML) in Russia and Belarus are presented. 105 children at the age from 2 weeks till 18 years (a median age — 10.8 years) are included in the study. In 91 patients (86.7%) hematological remission have reached, from them 34 patients (37.4%) are in the first continuous complete remission (CCR). 6-years overall survival (OS), event-free survival (EFS) and relapse-free survival (RFS) rate for all group of patients was  $0.35 \pm 0.05$ ;  $0.32 \pm 0.04$  and  $0.43 \pm 0.05$ , respectively. Survival analysis of children with different cytogenetic anomalies has allowed to define two prognostic groups of patients: the intermediate prognosis, including patients with normal karyotype and t(9;11) which EFS and RFS rate was 40–50%, and unfavorable prognosis with EFS and RFS rate less than 40%. The efficiency analysis of three postremission therapy type (allogeneic and autological hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) and chemotherapy (HT)) in intermediate and unfavorable prognostic groups was carried out. High efficiency of related HLA-identical HSCT in patients both intermediate and unfavorable prognostic groups have been shown. Autological HSCT is possible in intermediate prognosis patients with absence of HLA-identical siblings and in unfavorable prognosis patients with absence of HLA-identical unrelated donor.

**Key words:** children, acute myeloid leukemia, intermediate and unfavorable prognosis, survival, hematopoietic stem cells transplantation

### Введение

Современная стратегия терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей основана на использовании риск-адаптированной интенсивной полихимиотерапии (ПХТ) и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1–3]; стратификация пациентов на группы риска неэффективности лечения проводится по результатам цитогенетического исследования и оценки ответа на инициальную терапию [1, 2, 4–6]. Группу благоприятного прогноза традиционно составляют пациенты с транслокациями  $t(15;17)$ ,  $t(8;21)$ , инверсией  $inv(16)$  и полной ремиссией после 1-го курса ПХТ. Больных с аномалиями 5, 7 и 3-й хромосом, комплексным кариотипом относят к неблагоприятной, а всех остальных — к промежуточной группе риска. Нужно отметить, что среди исследователей нет единого мнения в отношении прогностического значения некоторых цитогенетических характеристик. Так, дети с различными перестройками длинного плеча 11-й хромосомы (аномалией региона 11q23), по данным одних исследователей, относятся к группе высокого риска, по другим — к промежуточной [1]. Относящаяся к этой подгруппе  $t(9;11)$  рассматривается двумя исследовательскими группами как благоприятная поломка [7,8].

Вероятность 5-летней общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости пациентов с благоприятным прогнозом при проведении только интенсивной ПХТ составляет 60–75 и 55–70% соответственно, тогда как результаты лечения пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза, несмотря на проведение ТГСК, остаются гораздо менее удовлетворительными: 5-летняя БСВ таких больных не превышает 40–50% [4, 5, 7, 9].

Улучшение результатов терапии ОМЛ у детей, особенно у пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом, является целью многочисленных исследований в этой области. Известно, что режим интенсивного тайминга индукции — один из наиболее успешных подходов к увеличению ее эффективности, применение такого индукционного режима положительно влияет на отдаленные результаты лечения [10–12]. Постремиссионная терапия в современных исследовательских лечебных протоколах основана на применении курсов интенсивной ПХТ, основные компоненты которых — цитозин-арабинозид (Ara-C) в дозе 2–6 г/м<sup>2</sup>/сут и антрациклины в кумулятивной дозе 300–600 мг/м<sup>2</sup> [7, 13–15]. Кроме того, показано, что наиболее эффективной профилактикой развития рецидива для пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом является включение в программу терапии ТГСК. Известно, что наибольший проти-

волейкемический эффект наблюдается при алло-ТГСК [6, 16–18].

На основании вышеизложенных терапевтических подходов, а также современных достижений в изучении биологии лейкоэмических клеток кооперативная группа Россия—Беларусь разработала протокол ОМЛ-ММ-2000, предназначенный для лечения ОМЛ у детей [19]. Целью данной работы является анализ результатов лечения по исследовательскому протоколу ОМЛ-ММ-2000 пациентов с ОМЛ неблагоприятной группы риска и эффективности 3 видов постремиссионной терапии.

### Материалы и методы

В исследование включены 105 пациентов (53 мальчика, 52 девочки) группы неблагоприятного прогноза первично диагностированного ОМЛ. Медиана возраста составила 10,8 года (от 2 нед до 18 лет 9 мес). Диагноз ОМЛ устанавливали с использованием критериев Франко-Американо-Британской группы (FAB-группы) при наличии >20% бластных клеток в костном мозге или при наличии в костном мозге <20% бластных клеток, но при обнаружении специфических для ОМЛ аберраций —  $t(8;21)$ ,  $inv(16)$ .

Для цитогенетического исследования использовали общепринятый метод краткосрочного культивирования клеток костного мозга с последующей дифференциальной G-окраской метафазных хромосом. Хромосомные аберрации описывали по международной номенклатуре. Аномальный клон определяли по наличию не менее 2 метафазных пластин с идентичной хромосомной аберрацией при анализе не менее 20 метафаз. Кроме того, цитогенетическое исследование также проводилось методом флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Как минимум 50 интерфазных клеток и метафазных пластинок анализировались в каждом случае.

Молекулярно-биологическое исследование опухолевых клеток с целью выявления химерных онкогенов *BCR-ABL*, *AML1/ETO*, *CBFβ/MYH11*, *MLL/AF9*, *MLL/AF10*, *SET/CAN* проводили методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР).

