

МАХАЧЕВА ФАТИМА АЛИМПАШАЕВНА

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ
ОТДЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ
ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Валиев Тимур Теймуразович

Официальные оппоненты:

Зубаровская Людмила Степановна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по трансплантации, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Толстых Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии Государственного бюджетного учреждения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «03» октября 2024 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2024 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – гетерогенное злокачественное заболевание системы крови, характеризующееся клональной экспансией миелобластов в костном мозге (КМ), периферической крови, селезенке, а также в других органах и тканях. Результаты лечения детей с впервые выявленным ОМЛ зависят как от данных иммуно-биологических особенностей опухолевых клеток (морфологического варианта по FAB-классификации, иммунофенотипических характеристик, данных цитогенетического и молекулярного исследований), так и от сроков ответа на индукционную терапию (Creutzig et al., 1999, Langerbrake et al., 2006). Проведение современных программ лечения позволяет получить 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) не более чем у 75% больных с впервые диагностированным ОМЛ (Creutzig U, et al., 2018, Langerbrake et al., 2006). Пациенты с рецидивом заболевания, как правило, рефрактерны к стандартным противорецидивным протоколам, поэтому вероятность долгосрочной ОВ после рецидива не превышает 40 % (Sander, A., et.al., 2010, Rubnitz, J.E., et.al., 2007). Низкую эффективность лечения обуславливает отсутствие принципиальных прогностических маркеров, которые могли бы определить факторы риска и использоваться для обоснования интенсивности терапии у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ (р/р ОМЛ). Остается неизвестным насколько влияет на эффективность лечения рецидивов интенсивность предшествующей терапии, длительность первой ремиссии, результаты инициального иммунофенотипирования опухолевых клеток и эволюция иммунофенотипа бластов при рецидиве ОМЛ. Также не до конца понятно влияние эволюции генетических изменений бластных клеток для определения ответа на лечение и прогноз.

Ранее считалось, что у больных ОМЛ есть только один шанс на излечение: интенсивная химиотерапия с аутологичной (ауто-) или аллогенной (алло-) трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), но с появлением

новых знаний о биологии бластных клеток при остром миелоидном лейкозе и введения риск-адаптированной терапии в практику лечения детей, больных ОМЛ, показания к ауто- или алло-ТГСК во время первой ремиссии сократились и проведение ТГСК осталось обязательным этапом терапии у детей с рецидивами и рефрактерными ОМЛ.

Таким образом, проведение сравнительного анализа биологических характеристик бластных клеток (иммунофенотипа и данных цитогенетического исследования) больных с впервые диагностированным острым миелоидным лейкозом и с рецидивами ОМЛ, оценка частоты полных ремиссий и выживаемости пациентов в зависимости от биологических параметров опухолевых клеток, интенсивности первичной терапии и программы противорецидивного лечения, изучение влияния продолжительности первой ремиссии и времени достижения повторной ремиссии на результаты долгосрочной выживаемости – позволит оптимизировать стратегию лечения детей с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ.

Цель исследования

Разработать оптимальные подходы к терапии рецидивов и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза у детей на основании анализа клиническо-биологических характеристик опухоли.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать и проанализировать эволюцию иммунофенотипа бластных клеток при остром миелоидном лейкозе у детей.
2. Выявить клинико-биологические факторы прогноза при рецидивах и рефрактерных формах острого миелоидного лейкоза.
3. Проанализировать эффективность флударабин- и цитарабин-содержащих схем химиотерапии второй линии при рецидивах и рефрактерных формах острого миелоидного лейкоза.

4. Определить значение эпигенетической терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при лечении рецидивов и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных в исследовании задач в анализ было включено 54 пациента в возрасте $9,2 \pm 4,6$ лет с р/р ОМЛ. Всем пациентам диагностика и лечение р/р ОМЛ проводились с января 1997 года по январь 2021 года в отделении химиотерапии гемобластозов, научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НИИ детской онкологии и гематологии им.акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). Анализ выживаемости проведен на 21.08.2022г.

Терапия всем больным с целью получения второй ремиссии была проведена по различным программам: два курса FLA (2FLA); HAM с флударабином и вепезидом; HAM и FLA; FLA с азациитидином, азациитидин в монорежиме, цитарабин в сочетании с L-аспарагиназой и азациитидином; FLA с бортезомибом, цитарабином и даунорубицином.

Методы цитологической и иммунологической диагностики были стандартными. Иммунофенотипирование бластных клеток КМ при инициальной диагностике и в рецидиве ОМЛ производилось методом 3–8 цветной проточной цитометрии на приборах BD FACS Canto II и FACScan (Becton Dickinson, США). С 2013 года иммунодиагностические подходы базировались на 8-цветной концепции Euroflow.

Для статистической обработки все данные о пациентах и результатах их лечения были формализованы с помощью специально разработанной клинико-лабораторной базы данных. Статистический анализ проводился с использованием пакета компьютерных программ SPSS 21.0 for Windows.

Научная новизна

Впервые в России проведен анализ клинико-морфологических и иммунологических характеристик бластных клеток у детей с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ. Определена частота достижения ремиссий и выживаемости в зависимости от клинических и биологических данных. Проведен сравнительный анализ наиболее современных противорецидивных программ терапии с включением флударабина и цитарабина. Оценена эффективность аутологичной и аллогенной ТГСК. На основании полученных результатов разработана стратегия лечения р/р ОМЛ у детей.

Теоретическая и практическая значимость

На основании проведенного исследования, выделены дополнительные неблагоприятные параметры, которые наряду с традиционными факторами риска могут составить основу новой прогностической модели, позволяющей на ранних этапах определить крайне неблагоприятную группу больных, что в свою очередь является показанием к модификации терапии и повышению ее эффективности у пациентов с р/р ОМЛ.

