

Результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей с включением эпигенетических препаратов

В.С. Немировченко¹, М.А. Шервашидзе¹, Т.Т. Валиев¹, К.Л. Кондратчик²

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Введение. Показатели общей выживаемости детей с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) в настоящее время не превышают 70 %. Интенсивность современных программ химиотерапии ОМЛ достигла предела, и дальнейшая эскалация доз химиопрепаратов в целях улучшения результатов лечения невозможна, поскольку сопряжена с развитием жизнеугрожающих осложнений. Для повышения эффективности программной терапии ОМЛ ведется поиск новых методов воздействия на опухолевую клетку: изучается терапевтический потенциал таргетных и эпигенетических препаратов.

Цель исследования – оценить эффективность эпигенетических препаратов (азациитидин, децитабин, полностью транс-ретиноевая и вальпроевая кислоты) в комбинации с протоколом AML-BFM 2004 при лечении ОМЛ у детей.

Материалы и методы. В исследование, проведенное с июня 2012 г. по январь 2018 г., были включены 80 пациентов с впервые диагностированным ОМЛ. Возраст больных составил от 8 мес до 17 лет (средний возраст 6,7 ± 0,6 года). Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от проводимого протокола лечения. В 1-ю группу включены 34 больных, которые получали лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, во 2-ю – 46 пациентов, которым проводили терапию по протоколу AML-BFM 2004.

Результаты. Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости больных 1-й группы независимо от прогностической группы риска составил 66,7 ± 11,7 %, 2-й группы – 68,9 ± 9,9 %. Бессобытийная выживаемость (БСВ) в 1-й группе оказалась равной 66,7 ± 11,7 %, во 2-й – 50,4 ± 10,2 %. Общая выживаемость – 66,7 ± 14,3 и 66,9 ± 7,5 % соответственно. При анализе показателей выживаемости больных группы неблагоприятного прогноза оказалось, что 3-летняя безрецидивная выживаемость в 1-й группе составила 69,1 ± 11,9 %, во 2-й – 64,9 ± 11,3 % ($p = 0,8$); БСВ – 69,1 ± 11,9 и 44,8 ± 11,3 % ($p = 0,13$); 3-летняя общая выживаемость – 69,4 ± 14,6 и 64,4 ± 7,9 % соответственно.

Заключение. Эффективность децитабина в режиме «окна» оказалась выше, чем азациитидина. Эпигенетическая терапия в сочетании с протоколом AML-BFM 2004 позволила получить более высокие показатели БСВ за счет снижения индукционной летальности и смертности от инфекционных осложнений: БСВ больных ОМЛ 1-й группы оказалась на 16 % выше, чем у пациентов 2-й группы. Кроме этого, отмечено увеличение БСВ на 25 % у больных группы неблагоприятного прогноза, в программу терапии которых были включены эпигенетические препараты (1-я группа) – 69,1 ± 11,9 % против 44,8 ± 11,3 % соответственно ($p = 0,13$). Тем не менее общая выживаемость в обеих группах оказалась одинаковой – 66 % (в 1-й группе – 66,7 ± 14,3 %, во 2-й – 66,9 ± 7,5 %).

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, химиотерапия, эпигенетическая терапия, лечение, дети

Для цитирования: Немировченко В.С., Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Кондратчик К.Л. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей с включением эпигенетических препаратов. Онкогематология 2020;15(2):19–28.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-19-28



Treatment results of pediatric acute myeloid leukemia with epigenetic drugs addition

V.S. Nemirovchenko¹, M.A. Shervashidze¹, T.T. Valiev¹, K.L. Kondratchik²

¹Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninsky Pereulok, Moscow 119049, Russia

Background. Currently, overall survival rate for pediatric patients with acute myeloid leukemia (AML) do not exceed 70 %. The intensity of modern AML chemotherapeutic programs has reached its limit, and further chemotherapy dose escalation for treatment results improvement is impossible, because it fraught with life-threatening complications. It is investigating a new ways of tumor treatment for improvement of AML patient's survival level: therapeutic efficacy of targeted and epigenetic drugs.

Objective: to evaluate the efficacy of epigenetic drugs (azacitidine, decitabine, all-trans-retinoid acid and valproic acid) in combination with AML-BFM 2004 protocol for treatment of pediatric AML.

Materials and methods. 80 patients with primary AML diagnosis were enrolled the study. Age was ranged from 8 months to 17 years (median 6.7 ± 0.6 years). From June 2012 to January 2018 all patients were subdivided in two treatment groups. 1st group included 34 patients treated with NII POH AML 2012 protocol, 2nd group – 46 patients treated by AML-BFM 2004 protocol.

Results. 3-year relapse-free survival in 1st group, regardless of prognostic risk group, was 66.7 ± 11.7 %, 2nd group – 68.9 ± 9.9 %. Event-free survival (EFS) for patients from 1st group was 66.7 ± 11.7 %, from 2nd group – 50.4 ± 10.2 %. Overall survival in 1st group was 66.7 ± 14.3 %, 2nd group – 66.9 ± 7.5 %. For patients with unfavorable risk from 1st treatment group 3-year relapse-free survival was 69.1 ± 11.9 %, 2nd – 64.9 ± 11.3 % ($p = 0,8$). EFS – 69.1 ± 11.9 and 44.8 ± 11.3 % respectively ($p = 0,13$). 3-year overall survival for patients with unfavorable risk group was 69.4 ± 14.6 and 64.4 ± 7.9 % in 1st and 2nd treatment groups respectively.

