

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-17-24



Лечение рецидивов и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза у детей

Ф.А. Махачева, Т.Т. Валиев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Введение. Несмотря на современные программы терапии с включением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, результаты лечения детей с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) остаются неудовлетворительными. Показатели 5-летней общей выживаемости составляют около 70 %. В 2 раза ниже (около 35 %) показатель 5-летней общей выживаемости пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ. Частота неудач терапии впервые диагностированного ОМЛ и неудовлетворительные результаты лечения рецидивов и рефрактерных форм заболевания наставляют оптимизировать протоколы терапии.

Цель исследования – многолетний ретро- и проспективный анализ клинико-лабораторных характеристик и результатов лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 54 пациента в возрасте от 1 года до 18 лет с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ, получавшие лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1997 по 2022 г.

Результаты. При сравнении 5 различных программ терапии 2-й линии выявлено, что пациенты, получившие индукцию 2-й ремиссии по схеме FLA + FLA, достигали ответа (полного или частичного) чаще – в 81,8 % случаев. При добавлении к схеме терапии эпигенетических агентов (азациитидина, децитабина, вальпроевой и полностью трансретиноевой кислот) отмечено достижение ответа у всех больных (100 %; $n = 27$), тогда как в группе пациентов без эпигенетических агентов ($n = 27$) частота ответов составила 81,5 % ($p = 0,003$). Наилучшим оказался показатель 5-летней общей выживаемости среди больных с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ, которые получили терапию повторной ремиссии с включением эпигенетических агентов и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток после терапии индукции 2-й ремиссии – $51,3 \pm 9,7$ %.

Заключение. Интенсивная полихимиотерапия флударабин- и цитарабинсодержащими режимами с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и эпигенетическими агентами является современным патогенетически обоснованным подходом к лечению рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ у детей. Вероятно, определение роли и места таргетных препаратов (гемтузумаба озогомицина) позволит продолжить совершенствование методов лечения данной неблагоприятной группы больных.

Ключевые слова: дети, острый миелоидный лейкоз, рецидив, лечение

Для цитирования: Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Лечение рецидивов и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза у детей. Онкогематология 2023;18(2):17–24. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-17-24

Treatment of pediatric relapsed and refractory acute myeloid leukemia

F.A. Makhacheva, T.T. Valiev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Background. Despite the modern therapy programs including hematopoietic stem cell transplantation, the treatment outcomes for children with acute myeloid leukemia (AML) remain unsatisfactory. The 5-year overall survival rate is about 70 %. The 5-year overall survival rate for patients with relapsed and refractory AML is 2 times lower (about 35 %). The treatment failure rate in primary AML and unsatisfactory results in relapsed and refractory AML make it necessary to optimize therapy protocols.

Aim was a long-term retro- and prospective analysis of clinical and laboratory characteristics and treatment outcomes in patients with relapsed and refractory forms of AML.

Materials and methods. This article presents the treatment results of 54 patients from 1 to 18 years of age, with relapsed and refractory AML treated at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 1997 to 2022.

Results. A comparison of 5 different programs revealed that patients who received second remission induction with the FLA + FLA scheme had 81.8 % of response (complete or partial) achievement. Analysis of the results in achievement

the second remission in patients received epigenetic agents (azacytidine, decitabine, valproic and all-trans retinoid acids) with second-line chemotherapy found that treatment response rate was 100 % ($n = 27$), in contrast to patients received only second-line chemotherapy ($n = 27$) – 81.5 % ($p = 0.003$). The best treatment results were in group of patients whose treatment included epigenetic agents and allogenic hematopoietic stem cell transplantation after second remission induction – 5-year overall survival was 51.3 ± 9.7 %.

Conclusion. Intensive polychemotherapy with fludarabine- and cytarabine-containing regimens with following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and epigenetic agents are current trend and pathogenetically based approach for relapsed and refractory pediatric AML. Probable, the definition of the role and place of targeted drugs (gemtuzumab ozogamicin) could continue the advances in treatment of such unfavorable patient group.

Keywords: children, acute myeloid leukemia, relapse, refractory, treatment

For citation: Makhacheva F.A., Valiev T.T. Treatment of pediatric relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(2):17–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-17-24

Введение

Современные исследовательские группы, занимающиеся лечением острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей, констатируют уже длительную стагнацию в результатах лечения. Попытки дальнейшей эскалации химиотерапевтических режимов невозможны, поскольку сопряжены с неконтролируемой токсичностью, возможности эпигенетической и таргетной терапии продолжают изучаться.