В соответствии с выполненным сравнительным анализом между основными флударабин- и цитарабинсодержащими (2FLA; HAM + флударабин + вепезид; HAM + FLA; FLA + азацитидин) противорецидивными программами терапии ОМЛ определены наиболее эффективные.

Оценка эффективности использования противорецидивной полихимиотерапии (ПХТ) в комбинации с эпигенетическими агентами (5-азацитидин, децитабин, вальпроовая и полностью транс-ретиноевая кислоты) позволила сформулировать рекомендации по обязательному включению препаратов с эпигенетическим действием в лечение детей с р/р ОМЛ.

Отражена значимость алло-ТГСК в лечении пациентов с р/р ОМЛ и определены оптимальные сроки ее проведения - не позднее 14 недель от начала программного лечения.

Личный вклад

Сбор медицинской информации, участие в обследовании и проведении лечения больных, относящихся к проспективной части исследования. Сбор информации о пациентах ретроспективной части, анализ историй болезни и катамнестических данных с последующей систематизацией материала и созданием электронной базы данных детей с р/р ОМЛ, прошедших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Статистическая обработка, анализ полученных данных и изложение результатов в печатном виде. Проведение поиска и анализа современной отечественной и зарубежной литературы.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия направлению исследований: п.2. Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.); п.6. Изучение на молекулярном, клеточном и органном уровнях особенностей возникновения и развития онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте. Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики в области педиатрической онкологии; п.10. Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Опухолевый клон при рецидиве ОМЛ по иммунофенотипическим характеристикам нестабилен по сравнению с впервые диагностированным ОМЛ, что косвенно отражает его эволюцию и формирование резистентности к стандартной противоопухолевой терапии.

2. Благоприятными прогностическими факторами при рецидивах ОМЛ являются обнаружение в бластных клетках цитогенетических аберраций [$t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13.1q22)$, $t(16;16)(p13.1;q22)$], изолированный костномозговой рецидив и достижении ремиссии на 15-й день терапии.

3. Наиболее эффективными программами лечения рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ являются схемы FLA+FLA и НАМ+FLA в сочетании с эпигенетическими препаратами и последующим проведением трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты исследования внедрены в практическую деятельность НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (акт о внедрении результатов диссертационной работы от «21» февраля 2023г.).

Основные положения диссертации доложены на всероссийских и международных конференциях: VI Съезд детских онкологов России с международным участием 1–3 октября 2015 года, г. Москва; Третий Всероссийский педиатрический форум студентов и молодых ученых с международным участием, г. Москва, 18-20 мая 2022г; II Мультицентровая встреча «Российской группы ВФМ», 11–12 ноября 2022 года, г. Москва.

Апробация

Апробация диссертации состоялась на совместной научной конференции подразделений НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России: детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1, детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №2, детское онкологическое отделение хирургических методов лечения с проведением ХТ №1 (опухолей головы и шеи), детское онкологическое отделение хирургических

методов лечения с проведением ХТ №3 (опухолей опорно-двигательного аппарата), детское онкологическое отделение хирургических методов лечения с проведением ХТ №4 (детей раннего возраста), детское онкологическое отделение №1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации), детское онкологическое отделение №2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата), отделение детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, отделение анестезиологии - реанимации, научно-консультативное отделение, отдел лучевых методов диагностики и терапии опухолей, клинико-диагностическая лаборатория, состоявшейся 28 февраля 2023 года.

Публикации

Основные результаты диссертационного исследования представлены в 6 печатных работах, в том числе в 2 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов диссертационных исследований.

Объем и структура работы

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращения и указателя литературы. Объем работы составляет 122 страницы машинописного текста. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 27 рисунками. Указатель литературы содержит 117 источников.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В настоящей работе проведен анализ результатов лечения 54 пациентов, с установленным р/р ОМЛ. Диагностика и лечение проводились на базе НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в период с 1997 года по

2021 год. Результаты лечения оценивались на 21.08.2022г.

Терапия с целью получения второй ремиссии была проведена по четырем основным программам: 2FLA (n = 11; 20,4%); НАМ с флударабином и вепезидом (n = 19; 35,2%); НАМ и FLA (n = 10; 18,5 %); FLA с азацитидином (n = 10; 18,5%). Четверо пациентов (7,4%) получили иную противорецидивную ПХТ: двое пациентов – терапию азацитидином в монорежиме; один пациент – цитарабин в сочетании с L-аспарагиназой и азацитидином; один пациент – в первом курсе ПХТ режим FLA, после которого был введен бортезомиб в сочетании с цитарабином и даунорубицином (Рисунок 1).

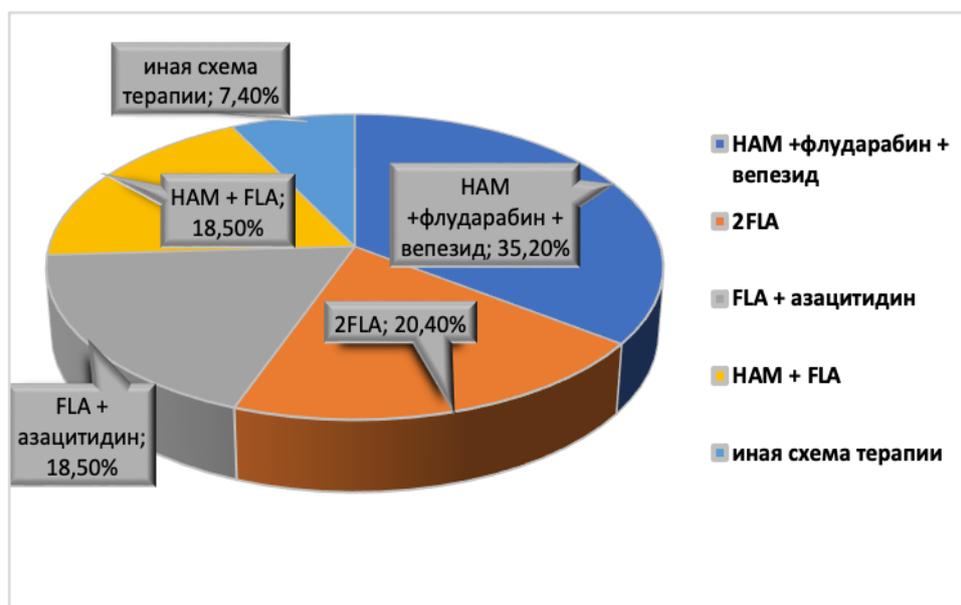


Схема FLA (Флударабин 30 мг/м² 1-5дни; цитарабин 2000 мг/м² 1-5дни).