Conclusion. The efficacy of decitabine in “window” regimen was higher in contrast to azacitidine; epigenetic therapy with AML-BFM 2004 protocol allow us to achieve a higher EFS, because of induction mortality and infection-related death decrease – EFS in 1st group was 16 % higher than in 2nd. Besides, EFS in unfavorable risk group, who treated with epigenetic drugs, was 25 % higher – 69.1 ± 11.9 % and 44.8 ± 11.3 % in 1st and 2nd groups respectively ($p = 0.13$). Nevertheless, overall survival in both groups was the same – 66 % (1st – 66.7 ± 14.3 % and 2nd – 66.9 ± 7.5 %).

Key words: acute myeloid leukemia, chemotherapy, epigenetic therapy, treatment, children

For citation: Nemirovchenko V.S., Shervashidze M.A., Valiev T.T., Kondratchik K.L. Treatment results of pediatric acute myeloid leukemia with epigenetic drugs addition. *Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(2):19–28. (In Russ.).*

Введение

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) представляют собой гетерогенную группу острых лейкозов, различных по клиническим, иммунофенотипическим, молекулярно-биологическим и цитогенетическим характеристикам. Результаты лечения детей с ОМЛ значительно улучшились благодаря стратификации на группы прогностического риска, достижениям химиотерапии, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), оптимизации поддерживающей и сопроводительной терапии. Критерии групп риска включают не только морфоиммунологические характеристики опухолевых клеток, но и цитогенетические, молекулярно-биологические особенности бластных клеток (транслокации t(16;16), inv(16)(p13.1q22), t(8;21)(q22; q22), t(9;11), t(10;11), t(6;9), -7, -5, -5q; обнаружение реарранжировок *FLT3*, *MLL*) [1, 2]. Химиотерапия детей с ОМЛ включает высокие дозы цитарабина в сочетании с антрациклинами, а в некоторых случаях в качестве консолидации – высокодозную химиотерапию с аллогенной ТГСК (алло-ТГСК). Несмотря на достижение максимальной интенсивности современных химиотерапевтических программ лечения ОМЛ, показатели многолетней общей выживаемости (ОВ) больных не превышают 70 % [3, 4].

Полученные в настоящее время результаты лечения ОМЛ у детей являются неудовлетворительными, и одно из возможных направлений дальнейшего совершенствования терапии ОМЛ – расширение показаний к проведению ТГСК. Существенно увеличивается количество частично совместимых родственных алло-ТГСК при ОМЛ как при рецидивах заболевания, так и в первую ремиссию. При этом процедура ТГСК имеет в ряде случаев соматические противопоказания и продолжает оставаться достаточно дорогостоящей, доступной только в крупных федеральных центрах [4, 5].

Другой способ, позволяющий улучшить результаты лечения ОМЛ, – терапевтическое воздействие на молекулярно-биологические основы лейкозогенеза (сорафениб, гемтузумаб озогамин, венетоклакс, мидостаурин, лестауртиниб). Не менее перспективной мишенью для терапевтического воздействия считаются

эпигенетические события, происходящие в опухолевой клетке при ОМЛ. Например, метилирование ДНК и модификации гистонов являются первичными потенциально обратимыми эпигенетическими процессами при лейкозах [6, 7]. Аналог нуклеозидов децитабин и 5-азациитидин – деметилирующие агенты, наиболее широко изученные и применяемые в лечении ОМЛ и миелодиспластического синдрома. Децитабин ингибирует ДНК-метилтрансферазы и вызывает снижение уровня метилирования ДНК. Азациитидин встраивается в ДНК и РНК, приводя к инактивации метилтрансфераз и гипометилированию ДНК [8]. Количественный анализ метилирования промоторов гиперметилированных генов продемонстрировал, что гипометилирующая активность децитабина сильнее, чем у азациитидина, в то время как результаты клинических исследований показали большую эффективность азациитидина [9].

Метилирование ДНК происходит в контексте с химической модификацией белков гистонов. Вальпроевая кислота – короткоцепочечная жирная кислота, пероральный антиконвульсант. Показано, что вальпроевая кислота индуцирует дифференцировку и трансформацию гемопоэтических клеток-предшественников и лейкозных бластных клеток в костном мозге и периферической крови пациентов с ОМЛ. Полностью транс-ретиноевая кислота – природный метаболит ретинола, принадлежащий к классу ретиноидов, который включает природные и синтетические аналоги. Полностью транс-ретиноевая кислота может индуцировать дифференцировку и апоптоз опухолевых клеток при разных вариантах ОМЛ. Сочетание химиотерапии с эпигенетическими препаратами – один из путей увеличения частоты ремиссий и выживаемости детей с ОМЛ. Так, в исследовании L. Goge и соавт. показано, что частота достижения негативного статуса минимальной остаточной болезни к этапу окончания индукционной терапии (химиотерапия в сочетании с децитабином) достигла 85 %, тогда как при проведении стандартного лечения – 67 % [9, 10]. Эффективность децитабина продемонстрирована не только в лечении пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, но при развитии

рецидива/рефрактерном течении, когда монотерапия децитабином позволила получить полную ремиссию у 38 % больных [10, 11].

Следовательно, для дальнейшего улучшения результатов лечения ОМЛ у детей необходимы разработка и анализ стратифицирующих критериев групп риска с использованием молекулярно-генетических особенностей опухолевого клона, оценка уровня минимальной остаточной болезни, включение в программу лечения препаратов с эпигенетическим и молекулярно-биологическим действием, определение групп пациентов с абсолютными показаниями для ТГСК от любого донора в первую ремиссию.

Цель исследования – анализ эффективности программной полихимиотерапии с эпигенетическими препаратами в лечении детей, больных ОМЛ.