Программную терапию пациенты получили на базе Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии — РНПЦДОГ, Минск ( $n=52$ ) и Российской детской клинической больницы — РДКБ, Москва ( $n=53$ ).

Протоколом ОМЛ-ММ-2000 предусматривалась стратификация на 2 прогностические группы риска: благоприятную, включавшую детей с  $t(8;21)$  и  $inv(16)$ , и неблагоприятную, куда вошли все остальные пациенты [19].

Группу неблагоприятного прогноза ( $n=105$ ) составили пациенты с нормальным кариотипом

( $n=30$ ; 28,6%), с абберациями 11q23 ( $n=36$ ; 34,3%), другими цитогенетическими поломками ( $n=31$ ; 29,5%), с отсутствием данных цитогенетического анализа ( $n=8$ ; 7,6%).

Эффективность терапии оценивали по показателям достижения полной клинико-гематологической ремиссии, числу рецидивов, ранних смертей (до достижения ремиссии), смертей в ремиссии, по числу больных, не ответивших на терапию, и пациентов, находящихся в полной продолжительной ремиссии (ППР). Анализ статистической значимости различий между исследуемыми группами проводили с помощью метода  $\chi^2$ . Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Долгосрочные результаты терапии оценивали по вероятности выживаемости, вычисляемой при помощи метода Каплана — Майера: ОВ, БСВ и безрецидивной выживаемости (БРВ). Сравнительный анализ кривых выживаемости проводили с использованием непараметрического Log-rank-теста.

#### Результаты терапии

Для всех пациентов исследуемой группы доля детей, достигших клинико-лабораторной ремиссии, составила 86,7% (91 из 105 пациентов), не ответили на терапию 5,7% (6/105). На этапе индукционной терапии умерли 8 (7,6%) детей; причинами ранней смерти наряду с инфекционными осложнениями ( $n=6$ ) явились лейкостаз ( $n=1$ ) и сочетание геморрагических и инфекционных осложнений ( $n=1$ ).

Из 91 пациента, достигшего ремиссии, умерли 9 (9,9%) человек: 6 — после ТГСК, 3 — после ПХТ. Летальные исходы у 6 больных, связанные с проведением ТГСК, были обусловлены недостаточностью трансплантата ( $n=2$ ), респираторным дистресс-синдромом ( $n=1$ ), посттрансплантационной реакцией трансплантат против хозяина — РТПХ ( $n=1$ ), инфекционными осложнениями ( $n=2$ ); после ПХТ — инфекционными осложнениями ( $n=3$ ).

Рецидивы зарегистрированы у 45 (49,5%) из 91 больного, медиана времени их возникновения составила 9,4 (1,4—42,8) мес от даты достижения ремиссии.

Из 91 пациента, вышедшего в ремиссию, в настоящее время живы 42 (46,2%), из них в первой ППР находятся 34 (37,4%) ребенка при медиане наблюдения 53,7 (от 23,6 до 89,7) мес, 8 (17,8%) больных живут во второй ремиссии. Вероятность 6-летней ОВ больных группы неблагоприятного прогноза составила  $0,35 \pm 0,05$ , вероятность БСВ —  $0,32 \pm 0,04$  и БРВ —  $0,43 \pm 0,05$ .

#### Результаты терапии

##### пациентов группы неблагоприятного прогноза в зависимости от цитогенетических характеристик

Согласно определениям протокола ОМЛ—ММ—2000 данная группа была крайне неоднородной, включала пациентов со следующими молекулярно-генетическими характеристиками: нормальный кариотип ( $n=30$ ), аномалии региона 11q23 ( $n=36$ , в том числе  $t(9;11)$   $n=10$ ), моносо-

Таблица 1. Результаты терапии пациентов группы неблагоприятного прогноза в зависимости от наличия различных цитогенетических аномалий

Событие	N-кариотип	11q23	t(9;11)	11q23 кроме t(9;11)	-7	-5/5q-	+8	Редкие	Комплекс	Нет данных
Число больных	30	36	10	26	7	2	4	9	10	8
Ранняя смерть	0	4 (11,1)	0	4 (15,4)	1 (14,3)*	0	0	2 (22,2)*	1 (10)	0
Отсутствие ответа на терапию	2 (6,7)	1 (2,8)	0	1 (3,8)	2 (28,6)**	0	0	1 (11,1)	0	0
Полная ремиссия	28 (93,3)	31 (86,1)	10 (100)	21 (80,8)	4 (57,1)*	2 (100)	4 (100)	6 (66,7)*	9 (90)	8 (100)
Статус полных ремиссий										
Число больных	28 (100)	31 (100)	10 (100)	21 (100)	4 (100)	2 (100)	4 (100)	6 (100)	9 (100)	8 (100)
Смерть в ремиссии	3 (10,7)	3 (9,7)	0	3 (14,3)	0	0	0	1 (16,7)	2 (22,2)	0
Рецидив	9 (32,1)	17 (54,8)	5 (50)	12 (57,1)	2 (50)	0	4 (100)*	3 (50)	5 (55,6)	6 (75)*
Потеря из-под наблюдения	2 (7,1)	1 (3,2)	1 (10)	0	0	0	0	0	0	0
ППР	14 (50)	10 (32,3)	4 (40)	6 (28,6)	2 (50)	2 (100)	0	2 (33,3)	2 (22,2)	2 (25)

**Примечание.** Представлено число больных (в скобках — процент). \*Статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) между показателем у пациентов данной группы и у пациентов с нормальным кариотипом. \*\*Статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) между показателем у пациентов данной группы и пациентов с абберациями 11q23.