Схема НАМ (Цитарабин 3000 мг/м² 1-3дни; митоксантрон 12 мг/м² 2-4дни).

Рисунок 1 — Распределение больных с рецидивом и рефрактерной формой ОМЛ в зависимости от программы индукции второй ремиссии

Распределение по возрастам было согласно установившимся в педиатрии нормам. Все пациенты были в возрасте от 13 мес. до 17 лет. Средний возраст больных составил $9,2 \pm 4,6$ лет. Больше число пациентов (46,3%) отмечено в группе 7,1-14 лет (Таблица 1). Мальчиков было несколько больше (n=32; 59,3%), чем девочек (n=22; 40,7%).

Таблица 1 – Распределение пациентов с р/р ОМЛ в зависимости от возраста

Возраст, лет	абс.	%
1,1-3	7	13,0
3,1-7	14	25,9
7,1-14	25	46,3
>14,1	8	14,8
всего	54	100

Каждый пациент, получавший противорецидивную терапию, был отнесен к одной из двух прогностических групп риска, основанных на таких факторах как время возникновения и локализация рецидива, иммунофенотип бластной популяции клеток, цитогенетические характеристики бластных клеток и сроков достижения полного ответа на индукцию второй ремиссии.

Благоприятная прогностическая группа:

- Рецидив более чем через 1,5 года от диагностики ОМЛ (поздний рецидив)
- Изолированный поздний костномозговой рецидив
- $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13.1q22)$ или $t(16;16)(p13.1;q22)$
- Полный ответ (M-1) по КМ на 15 день противорецидивной ПХТ.

Неблагоприятная прогностическая группа:

- Рецидив менее чем через 1,5 года от диагностики ОМЛ (ранний рецидив)
- Поздний комбинированный рецидив
- Первично рефрактерная форма ОМЛ
- Частичный ответ (M-2 ответ) или отсутствие ответа (M-3) по КМ на 15 день от начала противорецидивной ПХТ
- Рецидив или рефрактерная форма вторичного ОМЛ.

**Изменение иммунофенотипа злокачественных клеток при рецидиве
острого миелоидного лейкоза у детей**

Из 54 пациентов в это исследование были включены 26 пациентов (13 мальчиков и 13 девочек) в возрасте от 1 года до 16 лет с диагнозом ОМЛ, у которых впоследствии развился рецидив заболевания. Пациенты с

промиелоцитарным лейкозом в анализ не включены. Распределение ОМЛ по FAB-вариантам представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Варианты ОМЛ в соответствии с FAB-классификацией

FAB-вариант		M0	M1	M2	M4	M5	M6	Всего
Количество пациентов	абс.	1	5	8	6	5	1	26
	%	3,8	19,2	30,8	23,1	19,2	3,8	100

Среди больных, включенных в исследование, преобладали M2- и M4-варианты ОМЛ (30,8% и 23,1%, соответственно).

Диагноз был установлен на основании клинико-гематологических показателей, морфологического, цитохимического и иммунофенотипического исследований КМ.

Сопоставление «иммунологического портрета» лейкемических бластов при инициальной диагностике и в рецидиве ОМЛ показало, что в 21 из 26 случаев (80,7%) происходит изменение иммунологических маркеров (Таблица 3).

Таблица 3 – Частота экспрессии антигенов при инициальной диагностике и в рецидиве ОМЛ

Антиген	Инициальная диагностика		Рецидив	
	абс.	%	абс.	%
CD4	2/25	8,0	2/16	12,5
CD7	6/26	23,1	6/26	23,1
CD10	1/25	4,0	1/23	4,3
CD13	19/26	73,1	16/25	64,0
CD19	7/26	26,9	3/26	11,5
CD33	21/25	84,0	24/25	96,0
CD34	17/23	73,9	15/25	60,0
CD38	13/16	81,3	21/23	91,3
CD56	8/16	50,0	7/18	38,9

Продолжение таблицы 3

CD61	1/18	5,6	0/18	0
CD64	7/21	33,3	6/21	28,6
CD117	9/10	90,0	11/11	100
HLA-DR	24/26	92,3	23/26	88,5

Антиген CD13 — аминопептидаза N — представляет собой трансмембранный гликопротеин с длинным внеклеточным участком и короткой (8–10 аминокислот) внутриклеточной NH₂-концевой частью. Он экспрессируется на поверхности клетки в виде нековалентно связанного гомодимера. Обнаруживается на поверхности большинства клеток миелоидного происхождения, включая нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и моноциты, а также на части клеток-предшественников. Отсутствует на В- и Т-лимфоцитах, а также эритроцитах и тромбоцитах. Экспрессия антигена CD13 в рецидиве была достоверно ассоциирована с первичным иммунофенотипом (точный критерий Фишера, $p = 0,012$): при наличии антигена в дебюте заболевания (73,1%) экспрессия в рецидиве имела место в 64,0% случаев.