Материалы и методы

В исследование, проведенное с июня 2012 г. по январь 2018 г., были включены 80 пациентов в возрасте от 8 мес до 17 лет (средний возраст $6,7 \pm 0,6$ года) с впервые установленным диагнозом ОМЛ. Наблюдение за больными продолжено по январь 2019 г. Распределение больных по полу было практически одинаковым: 43 (53,7 %) мальчика и 37 (46,3 %) девочек. Диагностика ОМЛ включала клинический анализ крови, морфоцитохимическое, иммунологическое и цитогенетическое исследования бластных клеток костного мозга.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от протокола проводимой терапии: больные 1-й группы ($n = 34$) получали лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012 (НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина), пациенты 2-й группы ($n = 46$) – AML-BFM 2004 (Морозовская детская городская клиническая больница).

Пациенты 1-й и 2-й групп были сопоставимы по полу и возрасту. Результаты цитогенетического исследования бластных клеток костного мозга больных обеих групп приведены в табл. 1.

Большинство пациентов 1-й группы (13 (38,2 %)) имели нормальный кариотип опухолевых клеток, у 7 (20,6 %) больных выявлена $t(8;21)$, при этом у 3 пациентов она сочеталась с другими аномалиями.

Во 2-й группе нормальный кариотип был обнаружен только у 1 (2,2 %) пациента, тогда как большинство больных имели те или иные хромосомные аномалии.

Дети 1-й группы были стратифицированы на 3 группы риска:

- стандартного – пациенты с $inv(16)$, $t(16;16)$, $t(8;21)$, $t(1;11)$, $t(1;22)$, мутацией *NPM1*, мутацией *CEBPA*;
- высокого – пациенты с $t(6;9)$, $t(10;11)$, $t(9;22)$, $del(7q-)$, $del(5q-)$, -7 , -5 , $t(3;5)$; $t(3;3)$, $del(3q-)$, более чем с 3 хромосомными аномалиями, исключая стандартные; наличие >25 % бластных клеток в миелограмме после 2 курсов индукционной терапии у больных со средним риском;
- среднего – остальные пациенты.

Таблица 1. Распределение пациентов с острым миелоидным лейкозом в зависимости от кариотипа, n (%)

Table 1. Distribution of children with acute myeloid leukemia according to karyotype, n (%)

Кариотип	1-я группа (n = 34) 1 st group (n = 34)	2-я группа (n = 46) 2 nd group (n = 46)	Всего (n = 80) Total (n = 80)
46 XY/46 XX	13 (38,2)	1 (2,2)	14 (17,5)
$t(8;21)$	4 (11,8)	3 (6,5)	7 (8,8)
$t(8;21)$ + другие аномалии $t(8;21)$ + other anomalies	3 (8,8)	0	3 (3,7)
$inv16/t(16;16)$	0	1 (2,2)	1 (1,2)
$t(9;11)$	2 (5,9)	5 (10,9)	7 (8,8)
$t(10;11)$	2 (5,9)	3 (6,5 %)	5 (6,3)
Другие MLL Other MLL	1 (2,9)	3 (6,5)	4 (5,0)
Сложный кариотип Complex karyotype	4 (11,8)	3 (6,5)	7 (8,8)
$del(7q-)$, $del(5q-)$, -7 , -5	1 (2,9)	3 (6,5)	4 (5,0)
Другие неклассифицируемые аномалии Other unclassified anomalies	2 (5,9)	4 (8,7)	6 (7,5)
Исследование не проведено Not done	2 (5,9)	20 (43,5)	22 (27,5)

В соответствии с данными критериями в группу стандартного риска были включены 4 (11,7 %) ребенка, среднего риска – 9 (26,5 %), высокого риска – 21 (61,8 %). При объединении групп среднего и высокого риска в группу неблагоприятного прогноза в нее включены 30 (88,2 %) детей.

Во 2-й группе пациенты были разделены на группы стандартного риска – 3 (6,5 %) больных с $inv(16)$ и $t(8;21)$ и неблагоприятного (высокого) риска (все остальные) – 43 (93,5 %).

Химиотерапию пациентам, включенным в исследование, проводили по протоколам на основе AML-BFM 2004, различия состояли в добавлении препаратов эпигенетического действия (полностью транс-ретиноевая и вальпроевая кислоты, азацитидин и децитабин) в программу лечения больных 1-й группы – протокол НИИ ДОГ ОМЛ 2012.

Проводимая терапия была риск-адаптированной. Больным со стандартным риском выполняли 1 курс индукционной терапии (АГЕ) длительностью 8 дней, состоявший из цитарабина (Ага-С) 100 мг/м²/сут внутривенно (в/в) капельно за 24 ч в 1–2-й дни, 100 мг/м² в/в капельно в течение 1 ч каждые 12 ч в 3–8-й дни; идарубицина 12 мг/м²/сут в/в капельно в течение 1 ч

в 3–5-й дни; этопозида (VP-16) 150 мг/м²/сут в/в капельно за 2 ч в 6–8-й дни. Пациентам групп среднего и высокого риска проводили 2 курса индукционной терапии АИЕ и НАМ (на 15-й день химиотерапии в режиме *timing*): Ага-С 3000 мг/м² в/в капельно в течение 3 ч каждые 12 ч в 1–3-й дни и митоксантрон 10 мг/м² в/в капельно в течение 30 мин в 3–4-й дни. Консолидация состояла из курса АИ, включавшего Ага-С 500 мг/м² в/в капельно в течение 24 ч в 1–4-й дни и идарубицин 7 мг/м² в/в капельно в 3-й и 5-й дни; второй курс НАМ состоял из Ага-С 1000 мг/м² в/в капельно в течение 3 ч каждые 12 ч в 1–3-й дни и митоксантрона 10 мг/м² в/в капельно в течение 30 мин в 3–4-й дни. Курс интенсификации (НАЕ) включал Ага-С 3000 мг/м² в течение 3 ч каждые 12 ч в 1–3-й дни и VP-16 125 мг/м² в/в капельно. В целях профилактики нейролейкоза проводили люмбальные пункции с интратекальным введением Ага-С в возрастной дозировке (пациентам младше 1 года вводили 20 мг Ага-С, от 1 до 2 лет – 26 мг, от 2 до 3 лет – 34 мг, старше 3 лет – 40 мг) в 1-й и последний дни блока химиотерапии, кроме курсов НАМ и НАЕ, при которых люмбальные пункции были однократными. По окончании основного лечения пациенты, которым не проводилась высокодозная химиотерапия с ТГСК, получали поддерживающую терапию в течение 1 года: Ага-С 40 мг/м²/сут однократно подкожно 4-дневным курсом на 1, 2, 3 и 4-м месяцах и 6-меркаптопурин 40 мг/м² ежедневно внутрь, а также 4 люмбальные пункции с интратекальным введением Ага-С.