В настоящее время многолетняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с впервые диагностированным ОМЛ составляет около 70 % [1–3]. Повышения ОВ при ОМЛ удалось достичь прежде всего благодаря стратификации пациентов на группы риска; разработке и применению риск-адаптированных программ лечения; оптимизации терапии индукции, в том числе с использованием повторных курсов, включающих высокие дозы цитарабина; сформированной оптимальной схеме поддерживающей и сопроводительной терапии; появлению больших возможностей применения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) для пациентов группы высокого риска; практическому использованию новых терапевтических опций (эпигенетической и таргетной терапии и др.) в дополнение к стандартным протоколам лечения ОМЛ [1, 2].

Частота рецидивов при ОМЛ составляет 29,3 %, в 6,5 % случаев заболевание характеризуется рефрактерным течением [4]. Противорецидивные режимы химиотерапии включают флударабин, цитарабин, антрациклиновые антибиотики, но вероятность достижения 2-й ремиссии составляет от 45 до 80 %, а 4-летняя ОВ не превышает 40 % [5–8]. Так, Т.М. Соорег и соавт. продемонстрировали вероятность достижения полного ответа (ПО) в 48 % случаев рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ у детей при применении комбинации клофарабина и цитарабина. Трехлетняя ОВ пациентов в этом исследовании составила 46 % [9]. При 2-м рецидиве и рефрактерном течении ОМЛ 5-летняя ОВ снижается до 14–15 % [10].

Международная исследовательская группа (I-BFM) разработала несколько версий протоколов лечения рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ (AML-BFM-REZ91,

AML-BFM-REZ93, AML-BFM-REZ97/2001), при проведении которых частота достижения повторных ремиссий составила 78 % с использованием схемы FLAG (флударабин, цитарабин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) в комбинации с антрациклинами [5, 11]. В рандомизированном исследовании группы I-BFM представлены результаты включения липосомального даунорубина (L-DNR) в схему FLAG (FLAG-DNR) в 1 курсе индукции повторной ремиссии ОМЛ. Среди 394 пациентов 197 получили FLAG и 197 – FLAG-DNR. Последующие курсы терапии проводились по схеме FLAG без L-DNR. Результаты лечения оказались лучше в группе больных, в терапии которых использовался L-DNR, – частота достижения ПО составила 69 %, тогда как в группе FLAG – 59 % ($p = 0,07$) [8].

В 2018 г. исследовательская группа BFM представила результаты применения гемтузумаба озогамидина у 76 детей с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ. Препарат назначался в виде монотерапии ($n = 36$) или в комбинации с цитарабином ($n = 36$) либо с другими препаратами ($n = 4$). При 4-летнем периоде наблюдения ОВ в общей группе больных составила 18 ± 5 %, тогда как при проведении аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) после гемтузумаба озогамидина – 27 %. Существенных различий в показателях ОВ при монотерапии гемтузумабом озогамидином и лечении комбинацией с цитарабином (\pm винкристин) не отмечено [12, 13].

Опыт применения эпигенетических препаратов в педиатрической практике лечения рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ крайне мал. Децитабин является деметилирующим агентом и обеспечивает деградацию ДНК-метилтрансферазы (DNMT), ведущей к глобальному гипометилированию, блокированию синтеза ДНК. Так, применение децитабина у детей с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ позволило получить общий ответ (ПО или частичный ответ (ЧО)) на лечение у 3 из 8 пациентов [14].

Для эффективного решения проблемы долгосрочной выживаемости детей с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ необходимо представлять и анализировать каждый новый опыт в лечении пациентов.

Цель исследования — многолетний ретро- и проспективный анализ клинико-лабораторных характеристик и результатов лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1997 по 2022 г.

Материалы и методы

В исследование были включены 54 пациента (32 (59,3 %) мальчика и 22 (40,7 %) девочки), у которых с 1997 по 2022 г. были диагностированы рецидив или рефрактерное течение ОМЛ. Средний возраст пациентов составил 9,2 (1–18) года.

Диагностику рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ проводили во всех случаях общепринятыми методами, на основании клинических данных, анализа периферической крови, результатов морфологического, цитохимического, цитогенетического и иммунологического исследований клеток костного мозга. Во всех случаях диагноз ОМЛ соответствовал критериям классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2001, 2008, 2016) и франко-американо-британской (FAB) классификации. Цитогенетический анализ проводили методом краткосрочного культивирования клеток костного мозга с последующей дифференциальной G-окраской метафазных хромосом, а также методом флуоресцентной *in situ* гибридизации. Для выявления химерных онкогенов использовали метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

В рамках исследования была предусмотрена стратификация пациентов на 2 группы: благоприятного и неблагоприятного прогноза. Критериями группы благоприятного прогностического риска являлись наличие *inv*(16), *t*(8;21), *t*(16;16), рецидив, возникший через 18 мес и более от начала терапии 1-й линии, и достижение ПО после 2 курсов индукции повторной ремиссии. Все остальные больные относились к группе неблагоприятного прогностического риска.