мия 7-й хромосомы ( $n=6$ ), аномалии 5-й хромосомы ( $n=2$ ), изолированная трисомия 8-й хромосомы ( $n=4$ ), редкие аномалии, значение которых не определено [ $n=19$ , из них единичные — 9, комплексные ( $\geq 3$ ) — 10], отсутствие данных молекулярно-цитогенетического анализа ( $n=8$ ). Мы проанализировали в отдельности каждую группу.

В табл. 1 представлены результаты лечения пациентов группы неблагоприятного прогноза в зависимости от цитогенетических особенностей.

Сравнительный анализ результатов терапии пациентов с нормальным кариотипом (N-кариотип) и аномалиями 11q23 статистических различий не выявил. Однако имеется тенденция к увеличению числа ранних смертей у больных с поломками 11q23 (11,1 и 0% у пациентов с нормальным кариотипом,  $p=0,059$ ) и большему числу рецидивов у них (54,8 и 32,1% для детей с нормальным кариотипом,  $p=0,08$ ). Эти различия отразились на показателях долгосрочной выживаемости пациентов рассматриваемых групп: 6-летняя ОВ, БСВ и БРВ пациентов с нормальным кариотипом —  $0,53 \pm 0,09$ ;  $0,51 \pm 0,09$  (рис. 1, а) и  $0,63 \pm 0,09$  (рис. 1, б) соответственно статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) выше по сравнению с аналогичными показателями больных с аберрациями 11q23 ( $0,32 \pm 0,09$ ;  $0,28 \pm 0,07$  и  $0,36 \pm 0,09$  соответственно).

Среди исследованных перестроек длинного плеча 11-й хромосомы в регионе 11q23 ( $n=36$ ), транслокация  $t(9;11)$ , рассматриваемая некоторыми авторами как благоприятная, выявлена у 10 детей. Сравнительные результаты лечения пациентов с  $t(9;11)$  и остальными поломками 11q23 приведены в табл. 1. Статистически значимых различий в результатах терапии между сравниваемыми группами не выявлено. Однако обращает на себя внимание то, что единственным событием у больных с  $t(9;11)$  были рецидивы. Все пациенты с этой транслокацией ответили на индукционную терапию, в ходе лечения по протоколу не было летальных исходов (ни в ремиссии, ни в процессе ее достижения). Это позволило достичь статистически достоверно более высокого показателя 6-летней ОВ —

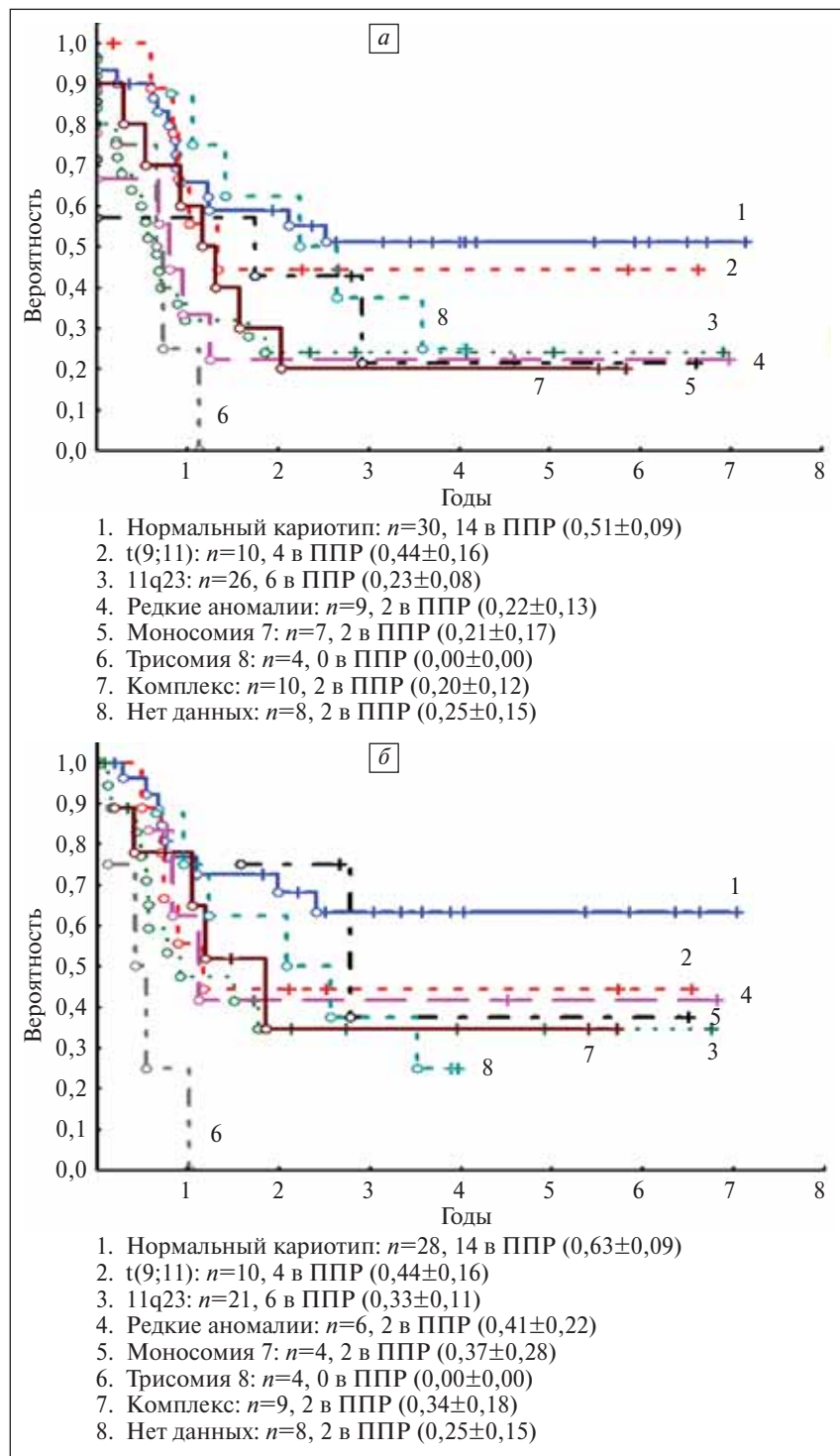


Рис. 1. Выживаемость пациентов группы неблагоприятного прогноза в зависимости от наличия различных цитогенетических аномалий: а — БСВ; б — БРВ