Больным группы неблагоприятного (высокого) риска планировалось проведение алло-ТГСК при наличии родственного совместимого донора. Высокодозная химиотерапия с последующей алло-ТГСК была выполнена 10 (12,5 %) пациентам, из них 3 (8,8 %) – больные 1-й группы и 7 (15,2 %) – 2-й.

Препараты с эпигенетическим действием были включены в протокол лечения НИИ ДОГ ОМЛ 2012: полностью транс-ретиноевая кислота в дозе 45 мг/м² в 1–45-й дни от начала лечения, далее 14 дней при каждом курсе химиотерапии и каждые 14 дней в течение всей поддерживающей терапии с 14-дневным перерывом; вальпроевая кислота в дозе 25 мг/кг с 1-го дня терапии до окончания поддерживающей терапии; деметилирующие препараты – децитабин 20 мг/м² в/в капельно в течение 5 дней до первого курса индукционной терапии (у 5 (14,7 %) пациентов), с 16-го по 20-й день от начала курса АИЕ (у 23 (67,6 %) пациентов) и азацитидин в дозе 75 мг/м² в/в капельно с 16-го по 20-й день от начала первого курса индукционной терапии (у 6 (17,6 %) пациентов).

Цитологическое исследование костного мозга проводили до лечения, после 5 дней применения децитабина, на 15-й день первого курса и далее после каждого курса химиотерапии при восстановлении показателей кроветворения.

Ответ на индукционную химиотерапию оценивали на 15-й день от начала курса лечения согласно следующим критериям:

- полный ответ (М-1) – <5 % бластных клеток в костном мозге при отсутствии бластных клеток в периферической крови;
- частичный ответ (М-2) – 6–25 % бластных клеток в костном мозге при отсутствии бластных клеток в периферической крови;
- отсутствие ответа (М-3) – >25 % бластных клеток в костном мозге или развитие экстрамедуллярного очага болезни.

По восстановлению показателей кроветворения после индукционной химиотерапии определяли:

- ремиссию – <5 % бластных клеток в костном мозге; восстановление абсолютного числа нейтрофилов $>1,0 \times 10^9$ /л, тромбоцитов $>100 \times 10^9$ /л; отсутствие зависимости от трансфузий эритроцитной массы/тромбоконцентрата; отсутствие экстрамедуллярных очагов заболевания;
- отсутствие ремиссии – >6–25 % бластных клеток в костном мозге.

Анализ эффективности проведенного лечения оценивали на основании показателей ОВ, безрецидивной (БРВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости. БРВ рассчитывалась от момента начала лечения до момента возникновения рецидива; БСВ – от начала лечения до момента прекращения ремиссии независимо от причины; ОВ – от начала лечения до завершения исследования или смерти больного.

Статистическую обработку данных выполняли с применением пакета статистических программ SPSS 19.0. Построение кривых выживаемости проводили по методу Каплана–Майера. Для сравнительного анализа выживаемости различных групп использовали *log-rank*-тест. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Цитологическое исследование пунктатов костного мозга у пациентов до лечения и после 5 дней терапии децитабином не показало существенного снижения количества бластных клеток. Так, если до начала терапии количество бластных клеток в костном мозге составляло $64,48 \pm 12,9$ %, то после терапии – $53,6 \pm 16,2$ % ($p = 0,9$). На 15-й день лечения в данной группе у 2 (40,0 %) пациентов получен ответ М-1, у 2 (40,0 %) – М-2 и у 1 (20,0 %) – М-3. Эти данные послужили основанием переноса дня введения деметилирующих препаратов на 16–20-й дни от начала первого курса индукционной терапии.

Анализ пунктатов костного мозга остальных 75 больных, включенных в исследование, показал, что большинство пациентов ответили на терапию на 15-й день: М-1 отмечен у 64 (85,3 %), М-2 – у 7 (9,3 %) и М-3 – у 4 (5,3 %) больных ($p = 0,14$) (рис. 1).

В режиме *timing* 2 курса индукционной химиотерапии выполнено 29 пациентам – 27 (58,7 %) из 2-й группы и 2 (5,9 %) из 1-й. Пациентам, получавшим деметилирующие препараты (децитабин/азацитидин), химиотерапия в режиме *timing* не проводилась.