Антиген CD56, в случае его отсутствия при инициальном иммунофенотипировании, не определялся на бластах и в рецидиве; в то же время при наличии этого антигена в дебюте его экспрессия сохранялась и в рецидиве (в 38,9% случаев наличия антигена CD56 при диагностике его экспрессия определялась и в рецидиве), ассоциация достоверна, $p = 0,041$. Подобная закономерность наблюдалась также для антигена CD64: отсутствие, как и наличие антигена на бластах при диагностике достоверно чаще оставалось таковым при рецидиве, $p = 0,006$. Для антигена CD7 также имела место ассоциация экспрессии при диагностике и в рецидиве, $p = 0,013$.

Антиген CD19, при его наличии на опухолевых клетках при инициальной диагностике, в рецидиве чаще переставал определяться на бластных клетках, $p = 0,167$. Антиген CD19 представляет собой мембранный гликопротеин I типа. CD19 — это молекула сигнальной трансдукции, которая в составе В-клеточного

рецептора регулирует процесс развития, активации и дифференцировки лимфоцитов; экспрессируется на поверхности всех нормальных В-лимфоцитов, как предшественников, так и зрелых клеток, а также на нормальных плазматических клетках. Антиген может присутствовать на поверхности фолликулярных дендритических клеток и ранних клеток миеломоноцитарной линии. Он отсутствует на поверхности Т-лимфоцитов, НК-клеток, моноцитов и гранулоцитов. Это общий В-клеточный антиген, который в ряде случаев экспрессирован на клетках ОМЛ. Экспрессия антигенов CD33, CD34, CD4, HLA-DR и CD38 при диагностике не была достоверно связана с экспрессией в рецидиве ($p = 1,0$; $p = 0,131$; $p = 0,242$; $p = 1,0$; $p = 0,188$, соответственно).

Антиген CD10 определялся при диагностике на части бластных клеток только у одного пациента; эта экспрессия сохранялась у этого пациента и в рецидиве заболевания.

Антиген CD117 обнаруживался во всех случаях в рецидиве ОМЛ; при диагностике отсутствовал лишь у одного пациента. CD117 (c-kit) представляет собой трансмембранный тирозинкиназный рецептор, который кодируется протоонкогеном c-kit. Он экспрессируется во многих тканях, включая кроветворные стволовые клетки.

Оценка ответа на лечение по КМ производилась на 15 день от начала терапии и после восстановления показателей крови, но не позднее 28 дня от начала первого курса терапии индукции второй ремиссии. Оценка эффекта включала цитологические критерии:

- Полный ответ (ПО, М-1) – при количестве бластов в пунктате КМ менее 5% и отсутствии бластов в общем анализе крови; восстановление абсолютного числа нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, независимо от трансфузий компонентов крови (эритроцитная взвесь, концентрат тромбоцитов и пр.) и отсутствие внекостномозговых опухолевых очагов. У пациентов с экстрамедуллярным поражением критерием ПО считалось полное исчезновение очагов поражения при клиническом и инструментальном обследовании.

При стабильном сохранении указанных показателей в течение 1 месяца – констатировалась полная ремиссия (ПР).

- Частичный ответ (М-2) – в случае регистрации значительного уменьшения числа бластных клеток (более 50% от исходного, при этом их процент в пунктате КМ не должен превышать 25%), нормализации показателей периферической крови с незначительными отклонениями от необходимых параметров (полное отсутствие бластов в общем анализе крови, число тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$).

- Отсутствие ответа (М-3) – в случае регистрации количества бластных клеток в КМ более 25% или развитие/сохранение экстрамедуллярного очага болезни.

Оценка ответа по ликвору производилась после первого курса ПХТ индукции второй ремиссии.

По окончании терапии индукции второй ремиссии и подтверждении сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии, дальнейшая тактика предусматривала проведение алло-ТГСК при наличии полностью совместимого донора. При отсутствии полностью совместимого донора рассматривалось иное терапевтическое решение:

- Ауто-ТГСК
- Гапло-ТГСК
- Поддерживающая терапия (метотрексат, 6-меркаптопурин, весаноид, депакин – внутрь; цитарабин - подкожно).

Распределение пациентов по полу и возрасту в зависимости от схемы противорецидивной терапии представлено в таблицах 4 и 5.

При сравнении распределения пациентов, получавших лечение по всем схемам, не было выявлено достоверной разницы в зависимости от пола ($p=0,1$) и возраста ($p=0,5$).

Таблица 4 – Распределение пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ, в зависимости от схемы терапии индукции второй ремиссии и возраста

Возраст, лет	Схема терапии индукции второй ремиссии									
	2FLA		НАМ + флударабин вепезид		НАМ + FLA		FLA + азацитидин		Иные схемы	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1,1-3	3	5,6	1	1,9	1	1,9	0	0	2	3,7
3,1-7	2	3,7	5	9,3	2	3,7	4	7,4	1	1,9
7,1-14	5	9,3	10	18,5	5	9,3	4	7,4	1	1,9
>14	1	1,9	3	5,6	2	3,7	2	3,7	0	0
Всего	11	20,4	19	35,2	10	19,6	10	19,6	4	7,4

Таблица 5 – Распределение больных с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ по полу с учетом схемы терапии индукции второй ремиссии

Схема терапии индукции второй ремиссии	Пол				Общее количество больных	
	Мальчики		Девочки			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2FLA	6	11,1	5	9,3	11	20,4
НАМ + флударабин, вепезид	13	24,1	6	11,1	19	35,2
НАМ + FLA	8	14,8	2	3,7	10	18,5
FLA + азацитидин	3	5,6	7	13,0	10	18,5
Иные схемы	2	3,7	2	3,7	4	7,4
Всего	32	59,3	22	40,7	54	100

Результаты исследования

Из 54 пациентов, включенных в исследование, у 36 (66,7%) был достигнут второй полный (M-1) клинико-гематологический ответ после первого курса, у 13

(24,1%) пациентов был отмечен М-2 ответ, 1 (1,8%) пациент из числа случаев с М-2 ответом – погиб от сепсиса; среди 5 (9,3%) пациентов с М-3 ответом после первого курса противорецидивной ПХТ (количество бластов в КМ составляло 27-69%), один (1,9%) пациент с количеством бластов в КМ 69% погиб от прогрессирования ОМЛ до проведения второго противорецидивного курса индукции повторной ремиссии.