0,67±0,16 по сравнению с пациентами, имеющими другие перестройки 11q23 — 0,23±0,10,  $p=0,038$ .

6-летняя БСВ для пациентов с t(9;11) также оказалась несколько лучше, чем у пациентов с остальными абберациями 11q23 (0,44±0,16 и 0,23±0,08 соответственно,  $p=0,097$ ; см. рис. 1, а). Это было обусловлено меньшим количеством событий, произошедших у больных 1-й группы (5 рецидивов у 10 пациентов), по сравнению с пациентами, характеризующимися наличием остальных перестроек региона 11q23 (у 26 больных зарегистрировано 20 событий: ранняя смерть — 4, отсутствие ответа на терапию — 1, рецидивы — 12, смерть в ремиссии — 3). Вероятность 6-летней БРВ для обеих групп не различалась: для пациентов с t(9;11) — 0,44±0,16; для детей с другими абберациями 11q23 — 0,33±0,11;  $p=0,529$  (см. рис. 1, б).

Результаты терапии и долгосрочная выживаемость пациентов с аномалиями 5-й и 7-й хромосом, трисомией 8, редкими комплексными абберациями, а также с отсутствием данных цитогенетического исследования достоверно не различались (см. табл. 1, рис. 1).

При сравнении результатов лечения детей с нормальным кариотипом и остальных пациентов данной прогностической группы обнаружены некоторые статистически значимые различия (см. табл. 1). Так, у детей с моносомией 7 и редкими абберациями число ранних летальных исходов (14,3 и 22,2% соответственно) было существенно выше ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой пациентов, имеющих нормальный кариотип (0%). Это повлияло на уровень достижения ремиссии: в группе с моносомией 7 он составил 57,1%, в группе с редко встречающимися поломками — 66,7%, что статистически значимо ( $p<0,05$ ) ниже, чем у пациентов с нормальным кариотипом — 93,3%. В группе больных с отсутствием 7-й хромосомы было больше детей, не ответивших на терапию (28,6%), по сравнению с пациентами с нормальным кариотипом (6,7%,  $p=0,09$ ) и абберациями 11q23 (2,8%,  $p=0,01$ ). Кроме того, достоверные отличия были достигнуты по показателю частоты развития рецидивов между группами больных с изолированной трисомией 8-й хромосомы (100%) и отсутствием данных цитогенетического исследования (75%) по сравнению с пациентами с нормальным кариотипом (32,1%).

При анализе долгосрочной выживаемости выявлены следующие различия:

- вероятность ОВ между пациентами с редкими абберациями ( $n=9$ ; ОВ 0,22±0,13) и нормальным кариотипом ( $n=30$ ; ОВ 0,53±0,09),  $p=0,02$ ;
- тенденция к улучшению ОВ больных с нормальным кариотипом ( $n=30$ ; ОВ 0,53±0,09) по сравнению с группой пациентов с комплексным кариотипом ( $n=10$ ; ОВ 0,15±0,13),  $p=0,06$ ;
- БСВ между пациентами с трисомией 8 ( $n=4$ ; БСВ 0,00±0,00) и нормальным кариотипом ( $n=30$ ; БСВ 0,51±0,09),  $p=0,03$  (см. рис. 1, а);
- тенденция к улучшению БСВ больных с нормальным кариотипом ( $n=30$ ; БСВ 0,51±0,09) по сравнению с группой пациентов с редкими абберациями ( $n=9$ ; БСВ 0,22±0,13),  $p=0,08$  (см. рис. 1, а);
- БРВ между пациентами с трисомией 8 ( $n=4$ ; БРВ 0,00±0,00) и нормальным кариотипом ( $n=28$ ; БРВ 0,63±0,09),  $p=0,006$  (см. рис. 1, б).

Учитывая то, что пациенты с редкими и комплексными абберациями отличались только их количеством, а прогностическое значение их не установлено, мы объединили этих больных в одну группу и сравнили их выживаемость с выживаемостью пациентов, имеющих нормальный кариотип. Вероятность 6-летней ОВ для больных с редкими абберациями (независимо от их числа) составила 0,17±0,09, 6-летней БСВ для них — 0,21±0,09, что достоверно ниже ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой нормального кариотипа (0,53±0,09 и 0,51±0,09 соответственно).

Таблица 2. Результаты терапии пациентов группы промежуточного и неблагоприятного прогноза

Событие	Промежуточный		Неблагоприятный		P
	абс.	%	абс.	%	
Число больных	40	100	65	100	
Ранняя смерть	0	0	8	12,3	0,021
Отсутствие ответа на терапию	2	5,0	4	6,2	0,805
Полная ремиссия	38	95,0	53	81,5	0,049
Статус полных ремиссий					
Число больных	38	100	53	100	
Смерть в ремиссии	3	7,9	6	11,3	0,589
Рецидив	14	36,8	31	58,5	0,042
Потеря из-под наблюдения	3	7,9	0	0	0,038
ППР	18	47,4	16	30,2	0,095

Проведенный анализ результатов выживаемости разнородной по цитогенетическим аномалиям когорты детей с ОМЛ позволил определить 2 прогностические группы пациентов: промежуточного прогноза — больные с нормальным кариотипом и с t(9;11), БСВ и БРВ которых были 40—50%; не-

благоприятного прогноза, у которых аналогичные показатели были <40%.