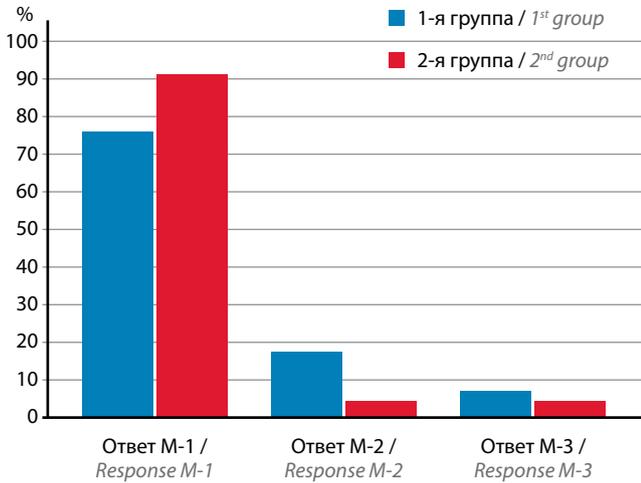


Рис. 1. Распределение пациентов с острым миелоидным лейкозом в зависимости от ответа на 15-й день лечения
Fig. 1. Patient distribution according to response on day 15

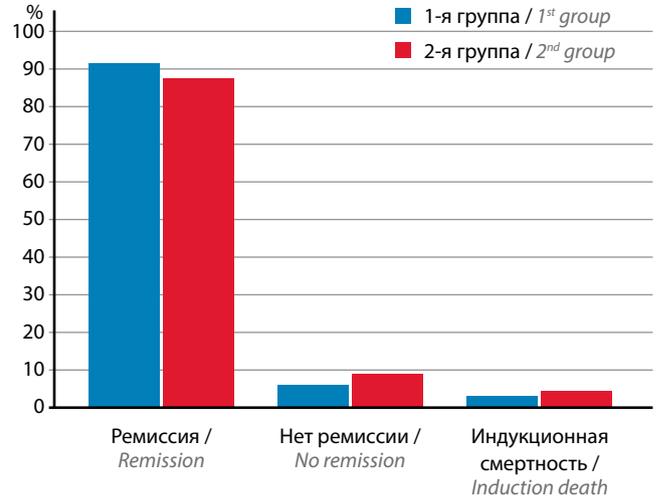


Рис. 2. Распределение пациентов с острым миелоидным лейкозом в зависимости от ответа на индукционную химиотерапию ($p = 0,83$)
Fig. 2. Patient distribution according to response on induction chemotherapy ($p = 0.83$)

По окончании индукционной химиотерапии у 71 (88,8 %) больного диагностирована ремиссия, 3 (3,8 %) пациента погибли от инфекционных осложнений. У 31 (91,2 %) из 34 пациентов 1-й группы достигнута ремиссия. На первом курсе индукционной химиотерапии погиб 1 (2,9 %) ребенок, который получил децитабин до начала лечения, а второй курс (НАМ) был начат на 15-й день в режиме *timing*. В 2 (5,9 %) случаях не было достигнуто ремиссии, эти больные были включены в группу пациентов, получавших в качестве деметилирующего препарата азацитидин. Эффективность индукционной терапии в зависимости от используемого деметилирующего агента приведена в табл. 2.

Таблица 2. Частота достижения ремиссии в зависимости от деметилирующего препарата и дня введения ($p = 0,8$), n (%)
Table 2. Remission rate depending on the demethylating drug and the day of administration ($p = 0.8$), n (%)

Деметилирующий препарат Demethylating drug	Ремиссия Remission	Нет ремиссии No remission	Индукционная летальность Induction death
Децитабин до лечения Decitabine before treatment	4 (80,0)	0	1 (20,0)
Децитабин в 16–20-й дни Decitabine 16–20 days	23 (100)	0	0
Азацитидин в 16–20-й дни Azacitidine 16–20 days	4 (66,7)	2 (33,3)	0
Всего Total	31 (91,25)	2 (5,9)	1 (2,9)

Во 2-й группе больных, получавших лечение без эпигенетических препаратов, в 40 (87,0 %) случаях была достигнута ремиссия, в 4 (8,7 %) случаях ремиссия

не получена, 2 (4,3 %) пациента погибли от инфекционных осложнений.

Следовательно, благодаря включению эпигенетических препаратов у большего числа пациентов удалось достичь ремиссии после индукционной химиотерапии (рис. 2), хотя количество полных ответов на 15-й день терапии в протоколе НИИ ДОГ ОМЛ 2012 было ниже (см. рис. 1).

При анализе длительности нейтропении в зависимости от включения в программную терапию препаратов эпигенетического действия было показано, что во 2-й группе нейтропения продолжалась $30,0 \pm 1,0$ дня, у детей, получивших децитабин до первого курса индукционной терапии, — $32,8 \pm 3,1$ дня, децитабин с 16-го по 20-й день, — $34,4 \pm 1,8$ дня, азацитидин с 16-го по 20-й день, — $40,0 \pm 3,8$ дня ($p = 0,14$).

Эффективность терапии больных ОМЛ, получавших децитабин до лечения и азацитидин, представлена в табл. 3.

Следует отметить, что обнаружение транслокации t(8;21) позволяет стратифицировать больного в группу стандартного риска, при этом 3 пациента 1-й группы с t(8;21) погибли в процессе терапии (1 случай индукционной летальности и 2 случая инкурабельных рецидивов).

Показатель БРВ больных 1-й группы составил $66,7 \pm 11,7$ % (средняя продолжительность наблюдения $42,5 \pm 4,4$ мес), 2-й группы — $68,9 \pm 9,9$ % (средняя продолжительность наблюдения $52,2 \pm 4,6$ мес) ($p = 0,86$) (рис. 3).

Показатель БСВ больных 1-й группы составил $66,7 \pm 11,7$ % (средняя продолжительность наблюдения $42,5 \pm 4,4$ мес), 2-й группы — $50,4 \pm 10,2$ % (средняя продолжительность наблюдения $41,5 \pm 4,8$ мес) ($p = 0,25$) (рис. 4).