Критерии раннего/позднего рецидива и рефрактерного течения ОМЛ:

- поздний рецидив — более 18 мес от даты начала терапии;
- ранний рецидив — менее 18 мес от даты начала терапии;
- рефрактерное течение — отсутствие ответа после 2 курсов терапии индукции.

Критерии ответа на терапию 2-й линии:

- ПО — уменьшение числа бластных клеток в костном мозге до менее 5 % и отсутствие бластных клеток в периферической крови;
- ЧО — число бластных клеток в костном мозге составляет от 5 до 25 % и отсутствие бластных клеток в периферической крови после проведенной терапии.

Терапию рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ проводили по одной из противорецидивных схем: 2 последовательных курса FLA (флударабин, цитарабин)

(2FLA) ($n = 11$; 20,4 %); HAM (цитарабин, митоксантрон) с флударабином и вепезидом ($n = 19$; 35,2 %); HAM и FLA ($n = 10$; 18,5 %); FLA с азациитидином ($n = 10$; 18,5 %). Четыре (7,4 %) пациента получили «иную» противорецидивную полихимиотерапию (1-й курс: азациитидин в монорежиме, цитарабин с L-аспарагиназой и азациитидином, FLA, 2-й курс: бортезомиб в сочетании с цитарабином и даунорубицином).

Оценку ответа на лечение проводили на 15-й день от начала терапии и после восстановления показателей крови, но не позднее 28-го дня от начала схемы индукции повторной ремиссии. Второй курс противорецидивной терапии начинали не позднее 28-го дня от окончания 1-го курса, независимо от показателей периферической крови.

После окончания 2-го курса противорецидивной терапии и подтверждения сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии дальнейший этап лечения включал алло-ТГСК от полностью совместимого или гаплоидентичного донора.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 26. Для оценки выживаемости пациентов применяли метод Каплана–Майера. Бессобытийную выживаемость рассчитывали от даты начала противорецидивного лечения до даты регистрации события (повторный рецидив, констатация рефрактерного течения, смерть от любой причины) или оценки статуса больного на момент окончания исследования (31.12.2022). ОВ рассчитывали от даты начала лечения до окончания исследования (31.12.2022) или смерти больного. Различия в показателях выживаемости в группах оценивали с помощью *log-rank*-теста. Сравнение в группах по индивидуальным параметрам проводили с помощью χ^2 -критерия. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Наиболее частым (31,5 % случаев) был М2-вариант ОМЛ по FAB-классификации. Цитогенетическое исследование выполнено 30 (55,6 %) пациентам (табл. 1).

Несмотря на диагностику нормального кариотипа в 33,3 % случаев, отмеченное разнообразие цитогенетических aberrаций в 66,7 % подтверждает крайне высокую гетерогенность ОМЛ.

Для всей исследуемой группы ($n = 54$) доля пациентов, достигших ПО после 1-го курса полихимиотерапии, составила 66,7 % ($n = 36$). ЧО отмечен у 24,1 % ($n = 13$). Отсутствовал ответ у 9,2 % ($n = 5$) пациентов. Индукционная летальность среди всех пациентов составила 3,7 % ($n = 2$).

Лучший ответ на терапию индукции 2-й ремиссии был в младшей возрастной группе, преимущественно у пациентов в возрасте от 1 до 3 лет, и составил 83,3 % (ПО/ЧО), тогда как в группе больных подросткового возраста (старше 14 лет) — 62,5 % ($p = 0,3$).

Среди пациентов с ранним рецидивом ($n = 27$) у 17 (63,0 %) констатирован ответ (ПО/ЧО) после 2-го курса индукции. Все 10 (37,0 %) пациентов, не достигшие ремиссии, погибли от прогрессирования заболевания, не успев получить ТГСК.