Следующий курс терапии индукции второй ремиссии был проведен 52 (96,3%) пациентам. Результаты цитологического ответа по КМ после первого и второго курсов терапии представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты цитологического ответа по костному мозгу после первого и второго курсов терапии индукции второй ремиссии

Ответ после 1 курса	абс.	%	Смерть после 1 курса	%	Ответ после 2 курса	абс.	%	Смерть после 2 курса	%
М-1	36	66,6	-	0	М-1	29	55,8	4	7,7
М-2	13	24,1	1	1,8	М-2	11	21,1	1	1,9
М-3	5	9,3	1	1,8	М-3	12	23,1	11	21,2
Всего	54	100	2	3,7	Всего	52	100	16	30,8

Среди 36 пациентов с М-1 ответом после первого курса противорецидивной ПХТ, только у 25 (69,4%) удалось сохранить ПО после завершения второго курса, у 9 (25,0%) отмечен М-2 ответ, у 2 (5,6%) произошло прогрессирование ОМЛ.

Из 13 больных с М-2 ответом после первого курса терапии индукции второй ремиссии 1 (7,7%) пациент погиб от инфекционных осложнений, 3 (23,1%) достигли М-1 ответа после второго курса терапии, 1 (7,7%) пациент сохранил М-2 ответ и в 8 (61,5%) случаях отмечено прогрессирование ОМЛ.

Среди 5 пациентов с М-3 ответом после первого курса ПХТ 1 пациент погиб от прогрессии заболевания на 17 день от начала противорецидивной терапии, 1

пациент достиг полного клинико-гематологического ответа, 1 - частичного (M-2) ответа, 2 пациентов так и не достигли ремиссии.

Оценка эффективности терапии

Среди 54 больных р/р ОМЛ, получивших пять разных программ противорецидивной ПХТ, пациенты после 2FLA и HAM + FLA чаще достигали клинико-гематологического ответа (M-1/M-2); 81,8% и 80,0% соответственно, чем пациенты получившие программы HAM + флударабин + вепезид (M-1/M-2=73,7%), FLA + азацитидин (M-1/M-2=70,0%) и иную программу (M-1/M-2=50,0%) ($p=0,1$) (Рисунок 2).

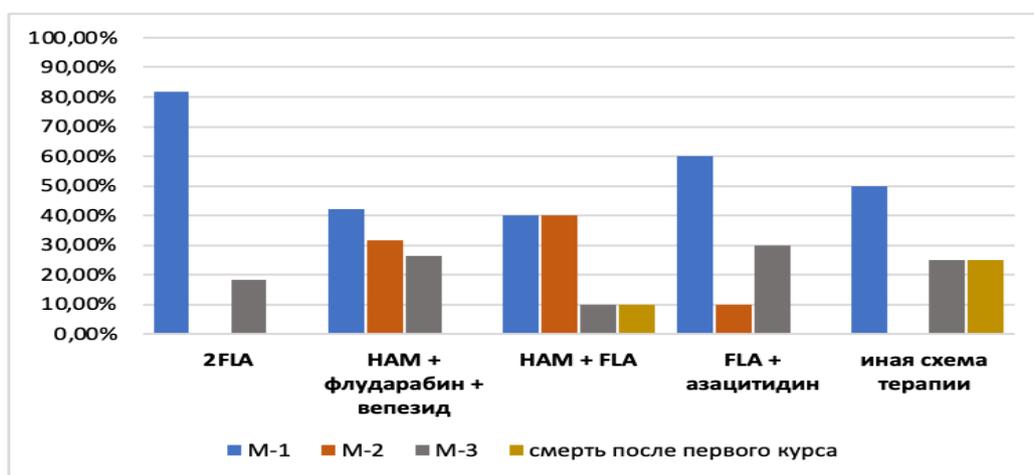


Рисунок 2 – Ответ на лечение в зависимости от схемы индукции второй ремиссии у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ

При анализе результатов достижения второй ремиссии после первого курса ПХТ, в зависимости от включения эпигенетических препаратов (азацитидин, децитабин, вальпроевая и полностью транс-ретиноевая кислоты) показана достоверная ($p=0,003$) эффективность в достижении M-1/M-2 ответа в группе из 27 пациентов где применялась эпигенетическая терапия: M-1 ответ достигнут у 16 (59,3%) пациентов, M-2 ответ - у 11 (40,7%) пациентов (M-1/M-2 = 100%) в сравнении с группой пациентов ($n=27$) получавших лечение без эпигенетических агентов, где 20 (74,1%) пациентов достигли M-1 ответа, 2 (7,4%) пациентов

достигли M-2 ответа ($M-1/M-2 = 81,5\%$) и 5 (18,5%) пациентов ответа не достигли (Рисунок 3).