Показатель ОВ больных 1-й группы составил $66,7 \pm 14,3$ % (средняя продолжительность наблюдения

Таблица 3. Результаты лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих децитабин до начала индукционной химиотерапии и азациитидин
 Table 3. Treatment results of patients with acute myeloid leukemia receiving decitabine prior to induction chemotherapy and azacitidine

Пациент Patient	Возраст, лет Age, years	Пол Gender	Деметирующий препарат Demethylating drug	Цитогенетика Cytogenetics	Риск Risk	Ответ на 15-й день терапии Response on day 15	Режим timing Timing regimen	Ремиссия (после индукционной терапии AIE + HAM) Remission (after AIE + HAM)	ВДХТ с ТДСК HDCT with HSCT	Исход Outcome
1	3	Женский Female	Децитабин в 0–5-й день (до химиотерапии) Decitabine 0–5 days (before chemotherapy)	46XX	Высокий High	M-3	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Жив без рецидива Alive without relapse
2	15	Мужской Male	Децитабин в 0–5-й день (до химиотерапии) Decitabine 0–5 days (before chemotherapy)	t(8;21) + другие аномалии t(8;21) + other	Высокий High	M-2	Нет No	Да Yes	Нет No	Рецидив/смерть Relapse/death
3	1	Мужской Male	Децитабин в 0–5-й день (до химиотерапии) Decitabine 0–5 days (before chemotherapy)	t(9;11)	Высокий High	M-1	Нет No	Да Yes	Нет No	Жив без рецидива Alive without relapse
4	12	Мужской Male	Децитабин в 0–5-й день (до химиотерапии) Decitabine 0–5 days (before chemotherapy)	t(8;21) + другие аномалии t(8;21) + other	Высокий High	M-2	Да Yes	–	–	Смерть в период индукционной терапии Induction death
5	1	Мужской Male	Децитабин в 0–5-й день (до химиотерапии) Decitabine 0–5 days (before chemotherapy)	Моносомия 7 Monosomy 7	Высокий High	M-1	Нет No	Да Yes	Да Yes	Рецидив/жив Relapse/alive
6	2	Женский Female	Азациитидин в 16–20-й день (на первом курсе индукционной терапии) Azacitidine 16–20 days (during 1 st induction course)	t(10;11)	Высокий High	M-1	Нет No	Да Yes	Нет No	Рецидив/смерть Relapse/death
7	3	Женский Female	Азациитидин в 16–20-й день (на первом курсе индукционной терапии) Azacitidine 16–20 days (during 1 st induction course)	t(8;21)	Стандарт- ный Standard	M-1	Нет No	Да Yes	Нет No	Рецидив/смерть Relapse/death

Окончание табл. 3
End of table 3

Пациент Patient	Возраст, лет Age, years	Пол Gender	Деметилирующий препарат Demethylating drug	Цитогенетика Cytogenetics	Риск Risk	Ответ на 15-й день терапии Response on day 15	Режим timing Timing regimen	Ремиссия (после индукционной терапии AIE + HAM) Remission (after AIE + HAM)	ВДХТ с ТПСК HDCT with HSCT	Исход Outcome
8	9	Мужской Male	Азицитидин в 16–20-й день (на первом курсе индукционной терапии) Azacitidine 16–20 days (during 1 st induction course)	46XY	Средний Inter- mediate	M-1	Нет No	Да Yes	Нет No	Смерть в ремиссии Remission death
9	7	Мужской Male	Азицитидин в 16–20-й день (на первом курсе индукционной терапии) Azacitidine 16–20 days (during 1 st induction course)	46XY	Средний Inter- mediate	M-2	Нет No	Да Yes	Нет No	Рецидив/жив Relapse/alive
10	13	Женский Female	Азицитидин в 16–20-й день (на первом курсе индукционной терапии) Azacitidine 16–20 days (during 1 st induction course)	46XX	Высокий High	M-2	Нет No	Нет No	Да Yes	Жив без рецидива Alive without relapse
11	17	Мужской Male	Азицитидин в 16–20-й день (на первом курсе индукционной терапии) Azacitidine 16–20 days (during 1 st induction course)	46XY	Высокий High	M-2	Нет No	Нет No	Нет No	Прогрессирова- ние/смерть Progression/death

Примечание. ВДХТ – высокодозная химиотерапия; ТПСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
Note. HDCT – high-dose chemotherapy; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