Таблица 1. Частота встречаемости цитогенетических aberrаций при рецидивах и рефрактерных формах острого миелоидного лейкоза ($n = 30$)

Table 1. The incidence of cytogenetic aberrations in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia ($n = 30$)

Цитогенетическая aberrация Cytogenetic abnormality	n	%
t(8;21)	2	6,7
t(10;11)(p13;q23) MLL/AF10	1	3,3
t(8;21)(q22;q22) AML/ETO	2	6,7
t(1;9)(p31;p23)	1	3,3
45,XY t(8;21)(q22;q22) AML/ETO	1	3,3
47,XY трисомия 8 trisomy 8	2	6,7
t(9;11) MLL-AF9	3	10,0
inv(16) (p13;q22)	1	3,3
t(9;11)	1	3,3
t(11;19)	2	6,7
t(3;12)	1	3,3
47,XY t(11;16)	1	3,3
45,XY	1	3,3
t(10;11)	1	3,3
Нормальный кариотип Normal karyotype	10	33,3

Среди 16 пациентов с поздним рецидивом достигли ответа (ПО/ЧО) на терапию 2-й линии 15 (93,8 %), в 1 (6,2 %) случае ремиссия не получена. В этой группе погибли 2 больных, не получив ТГСК (у 1 пациента констатирована стойкая резистентность ОМЛ, у 2-го больного, несмотря на ПО после терапии 2-й линии, отмечено прогрессирование заболевания).

Пациенты с рефрактерным течением ($n = 11$) в 81,8 % ($n = 9$) случаев достигли ответа (ПО/ЧО) после 2-го курса полихимиотерапии, у 2 (18,2 %) пациентов ОМЛ прогрессировал на фоне индукции 2-й ремиссии (у 1 — после 1-го курса, у 1 — после 2-го курса). При анализе частоты достижения ответа на терапию индукции по-

вторной ремиссии отмечено, что ПО и ЧО регистрировались несколько чаще среди пациентов с рефрактерным течением ОМЛ и поздними рецидивами ($p = 0,07$).

Корреляционной зависимости между ответом на терапию и вариантом ОМЛ по FAB-классификации не получено. Тем не менее, несмотря на малое число больных в анализируемых группах, выше (>50 %) частота ПО регистрировалась в группах больных с М1-, М6- и М7-вариантами ОМЛ ($p = 0,3$).

При цитогенетическом исследовании бластных клеток ОМЛ у 19 пациентов выявлены благоприятные хромосомные аномалии (t(8;21), inv(16), t(16;16)). В этой группе у 16 (84,2 %) пациентов зарегистрирован ответ на терапию 2-й линии (ПО — у 13 (68,4 %), ЧО — у 3 (15,8 %)), у 3 (15,8 %) пациентов ответа достичь не удалось. Пациенты, у которых не было выявлено благоприятных хромосомных аномалий ($n = 11$), наряду со сроками возникновения рецидива и ответом на проводимую терапию, составили группу неблагоприятного прогностического риска. Распределение пациентов группы неблагоприятного прогноза в зависимости от результатов цитогенетического исследования костного мозга представлено в табл. 2.

Таблица 2. Цитогенетические aberrации при рецидивах и рефрактерных формах острого миелоидного лейкоза у больных группы неблагоприятного прогноза ($n = 11$)

Table 2. Cytogenetic aberrations in unfavorable risk group patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia ($n = 11$)

Транслокация Translocation	n	Дополнительно Additionally	n
t(1;9)	1	—	—
t(3;12)	1	—	—
t(9;11)	4	MLL/AF9	3
t(10;11)	2	MLL/AF10	1
t(11;16)	1	47,XY	1
t(11;19)	2	—	—

У 7 из 11 пациентов группы неблагоприятного прогноза транслокации t(9;11), t(10;11) и t(11;16) сопровождалась дополнительными хромосомными и/или молекулярными аномалиями (см. табл. 2). Тем не менее у 8 (72,7 %) пациентов зафиксирован клинико-гематологический ответ (ПО — у 6, ЧО — у 2), у 3 (27,3 %) пациентов ответа достичь не удалось.

Результаты ответа на терапию 2-й линии в зависимости от используемой схемы полихимиотерапии распределились следующим образом. Среди 11 больных, получивших 2 курса FLA, отмечен ПО у 9 (81,8 %) пациентов, 2 (18,2 %) пациента не достигли ремиссии. Среди 19 пациентов, получивших курс НАМ + флударабин + вепезид, у 8 (42,1 %) был зарегистрирован ПО, у 6 (31,6 %) — ЧО, 5 (26,3 %) пациентов не достигли