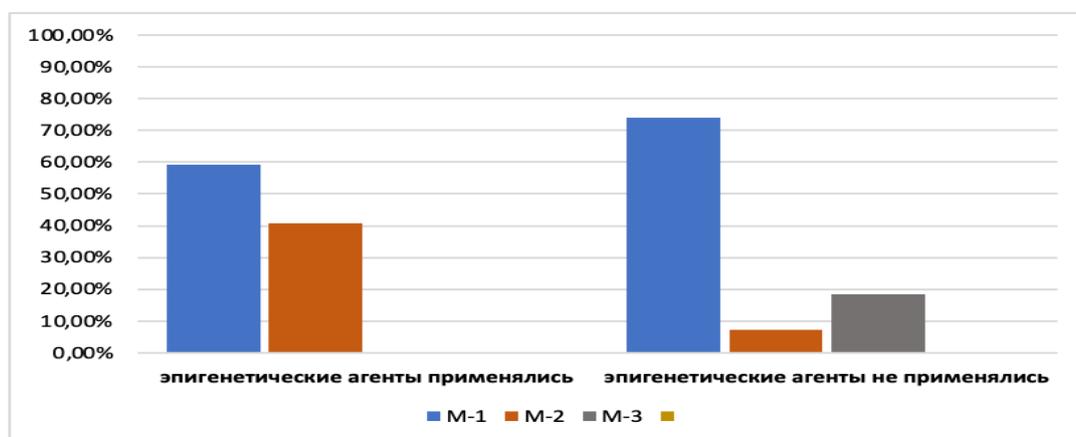


Рисунок 3 – Характеристика ответа при рецидивах и рефрактерных ОМЛ в зависимости от применения эпигенетических агентов в терапии индукции второй ремиссии

Результаты выживаемости

Пятилетняя ОВ пациентов из благоприятной группы риска достигла $60,0 \pm 21,9\%$, тогда как у больных из неблагоприятной группы риска ОВ была почти в 2 раза ниже - $27,0 \pm 9,1\%$ ($p=0,2$) (Рисунок 4).

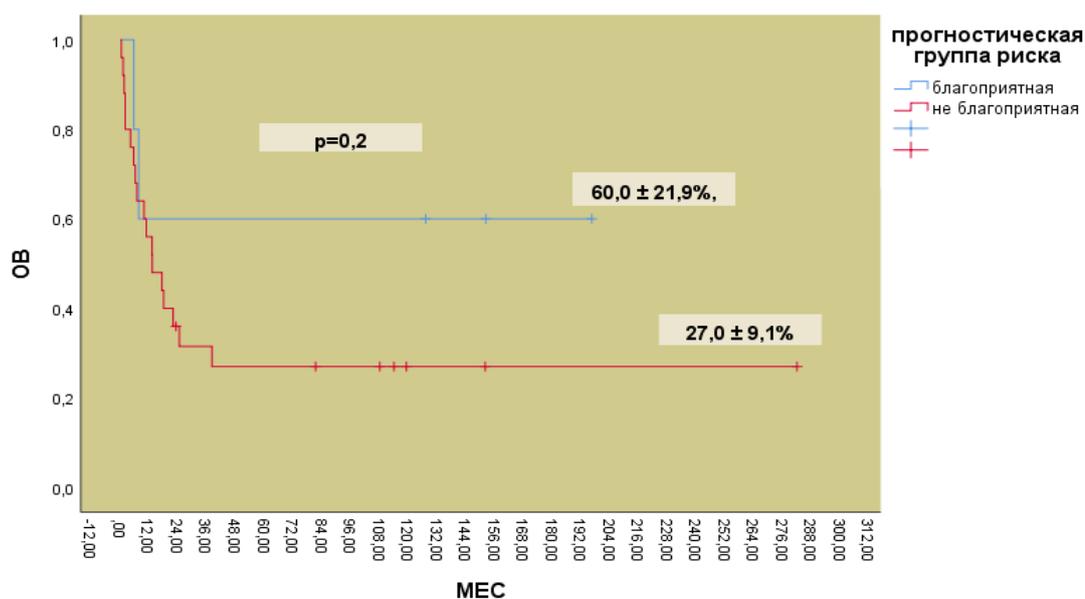


Рисунок 4 – ОВ в зависимости от прогностической группы риска при рецидивах и рефрактерных ОМЛ

ОВ пациентов в зависимости от схемы противорецидивной терапии была лучше при использовании схемы 2 FLA - $36,4 \pm 14,5\%$ (средний период наблюдения $83,4 \pm 29,2$ мес.), а также HAM + FLA - $48,0 \pm 16,4\%$ (средний период наблюдения $101,3 \pm 29,8$ мес.), тогда как ОВ пациентов, получавших лечение по схеме HAM + флударабин + вепезид составила $21,1 \pm 9,4\%$ при среднем периоде наблюдения $65,9 \pm 25,6$ мес, FLA + азацитидин - $30,0 \pm 14,5\%$ при среднем периоде наблюдения $36,4 \pm 14,1$ мес. ($p=0,3$) (Рисунок 5).

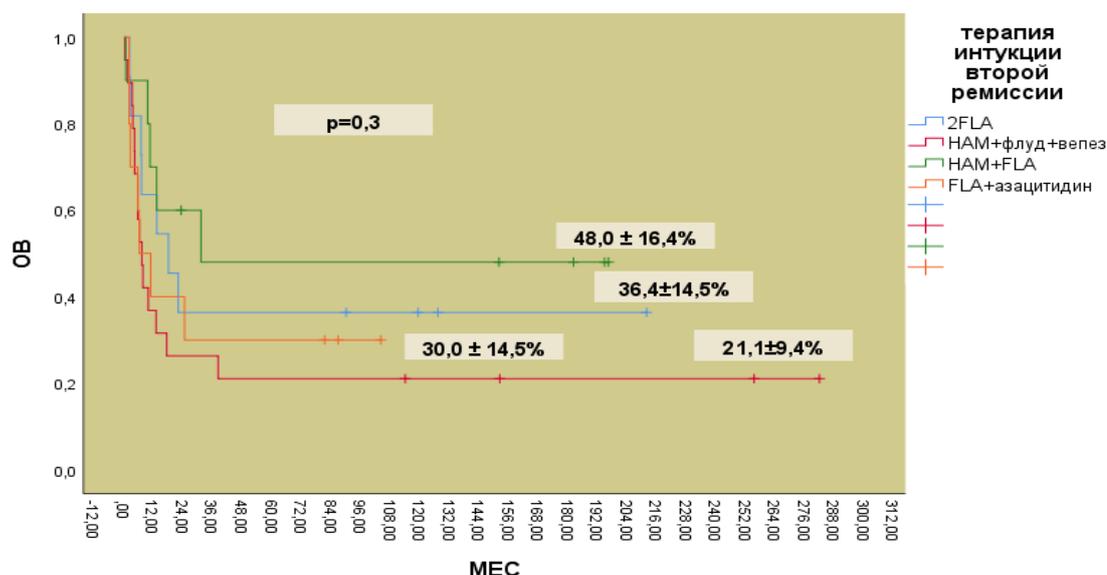


Рисунок 5 – ОВ пациентов с рецидивами и рефрактерными ОМЛ в зависимости от схемы противорецидивной терапии

Сравнительный анализ БСВ и ОВ проводился между 4 основными программами терапии повторной индукции ремиссии.