Результаты терапии пациентов промежуточной группы риска в сравнении с неблагоприятной представлены в табл. 2 и на рис. 2. Как видно из представленных данных, результаты лечения (как непосредственные, так и отдаленные) пациентов с ОМЛ группы промежуточного риска достоверно лучше результатов терапии больных группы неблагоприятного прогноза.

#### Результаты лечения пациентов группы промежуточного и неблагоприятного прогноза в зависимости от вида постремиссионной терапии

Несмотря на регламентации протокола, у части больных ( $n=20$ ) не была выполнена предусмотренная протоколом ТГСК (отказ, медицинские показания), им проведена только ХТ. Мы проанализировали эффективность 3 вариантов постремиссионной терапии у пациентов промежуточной группы риска в сравнении с неблагоприятной. Долгосрочная выживаемость и число рецидивов у этих больных представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, достоверных отличий в вероятности выживаемости и количестве рецидивов между пациентами промежуточного и неблагоприятного прогноза независимо от вида постремиссионной терапии не выявлено.

Далее нами рассмотрена эффективность вариантов постремиссионной терапии внутри групп пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза.

У пациентов промежуточной группы риска число рецидивов независимо от вида постремиссионной терапии (алло-ТГСК, ауто-ТГСК или ПХТ) статистически значимо не отличалось (16,7, 40 и 50% соответственно,  $p>0,05$ ). ОВ этих больных была практически одинаковой (55% после алло-ТГСК, 57% — после ауто-ТГСК и 60% — после ПХТ,  $p>0,05$ ). На рис. 3 представлена БСВ (рис. 3, а) и БРВ (рис. 3, б) в группе пациентов промежуточного прогноза в зависимости от вида постремиссионной терапии.

Такая же тенденция наблюдалась и по вероятности БСВ: независимо от тактики постремиссионной терапии (проведение ТГСК или ПХТ) достоверных различий не выявлено. Для сохранения ремиссии у больных этой группы наиболее эффективно проведение родственной алло-ТГСК: 6-летняя БРВ после алло-ТГСК составила  $0,75\pm 0,21$ , что статистически значимо лучше, чем у детей, получивших только ПХТ —  $0,37\pm 0,17$ . Что касается ауто-ТГСК, то достоверных отличий по сравнению с алло-ТГСК в показателях БСВ и БРВ не получено, однако имеется тенденция к более высокой выживаемости при проведении алло-ТГСК (БСВ  $0,62\pm 0,21$ ; БРВ  $0,75\pm 0,21$  по сравнению с ауто-ТГСК —

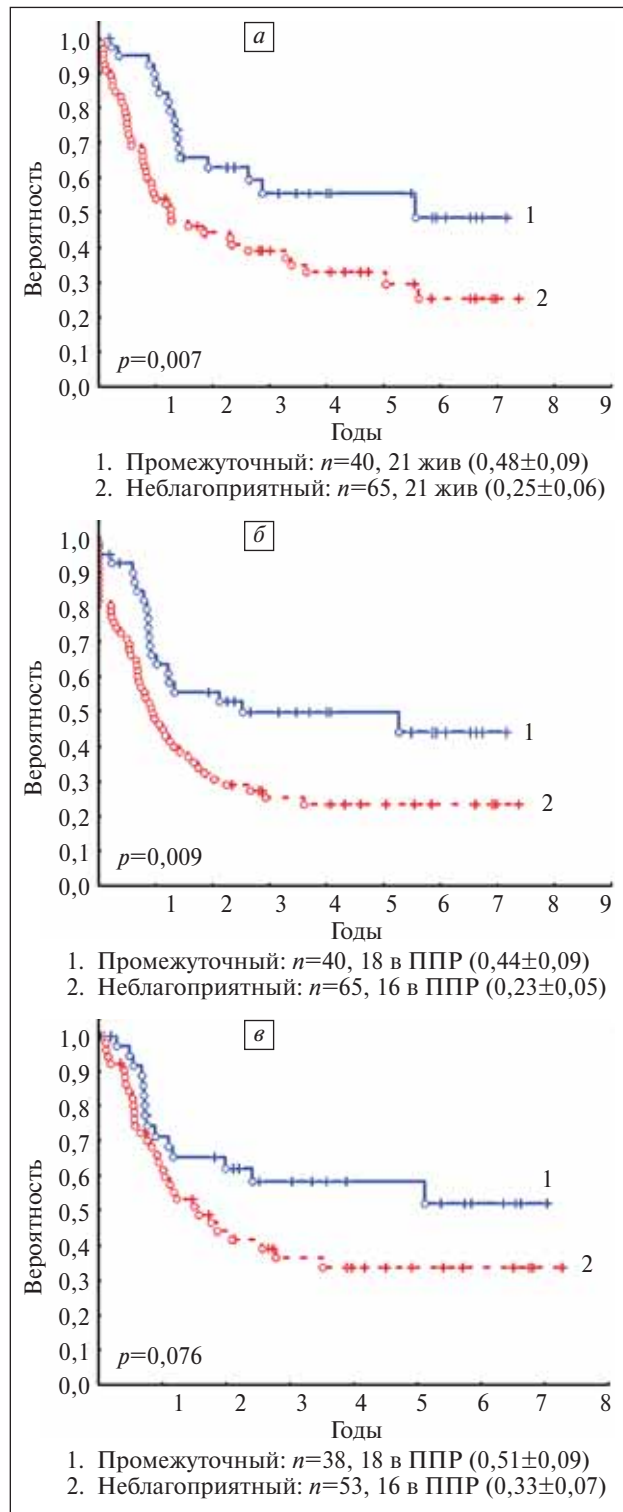


Рис. 2. Выживаемость пациентов с ОМЛ в зависимости от прогностической группы: а — ОВ; б — БСВ; в — БРВ

0,54±0,11 и 0,57±0,11 соответственно), см. рис. 3.