ремиссии (следует отметить, что у 2 пациентов с ПО после 1-го курса индукции 2-й ремиссии ОМЛ прогрессировал на фоне 2-го курса, и в связи с рефрактерным течением ОМЛ пациенты погибли, не получив ТГСК). Среди 10 больных, получивших программу HAM + FLA, у 4 (40,0 %) пациентов зафиксирован ПО, у 4 (40,0 %) – ЧО, 1 (10,0 %) пациент ремиссии не достиг, 1 (10,0 %) пациент погиб после 1-го курса индукции 2-й ремиссии. Среди 10 больных, получивших программу FLA + азацитидин, у 6 (60,0 %) пациентов удалось достичь ПО, у 1 (10,0 %) – ЧО, у 3 (30,0 %) пациентов ОМЛ характеризовался рефрактерным к терапии течением. Среди 4 больных, получивших лечение по «иной» программе, у 1 пациента отмечен ПО, у 3 – ЧО, однако присоединившиеся осложнения в постхимиотерапевтическом

периоде на фоне аплазии кроветворения стали причиной летального исхода у 3 из 4 больных (табл. 3).

С учетом терапии 54 больных по 5 различным схемам (2 курса FLA, HAM + FLA, HAM с флударабином и вепезидом, FLA с азацитидином, «иные») достоверно оценить преимущества того или иного терапевтического режима не представилось возможным, тем не менее пациенты, получившие 2FLA или HAM + FLA, чаще достигали ответа (ПО/ЧО) на лечение – в 81,8 и 80,0 % случаев соответственно ($p = 0,1$).

Анализ результатов достижения повторной ремиссии в зависимости от включения эпигенетических препаратов (азацитидин, децитабин, вальпроевая или полностью трансретиноевая кислоты) в схему индукции повторной ремиссии показал достоверное ($p = 0,003$) преимущество.

Таблица 3. Характеристика пациентов с рецидивами и рефрактерными формами острого миелоидного лейкоза, получивших лечение по «иным» схемам терапии 2-й линии ($n = 4$)

Table 3. Characteristics of patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia treated by “other” second-line therapy ($n = 4$)

Номер пациента Patient	Пол Gender	Характеристика острого миелоидного лейкоза Acute myeloid leukemia characteristic	FAB-вариант FAB-variant	Цитогенетические aberrации Cytogenetic aberrations	Терапия Therapy	Ответ на 15-й день Response on day 15	Исход Outcome	Период наблюдения Follow up period
1	Женский Female	Поздний комбинированный рецидив с поражением костного мозга и центральной нервной системы Late combined relapse with bone marrow and central nervous system involvement	M4	Нет данных No data	Цитарабин + L-аспарагиназа + азацитидин Cytarabine + L-asparaginase + azacitidine	Полный ответ Complete response	Смерть от реакции «трансплантат против хозяина» Death due to graft versus host disease	5 мес 5 months
2	Мужской Male	Ранний комбинированный рецидив с поражением костного мозга и центральной нервной системы Early combined relapse with bone marrow and central nervous system involvement	M0	t(10;11) MLL/AF10	Азацитидин Azacitidine	Частичный ответ Partial response	Смерть от инфекционных осложнений (сепсис) после 1-го курса Death from infectious complications (sepsis) after 1 st course	1 мес 1 month
3	Женский Female	Ранний рецидив с поражением костного мозга Early relapse with bone marrow involvement	M5	t(9;11) MLL/AF9	1-й курс: FLA 2-й курс: бортезомиб + цитарабин + липосомальный даунорубин 1 st course: FLA 2 nd course: bortezomib + cytarabine + liposomal daunorubicin	Частичный ответ Partial response	Смерть от прогрессирования заболевания на фоне сепсиса Death from disease progression in the presence of sepsis	2 мес 2 months
4	Мужской Male	Рефрактерное течение Refractory disease	M6	45,XY	Азацитидин Azacitidine	Частичный ответ Partial response	Жив Alive	9 лет 9 years

Так, в группе из 27 пациентов, которым в программу терапии 2-й линии были включены эпигенетические агенты, ответы на лечение отмечены у всех (100 %) больных, тогда как в группе без эпигенетических агентов ($n = 27$) данный показатель составил 81,5 %.

У пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ 10-летняя ОВ составила $31,2 \pm 6,3$ %. Среди пациентов в возрасте от 1 до 3 лет 10-летняя ОВ оказалась наиболее высокой — $57,1 \pm 18,7$ % ($p = 0,5$).

Десятилетняя бессобытийная выживаемость пациентов с ранним рецидивом составила $17,3 \pm 7,5$ %, с поздним — $26,7 \pm 11,4$ %, пациентов с изначально рефрактерной формой ОМЛ — $45,5 \pm 15,0$ % ($p = 0,05$) (рис. 1).