В группе из 4 пациентов ($7,5\%$), которые получили иную противорецидивную химиотерапию, показатель БСВ составил $25,0 \pm 21,7\%$ при среднем периоде наблюдения $29,0 \pm 22,8$ мес.

Дополнительно были проанализированы пациенты с рецидивами и рефрактерными формами острого миелоидного лейкоза в зависимости от включения эпигенетической терапии в режим противорецидивной полихимиотерапии. БСВ пациентов, в программу лечения которых были включены эпигенетические агенты, оказалась $31,3 \pm 9,1\%$ при среднем периоде

наблюдения $63,8 \pm 15,8$ мес. БСВ пациентов без использования эпигенетической терапии - $20,8 \pm 8,0\%$ при среднем периоде наблюдения $66,3 \pm 21,8$ мес. ($p=0,4$) (Рисунок 6).

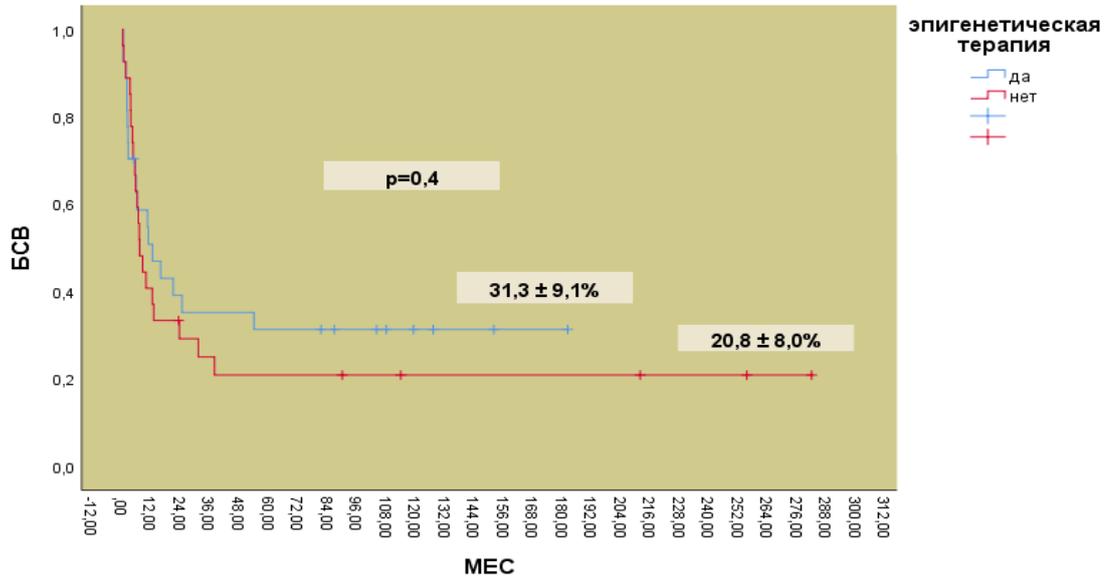


Рисунок 6 – БСВ пациентов с рецидивами и рефрактерными ОМЛ в зависимости от включения в программу терапии эпигенетических агентов

ОВ пациентов получивших ауто-ТГСК составила $37,5 \pm 17,1\%$, при среднем периоде наблюдения $114,6 \pm 45,8$ мес. (Рисунок 7).

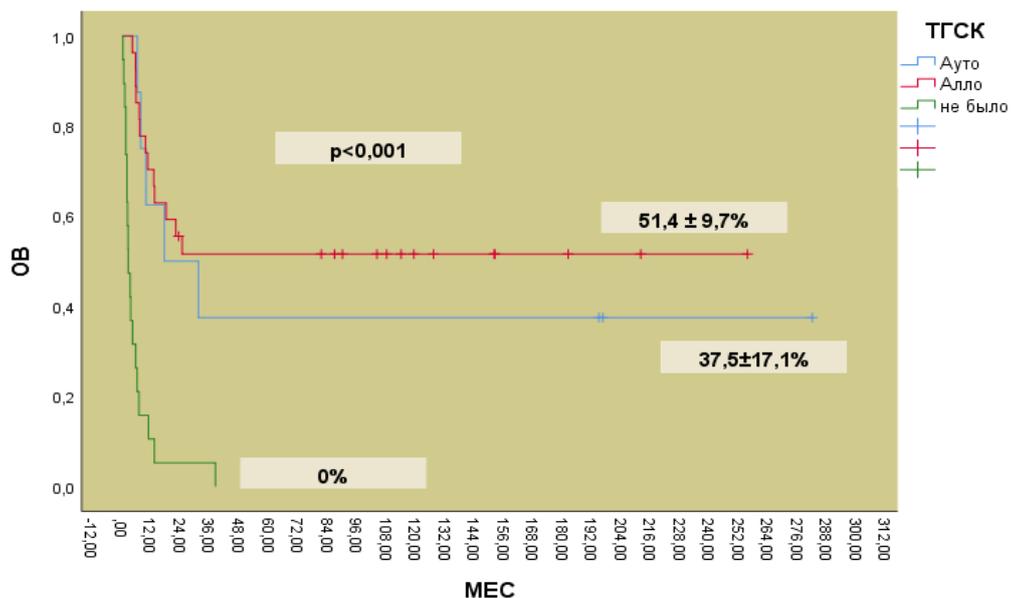


Рисунок 7 – ОВ пациентов с рецидивами и рефрактерными ОМЛ в зависимости от вида ТГСК

Проведение алло-ТГСК позволяет добиться ОВ в $51,4 \pm 9,7\%$, при среднем периоде наблюдения $137,1 \pm 23,6$ мес., выживаемость пациентов не получивших ТГСК - 0%, при среднем периоде наблюдения $5,5 \pm 1,9$ мес. ($p < 0,001$).