Число рецидивов у больных неблагоприятного прогноза зависело от вида постремиссионной терапии: у пациентов после алло-ТГСК рецидивы возникали достоверно реже, чем у больных, получивших только ПХТ (80%,  $p=0,006$ ), и после ауто-ТГСК (51,5%,  $p=0,051$ ).

Долгосрочная выживаемость пациентов группы неблагоприятного прогноза в зависимости от вида постремиссионной терапии представлена на рис. 4.

Наилучшие результаты лечения пациентов группы неблагоприятного прогноза были достигнуты при проведении родственной алло-ТГСК (БСВ 0,75±0,21; БРВ 1,00±0,00), в то время как интенсивная ПХТ в качестве постремиссионной терапии оказалась неэффективной. Проведение ауто-ТГСК для этих больных также недостаточно результативно: рецидивы возникли у половины (51,5%) пациентов, БРВ существенно ниже, чем после алло-ТГСК (0,42±0,09 и 1,00±0,00 соответственно,  $p=0,108$ ). Тем не менее по сравнению с ПХТ имеется тенденция к улучшению БРВ при проведении ауто-ТГСК (0,42±0,09 и 0,00±0,00 после ПХТ,  $p=0,099$ ).

Таблица 3. Результаты терапии пациентов группы промежуточного и неблагоприятного прогноза в зависимости от вида постремиссионной терапии

Вид терапии	Группа		p
	промежуточного прогноза	неблагоприятного прогноза	
Алло-ТГСК	n=6	n=4	
Рецидивы (%)	1 (16,7)	0	0,389
ОВ	0,55±0,25	0,75±0,21	0,984
БСВ	0,62±0,21	0,75±0,21	0,936
БРВ	0,75±0,21	1,00±0,00	
Ауто-ТГСК	n=20	n=31	
Рецидивы (%)	8 (40)	16 (51,6)	0,412
ОВ	0,57±0,12	0,33±0,09	0,149
БСВ	0,54±0,11	0,37±0,09	0,316
БРВ	0,57±0,11	0,42±0,09	0,414
ПХТ	n=10	n=10	
Рецидивы (%)	5 (50)	8 (80)	0,159
ОВ	0,60±0,18	0,21±0,17	0,986
БСВ	0,37±0,17	0,00±0,00	0,482
БРВ	0,37±0,17	0,00±0,00	0,679

**Обсуждение**

Несмотря на значительный успех в лечении ОМЛ у детей, достигнутый благодаря применению риск-адаптированной интенсивной ПХТ, проведению ТГСК при совершенствовании сопроводительной терапии, вопрос о показаниях к ТГСК в 1-й ремиссии у всех больных остается нерешенным [17, 20, 21]. Большинство евро-

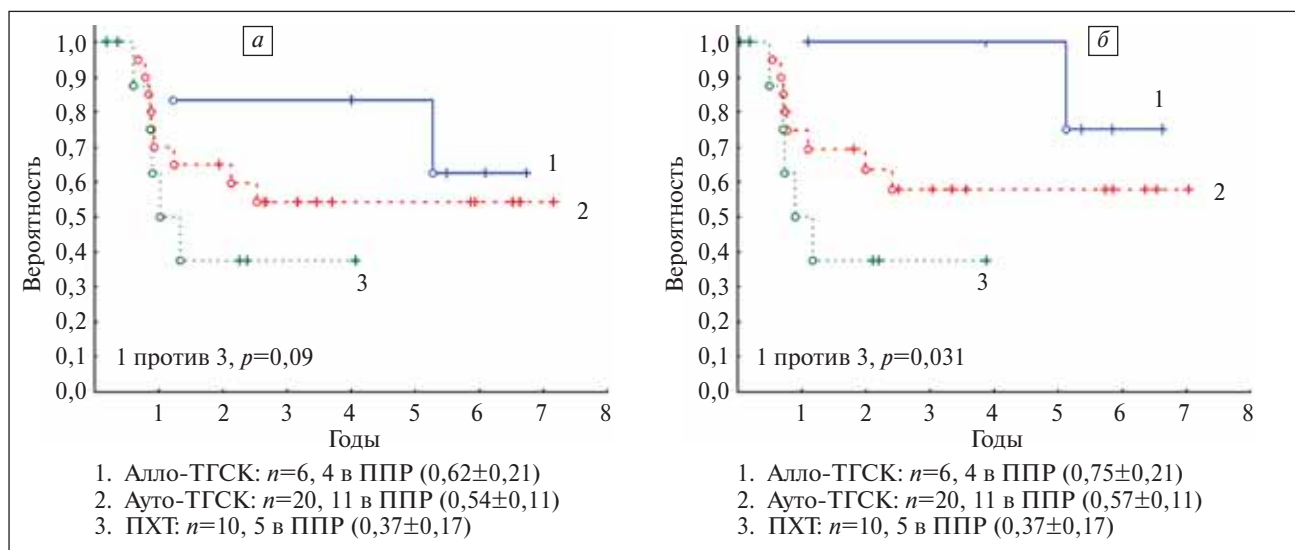


Рис. 3. Выживаемость пациентов с ОМЛ группы промежуточного прогноза в зависимости от вида постремиссионной терапии: а — БСВ; б — БРВ