Десятилетняя ОВ пациентов с ранним рецидивом составила $17,8 \pm 7,5$ %, с поздним — $43,8 \pm 12,4$ %, пациентов с изначально рефрактерной формой ОМЛ — $45,5 \pm 15,0$ % ($p = 0,03$).

При анализе ОВ в зависимости от прогностической группы риска рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ отмечено, что 10-летняя ОВ пациентов группы благоприятного прогноза составила $60,0 \pm 21,9$ %, неблагоприятного — $27,0 \pm 9,1$ % ($p = 0,2$) (рис. 2).

Несмотря на статистически значимое более частое достижение противоопухолевого ответа на проводимую терапию при включении эпигенетических препаратов в схему терапии 2-й линии, достоверных преимуществ в многолетней ОВ данные препараты не показали. В группе пациентов, получавших эпигенетические препараты, 10-летняя ОВ составила $37,0 \pm 9,3$ %, тогда как в группе без эпигенетических препаратов — $25,0 \pm 8,5$ % (рис. 3).

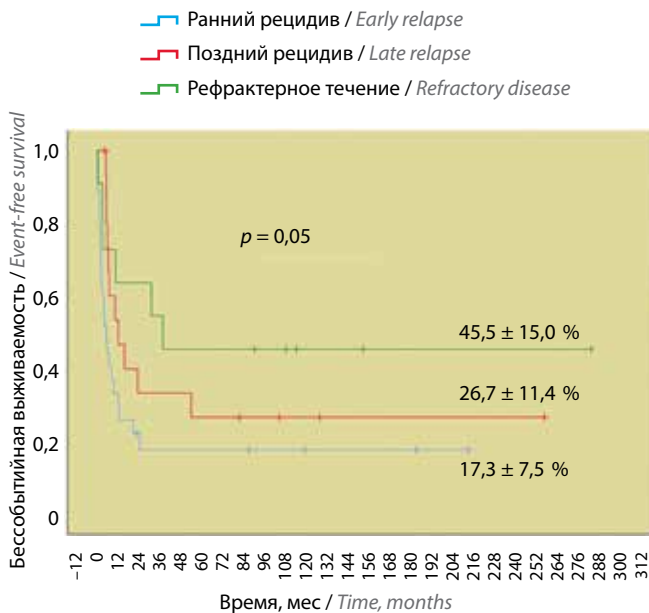


Рис. 1. Бессобытийная выживаемость при рецидивах и рефрактерных формах острого миелоидного лейкоза в зависимости от времени возникновения рецидива

Fig. 1. Event-free survival in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia according to the time of the relapse

Обязательной опцией комплексного лечения рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ является проведение ТГСК. Алло-ТГСК позволяет существенно повысить результаты лечения больных и достичь многолетней ОВ в $51,4 \pm 9,7$ % случаев. Выполнение ауто-ТГСК или исключение ТГСК из программы лечения рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ достоверно снижает выживаемость больных (рис. 4).

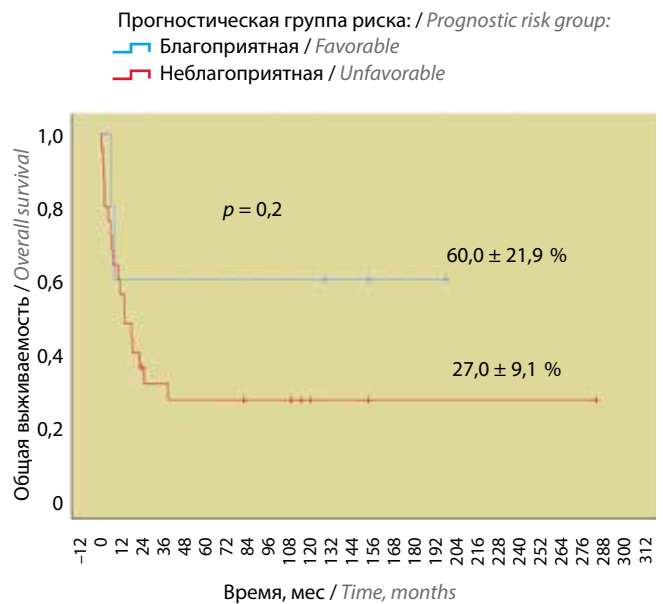


Рис. 2. Общая выживаемость при рецидивах и рефрактерных формах острого миелоидного лейкоза в зависимости от прогностической группы риска

Fig. 2. Overall survival in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia in different prognostic groups