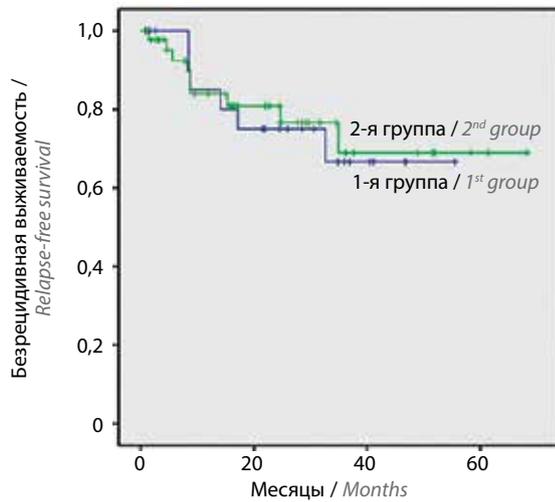


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом

Fig. 3. Relapse-free survival of acute myeloid leukemia patients

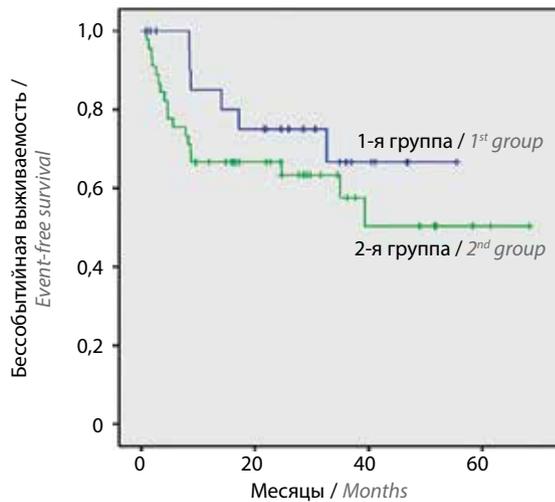


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом

Fig. 4. Event-free survival of acute myeloid leukemia patients

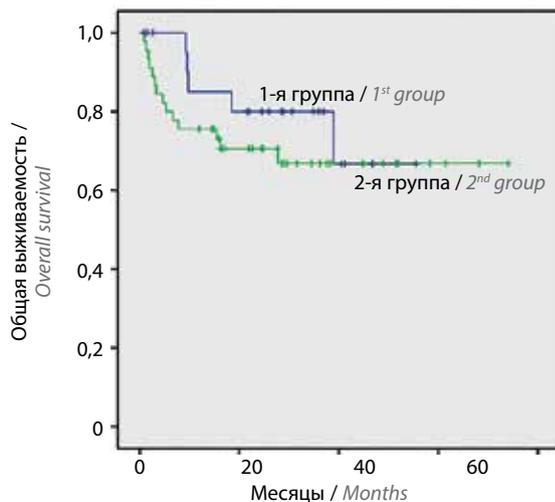


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом

Fig. 5. Overall survival of acute myeloid leukemia patients

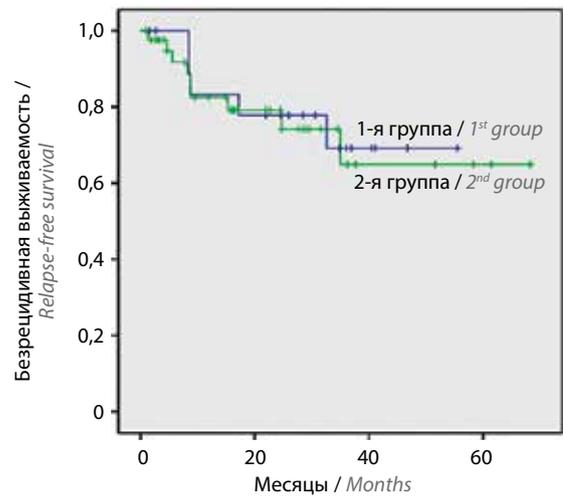


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом группы неблагоприятного риска

Fig. 6. Relapse-free survival of acute myeloid leukemia patients in unfavorable prognostic group

44,5 ± 4,1 мес), 2-й группы – 66,9 ± 7,5 % (средняя продолжительность наблюдения 52,5 ± 4,8 мес) ($p = 0,4$) (рис. 5).

С учетом включения в группу стандартного риска только 7 пациентов анализ выживаемости отдельно для данной группы не проводили. Тем не менее следует отметить, что из 7 пациентов группы стандартного риска 4 больных отнесены к 1-й группе (1 пациент жив без рецидива, у 1 – индукционная смерть, у 2 – инкурабельный рецидив) и 3 пациента – ко 2-й группе (все живы в первой полной ремиссии к моменту завершения анализа данных).

При анализе показателей выживаемости больных группы неблагоприятного прогноза оказалось, что 3-летняя БРВ пациентов 1-й группы составила 69,1 ± 11,9 %, 2-й – 64,9 ± 11,3 % ($p = 0,8$) (рис. 6); БСВ – 69,1 ± 11,9 и 44,8 ± 11,3 % ($p = 0,13$) (рис. 7); 3-летняя ОВ – 69,4 ± 14,6 и 64,4 ± 7,9 % ($p = 0,25$) соответственно (рис. 8).

Отдельно проанализированы показатели БРВ, БСВ и ОВ пациентов группы неблагоприятного прогноза, которым не проводилась высокодозная химиотерапия с алло-ТГСК в первую ремиссию, а выполнена только химиотерапия. Показатель 3-летней БРВ составил 69,1 ± 11,9 и 62,0 ± 12,4 % ($p = 0,7$), БСВ – 69,1 ± 11,9 и 53,8 ± 9,4 % ($p = 0,7$), ОВ – 69,4 ± 14,6 и 60,7 ± 8,7 % ($p = 0,17$) в 1-й и 2-й группе соответственно (рис. 9–11).

Из 10 больных группы неблагоприятного прогноза, которым была проведена алло-ТГСК, живы 7 (70 %). В 1-й группе алло-ТГСК выполнена 2 пациентам (1 жив, 1 погиб), во 2-й – 8 больным (6 живы, 2 погибли).

Заключение

Таким образом, включение эпигенетических препаратов в программу лечения AML-BFM 2004 продемонстрировало большую эффективность децитабина в режиме «окна», чем азацитидина. Кроме этого, при

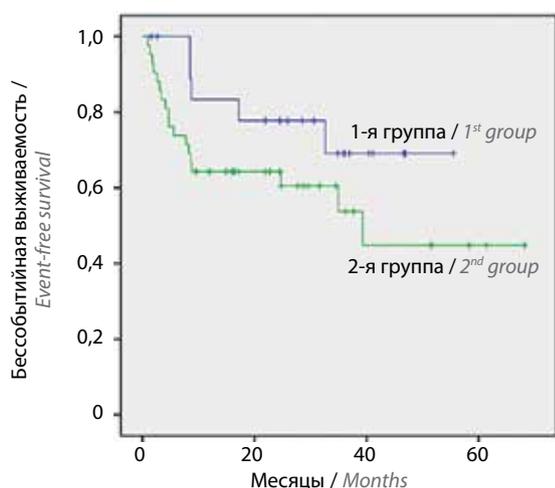


Рис. 7. Бессобытийная выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом группы неблагоприятного риска
Fig. 7. Event-free survival of acute myeloid leukemia patients in unfavorable prognostic group