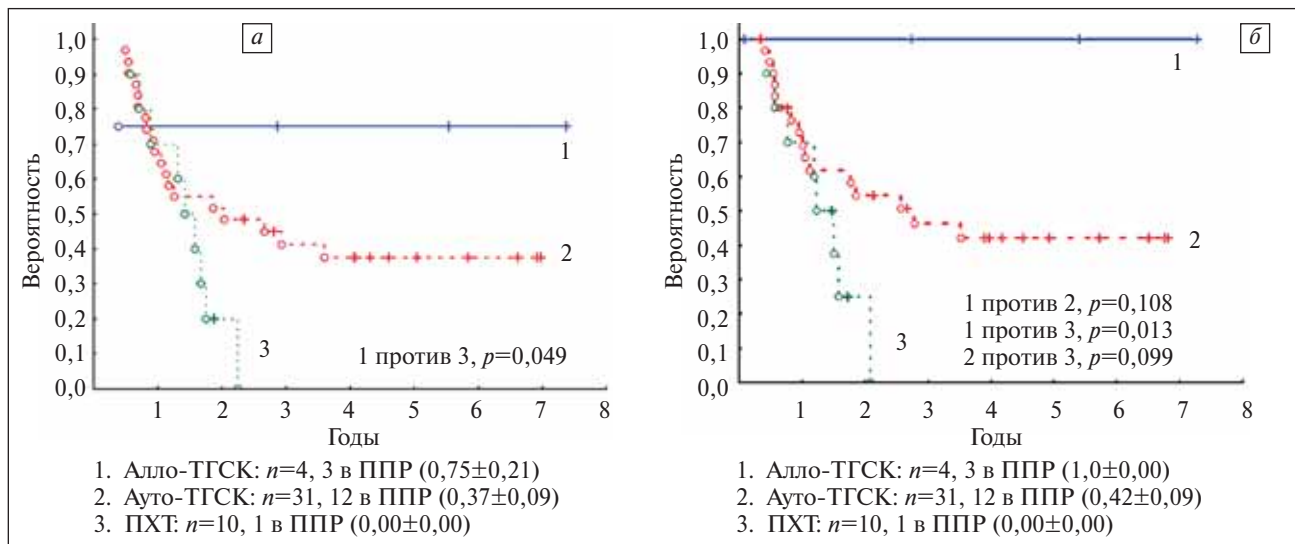


Рис. 4. Выживаемость пациентов с ОМЛ группы неблагоприятного прогноза в зависимости от вида постремиссионной терапии: а — БСВ; б — БРВ

пейских исследовательских групп придерживаются мнения о нецелесообразности такого подхода, объясняя это более высокой токсичностью процедуры и связанной с ней летальностью, а также менее успешным лечением последующих рецидивов [17, 22]. В то же время американские исследователи считают, что родственная алло-ТГСК способна значительно улучшить результаты выживаемости, поэтому при наличии идентичного сиблинга она показана всем пациентам с ОМЛ независимо от группы риска [9, 12, 20, 23].

Эффективность аутологичной трансплантации изучалась в ходе нескольких современных исследований, посвященных ОМЛ у детей [12, 24–26], однако данные о целесообразности проведения такого метода терапии в первой ремиссии противоречивы. Так, американские исследователи группы CCG (CCG-2891) и Pediatric Oncology Group (POG-8821) показали практически одинаковую эффективность применения ПХТ и ауто-ТГСК [12, 24]. В английском исследовании MRC-10 установлено, что выполнение ауто-ТГСК не дает преимуществ в выживаемости, но снижает вероятность возникновения рецидива [6, 25]. Отсутствие иммунологического эффекта трансплантат против лейкемии в случае проведения ауто-ТГСК и высокая вероятность контаминации трансплантата лейкоцитами клетками ограничивают использование этого метода в лечении пациентов с ОМЛ в 1-й ремиссии, хотя отдельные исследовательские группы показали, что результаты ауто-трансплантации даже в группе пациентов высокого риска сравнимы с результатами алло-ТГСК без достоверных преимуществ какого-либо вида трансплантации [26, 27]. В нашем исследовании результаты ауто-

ТГСК у больных группы неблагоприятного прогноза существенно хуже по сравнению с алло-ТГСК: рецидивы возникали чаще (51,5 и 0% соответственно,  $p=0,051$ ), БРВ была ниже ( $0,42\pm 0,09$  и  $1,00\pm 0,00$  соответственно,  $p=0,108$ ). В то же время для пациентов промежуточного прогноза различия в результатах алло- и ауто-ТГСК менее выражены.

#### Заключение

Таким образом, по результатам лечения детей с ОМЛ группы неблагоприятного прогноза по протоколу ОМЛ-ММ-2000 нами выделена группа больных промежуточного прогноза с нормальным кариотипом и  $t(9;11)$ , для которых долгосрочная выживаемость составила 40–50%.

Наилучшим методом сохранения ремиссии у пациентов как промежуточного, так и неблагоприятного прогноза согласно полученным результатам является проведение родственной совместимой алло-ТГСК.