Выводы

1. Эволюция лейкоз-ассоциированного иммунологического фенотипа при рецидивах острых миелоидных лейкозов у детей встречается с частотой 80,7%. Динамика изменений иммунологического фенотипа при рецидивах острых миелоидных лейкозах в сравнении с исходными данными заключается в снижении экспрессии антигена CD19 (71,4%) при сохранении экспрессии антигенов CD13, CD117, HLA-DR и CD64.

1. При рецидивах острых миелоидных лейкозов у детей обнаружение цитогенетических aberrаций типа $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13.1q22)$, $t(16;16)(p13.1;q22)$, изолированный костномозговой рецидив и факт достижения костномозговой ремиссии на 15-й день первого противорецидивного цикла имеют важное дополнительное прогностически благоприятное значение и позволяют рассчитывать на долгосрочное сохранение ремиссии.

2. В прогностически благоприятной группе риска показатель 5-летней общей выживаемости составил 60%. В прогностически неблагоприятной группе риска без указанных цитогенетических [$t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13.1q22)$, $t(16;16)(p13.1;q22)$] и клинических параметров прогноза 5-летняя общая выживаемость оказалась равной лишь 27%.

3. При рецидивах и рефрактерных острых миелоидных лейкозах у детей непосредственный общий ответ после двух противорецидивных флударабин/цитарабин-содержащих циклов составил 81,8% (FLA+FLA) и 80% (HAM+FLA). Частота полных ремиссий в группе FLA+FLA – 81,8%, в группе HAM+FLA - 40%. Пятилетняя общая выживаемость в группе FLA+FLA составила 36,4%, HAM+ FLA - 48% ($p > 0,05$).

4. При рецидивах и рефрактерном течении острых миелоидных лейкозов у детей включение в программы лечения наряду с эпигенетическими препаратами, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток существенно улучшает результаты терапии. Десятилетняя общая выживаемость в группе с алло-ТГСК составила 51,4%, в группе с ауто-ТГСК оказалась равной 37,5%.

Практические рекомендации

1. Все пациенты с рецидивами и рефрактерными ОМЛ должны рассматриваться, как потенциальные кандидаты для выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

1. При рецидивах и рефрактерных ОМЛ необходимо проводить цитогенетические и иммунологические исследования бластных клеток с обязательным сопоставлением полученных данных с исходными характеристиками опухолевого клона.

2. На основании комплексного обследования (клинического, лабораторного, инструментального) каждого пациента с рецидивом и рефрактерным ОМЛ стратифицировать в прогностическую группу риска.

3. Пациентам с рецидивами и рефрактерными ОМЛ рекомендованной схемой выбора для индукции повторной ремиссии считать FLA+FLA или HAM+FLA с включением эпигенетических препаратов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные в результате диссертационного исследования данные позволят определить универсальную тактику ведения и лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами острого миелоидного лейкоза, улучшить качество жизни и результаты лечения больных. Установленные данные о стабильности ряда антигенов (CD7, CD13, CD56, CD64, CD117, HLA-DR) опухолевых клеток при рецидиве ОМЛ в сравнении с первичным заболеванием, могут быть использованы при мониторинге минимальной остаточной болезни на основе

индивидуального лейкоз-ассоциированного иммунофенотипа, в том числе, в поздние сроки после достижения пациентом ремиссии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Немировченко, В.С. Деметилирование ДНК в лечении детей с острыми миелоидными лейкозами / В.С. Немировченко, Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, И.Н. Серебрякова, Б.В. Курдюков, А.В. Попа, **Ф.А. Махачева** // Успехи молекулярной онкологии. – 2015. – Т.2, № 4. – С. 49-50.
2. **Махачева, Ф.А.** Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему / Ф.А. Махачева, Т.Т. Валиев // Онкогематология. – 2020. – Т.15, №1. – С. 10-27. (Журнал ВАК).
3. **Махачева, Ф.А.** Особенности вторичного острого миелоидного лейкоза у детей / Ф. А. Махачева, Т.Т. Валиев // Онкогематология. – 2020. – Т.15, №4. – С. 12-17. (Журнал ВАК).
4. **Махачева, Ф.А.** Изменение иммунофенотипа злокачественных клеток при рецидиве острого миелоидного лейкоза у детей / Ф.А. Махачева, А.Д. Палладина, Т.Т. Валиев // Иммунология гемопозеза. – 2021. – Т.19, № 1–2. – С. 18-29.
5. **Махачева, Ф.А.** Рецидивы и рефрактерные формы острого миелоидного лейкоза – нерешенная проблема детской онкологии / Ф.А. Махачева, Т. Т. Валиев // Вестник гематологии. – 2022. – Т.18, № 2. – С. 68-69.
6. **Махачева, Ф.А.** Иммунологические особенности опухолевых клеток при рецидиве острого миелоидного лейкоза / Ф.А. Махачева, Т.Т. Валиев // Третий всероссийский педиатрический форум студентов и молодых ученых с международным участием: «Сборник тезисов». (Москва, 18-20 мая 2022 г.) – Москва: Издательство Сеченовского Университета, 2022. – С. 263-264.