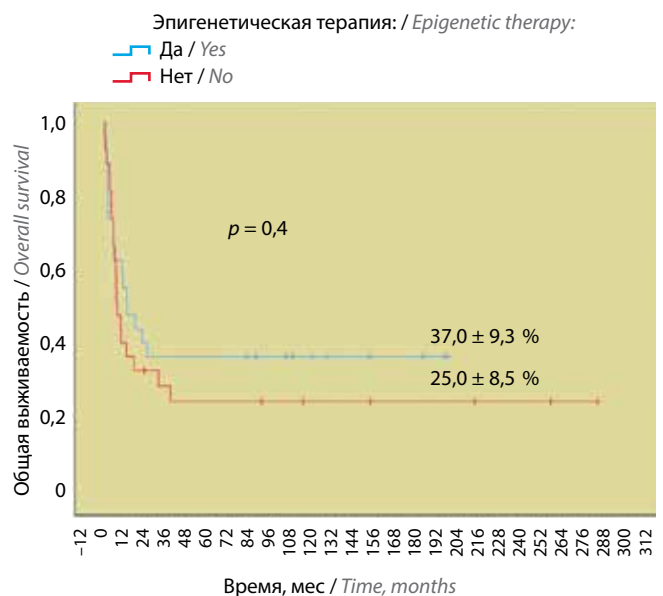


Рис. 3. Общая выживаемость при рецидивах и рефрактерных формах острого миелоидного лейкоза в зависимости от получения эпигенетической терапии

Fig. 3. Overall survival in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia according to epigenetic therapy

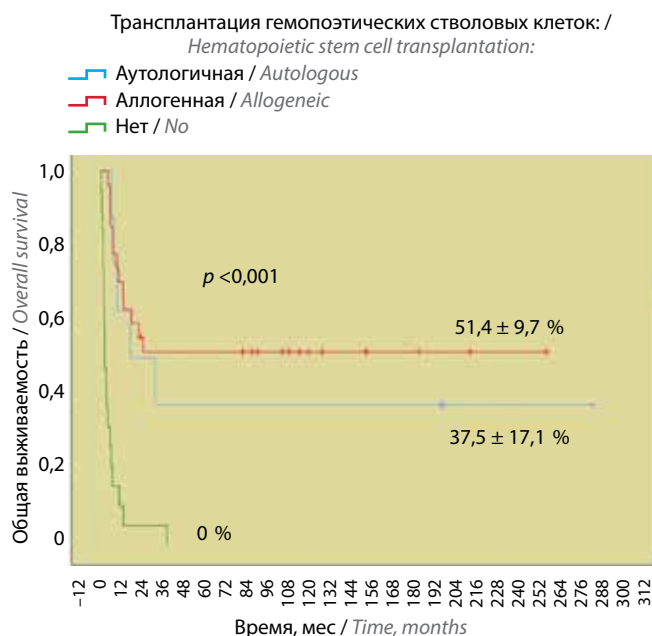


Рис. 4. Общая выживаемость при рецидивах и рефрактерных формах острого миелоидного лейкоза в зависимости от вида полученной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 4. Overall survival in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia according to the type of hematopoietic stem cell transplantation

Пациенты, не получившие ТГСК ($n = 19$), погибли в течение 5 мес. Причины, по которым ТГСК не была проведена: рефрактерное течение ОМЛ без ответа на терапию 2-й линии ($n = 16$), присоединение тяжелых инфекционных осложнений на фоне прогрессии ОМЛ ($n = 3$).

Обсуждение

Результаты лечения рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ остаются неудовлетворительными и нуждаются в дальнейшем улучшении. Как показывает наш опыт, 10-летняя ОВ при рецидивах и рефрактерных формах ОМЛ составляет $31,2 \pm 6,3$ %. При позд-

нем рецидиве, достижении ПО на терапию индукции повторной ремиссии и обнаружении транслокации $t(8;21)$, $t(16;16)$, $inv(16)$ 10-летняя ОВ выше и составляет $60,0 \pm 21,9$ %, тогда как при отсутствии ответа на терапию, благоприятных цитогенетических аберраций и развитии рецидива в течение 18 мес от начала терапии 1-й линии — $27,0 \pm 9,1$ % ($p = 0,1$).

В настоящей работе не удалось достоверно проанализировать преимущества различных схем 2-й линии при лечении рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ, однако выше оказались показатели ОВ у пациентов, получивших схемы 2FLA и HAM + FLA с эпигенетическими агентами. Проведение алло-ТГСК является неотъемлемым компонентом комплексной терапии рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ, позволяющим получить 10-летнюю ОВ в $51,3 \pm 9,7$ % случаев.