В случае отсутствия идентичного сиблинга пациентам группы промежуточного прогноза в качестве постремиссионной терапии можно рекомендовать проведение ауто-ТГСК или ПХТ с учетом выявления прогностически значимых молекулярных маркеров, уровня минимальной остаточной болезни.

Для пациентов группы неблагоприятного прогноза обязательным является выполнение алло-ТГСК в 1-й ремиссии, при отсутствии у них родственного идентичного донора — проведение альтернативной ТГСК от полностью совместимого неродственного донора при наличии таковой возможности. В случае отсутствия идентичного аллогенного донора возможно проведение ауто-ТГСК. В каждом конкретном случае решение принимается индивидуально.



## Л и т е р а т у р а

1. Kaspers G.J.L., Zwaan C.M. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality cure of all patients. *Haematologica* 2007;92(11):1519—32.
2. Kaspers G.J.L., Creutzig U. Pediatric acute myeloid leukemia: international progress and future directions. *Leukemia* 2005;19:2025—9.
3. Meshinchi S., Arceci R.J. Prognostic factors and risk-based therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *The Oncologist* 2007;12:341—55.
4. Creutzig U., Zimmermann M., Ritter J. et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005;19:2030—42.
5. Pession A., Rondelli R., Basso G. et al. Treatment and long-term results in children with acute myeloid leukemia treated according to the AIEOP AML protocols. *Leukemia* 2005;19:2043—53.
6. Gibson B.E.S., Wheatley K., Hann I.M. et al. Treatment strategy and long-term results in pediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 2005;19:2130—8.
7. Lie S.O., Abrahamsson J., Clausen N. et al. Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group report of three consecutive trials. *Leukemia* 2005;19:2090—100.
8. Rubnitz J.E., Raimondi S.C., Tong X. et al. Favorable impact of the t(9;11) in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2002;20:2302—9.
9. Ravindranath Y., Chang M., Steuber C.P. et al. Pediatric Oncology Group (POG) studies acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia* 2005;19:2101—16.
10. Lange B.J., Smith F.O., Feusner J. et al. Outcomes in CCG-2961, a children's oncology group phase 3 trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: a report from the children's oncology group. *Blood* 2008;111:1044—53.
11. Woods W.G., Kobrin N., Buckley J.D. et al. Timed-sequential induction therapy improves postremission outcome in acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 1996;87(12):4979—89.
12. Woods W.G., Neudorf S., Gold S. et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood* 2001;97:56—62.
13. Lowenthal R.M., Bradstock K.F., Matthews J.P. et al. A phase I/II study of intensive dose escalation of cytarabine in combination with idarubicin and etoposide in induction and consolidation treatment of adult acute myeloid leukemia. Australian Leukemia Study Group (ALSG). *Leukemia and Lymphoma* 1999;34(5—6):501—10.
14. Weick K.J., Kopecky K.J., Appelbaum F.R. et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1996;88:2841—51.
15. Creutzig U., Zimmermann M., Lehrnbecher T. et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2006;24:4499—506.
16. Burnett A.K., Wheatley K., Goldstone A.H. et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* 2002;118:385—400.
17. Creutzig U., Reinhardt D. Currant controversies: which patients with acute myeloid leukemia should receive a bone marrow transplantation? A European view. *Br J Haematol* 2002;118:365—77.
18. Klingebiel T., Reinhardt D., Bader P. et al. Place of HSCT in treatment of childhood AML. *Bone Marr Transplant* 2008;42(Suppl 2):7—9.
19. Литвинко Н.П., Шнейдер М.М., Савва Н.Н. и др. Лечение острого миелобластного лейкоза у детей по протоколу ОМЛ-ММ-2000: предварительные результаты исследования кооперативной группы Россия—Беларусь. *Вопр гематол онкол иммунопатол педиатр* 2006;5(3):23—31.
20. Chen A.R., Alonzo T.A., Woods W.G., Arceci R.J. Currant controversies: which patients with acute myeloid leukemia should receive a bone marrow transplantation? An American view. *Br J Haematol* 2002;118:378—84.
21. Wheathy K. Currant controversies: which patients with acute myeloid leukemia should receive a bone marrow transplantation? A statistician view. *Br J Haematol* 2002;118:351—6.
22. Reinhardt D., Kremens B., Zimmermann M. et al. No improvement of overall-survival in children with high-risk acute myeloid leukemia by stem cell transplantation in 1st complete remission. *Blood* 2006;108:abstr 320.
23. Smith F.O., Alonzo T.A., Gerbing R.B. et al. Long-term results of children with acute myeloid leukemia: a report of three consecutive phase III trials by the Children's Cancer Group: CCG 251, CCG 213 and CCG 2891. *Leukemia* 2005;19:2054—62.
24. Ravindranath Y., Yeager A.M., Chang M.N. et al. Autologous bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. Pediatric Oncology Group. *N Engl J Med* 1996;334(22):1428—34.
25. Stevens R.F., Hann I.M., Wheatley K., Gray R.G. Marked improvement in outcome with chemotherapy alone in pediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical research Council's 10 AML trial. *MRC Childhood Leukemia Working Party. Br J Haematol* 1998;101(1):130—40.
26. Ortega J.J., Diaz de Heredia C., Olive T. et al. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation after consolidation therapy in high-risk acute myeloid leukemia in children. Towards a risk oriented therapy. *Haematologica* 2003;88(3):290—9.
27. Klingebiel T., Pession A., Paolucci P., Rondelli R. Autologous versus allogeneic BMT in AML: the European experience. Report of EBMT- Pediatric disease Working party. *Bone Marr Transplant* 1996;18(Suppl 2):49—52.