Основными причинами неудач терапии рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ остаются рефрактерность и летальность от инфекционных осложнений. В целях преодоления рефрактерности и достижения более высоких показателей выживаемости больных была предпринята попытка комбинации схемы FLAG с гемтузумабом озогамидином. Тем не менее даже добавление таргетного препарата к наиболее эффективной схеме терапии 2-й линии не привело к повышению показателей выживаемости. Так, ОВ при рецидивах и рефрактерных формах ОМЛ в течение 1,2 года составила 49 %, но частота развившихся осложнений оказалась высокой: фебрильной нейтропении с микробиологической верификацией возбудителя — 55 %, веноокклюзионной болезни — 21 % [15].

Заключение

Таким образом, необходимы дальнейшее изучение молекулярно-биологических механизмов рефрактерности ОМЛ и определение потенциальных таргетных и эпигенетических мишеней для создания эффективных подходов к лечению рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему. Онкогематология 2020;15(1):10–27. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-10-27
2. Makhacheva F.A., Valiev T.T. Pediatric acute myeloid leukemias treatment: current scientific view. Onkologematologiya = Oncohematology 2020;15(1):10–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-10-27
3. De Rooij J.D., Zwaan C.M., van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: from biology to clinical management. J Clin Med 2015;4(1):127–49. DOI: 10.3390/jcm4010127
4. Truong T.H., Pole J.D., Barber R. et al. Enrollment on clinical trials does not improve survival for children with acute myeloid leukemia: a population-based study. Cancer 2018;124(20):4098–106. DOI: 10.1002/cncr.31728
5. Alexander T.B., Wang L., Inaba H. et al. Decreased relapsed rate and treatment-related mortality contribute to improved outcomes for pediatric acute myeloid leukemia in successive clinical trials. Cancer 2017;123(19):3791–8. DOI: 10.1002/cncr.30791
6. Sander A., Zimmermann M., Dworzak M. et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. Leukemia 2010;24(8):1422–8. DOI: 10.1038/leu.2010.127
7. Rubnitz J.E., Razzouk B.I., Lensing S. et al. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukemia. Cancer 2007;109(1):157–63. DOI: 10.1002/cncr.22385
8. Gorman M.F., Ji L., Ko R.H. et al. Outcome for children treated for relapsed or re-fractory acute myelogenous leukemia (rAML): a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia (TACL) Consortium study. Pediatr Blood Cancer 2010;55(3):421–9. DOI: 10.1002/pbc.22612
9. Kaspers G.J., Zimmermann M., Reinhardt D. et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results

- of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2013;31(5):599–607. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.7384
9. Cooper T.M., Alonzo T.A., Gerbing R.B. et al. AAML0523: a report from the Children's Oncology Group on the efficacy of clofarabine in combination with cytarabine in pediatric patients with recurrent acute myeloid leukemia. *Cancer* 2014;120(16):2482–9. DOI: 10.1002/cncr.28674
 10. Uy G.L., Aldoss I., Foster M.C. et al. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2021;137(6):751–62. DOI: 10.1182/blood.2020007732
 11. Clavio M., Carrara P., Miglino M. et al. High efficacy of fludarabine-containing therapy (FLAG-FLANG) in poor risk acute myeloid leukemia. *Haematologica* 1996;81(6):513–20.
 12. Aplenc R., Alonzo T.A., Gerbing R.B. et al. Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2390–3295. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.0096
 13. Niktoreh N., Leri B., Zimmermann M. et al. Gemtuzumab ozogamicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: a report by Berlin–Frankfurt–Münster study group. *Haematologica* 2018;104(1):120–7. DOI: 10.3324/haematol.2018.191841
 14. Thomas X.G., Dmoszynska A., Wierzbowska A. et al. Results from a randomized phase III trial of decitabine *versus* supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed AML. *J Clin Oncol* 2011;29(15 Suppl):6504. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.6504
 15. Dhunpath C., Strullu M., Petit A. et al. Single-dose (4.5 mg/m²) gemtuzumab ozogamicin in combination with fludarabine, cytarabine and anthracycline as reinduction therapy in relapsed or refractory paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2022;198(2):373–81. DOI: 10.1111/bjh.18203

Вклад авторов

Ф.А. Махачева, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна, сбор и анализ данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

F.A. Makhacheva, T.T. Valiev: concept and design development, data collection and analysis, article writing, final article approval.

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.

Funding. 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.