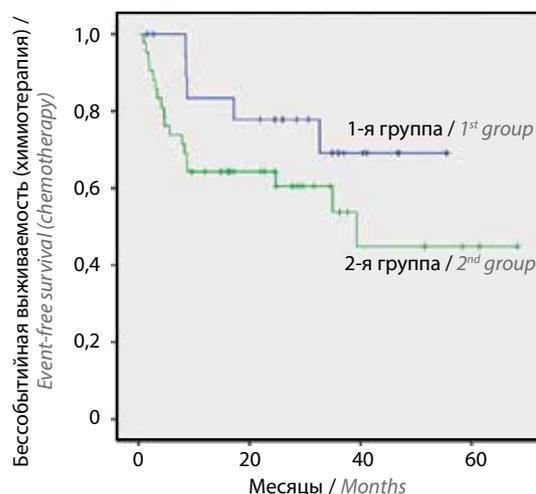


Рис. 10. Бессобытийная выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом группы неблагоприятного риска без проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
Fig. 10. Event-free survival of acute myeloid leukemia patients in unfavorable prognostic group without allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

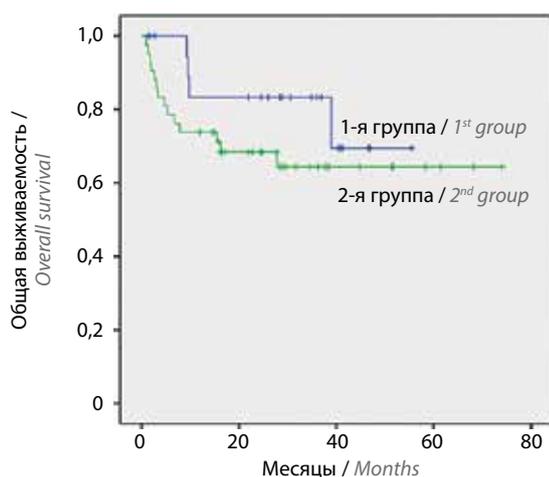


Рис. 8. Общая выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом группы неблагоприятного риска
Fig. 8. Overall survival of acute myeloid leukemia patients in unfavorable prognostic group

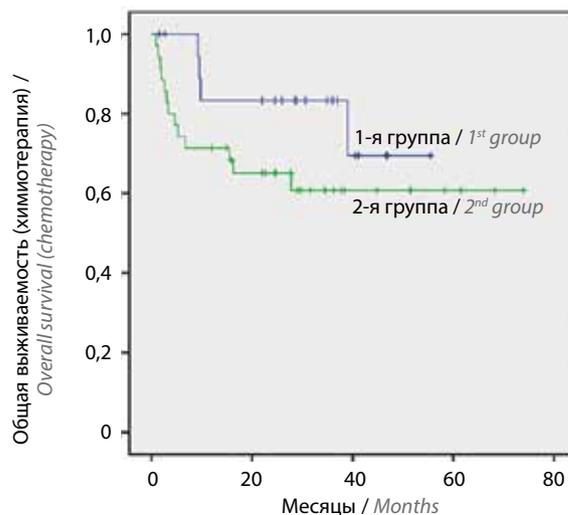


Рис. 11. Общая выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом группы неблагоприятного риска без проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
Fig. 11. Overall survival of acute myeloid leukemia patients in unfavorable prognostic group without allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

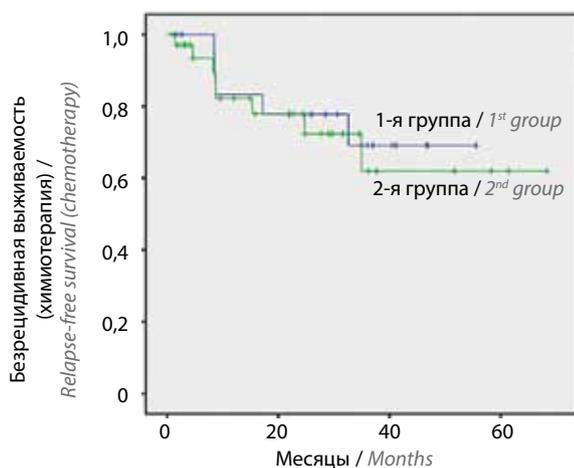


Рис. 9. Безрецидивная выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом группы неблагоприятного риска без проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
Fig. 9. Relapse-free survival of acute myeloid leukemia patients in unfavorable prognostic group without allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

использовании децитабина в режиме *timing* (в отличие от химиотерапии) отмечено некоторое увеличение БСВ за счет снижения индукционной летальности и смертности от инфекционных осложнений. БСВ больных 1-й группы оказалась на 16 % выше, чем у пациентов 2-й, — $66,7 \pm 11,7$ % против $50,4 \pm 10,2$ %. Выявлено увеличение БСВ на 25 % у больных группы неблагоприятного риска, в программу терапии которых были включены эпигенетические препараты (1-я группа) — $69,1 \pm 11,9$ % против $44,8 \pm 11,3$ % соответственно ($p = 0,13$). Тем не менее ОВ в обеих группах оказалась одинаковой — 66 % (в 1-й группе — $66,7 \pm 14,3$ %, во 2-й — $66,9 \pm 7,5$ %).

Результаты лечения небольшой группы больных ОМЛ с транслокацией t(8;21) показали необходимость проведения более интенсивной терапии в соответствии с терапевтической программой пациентов группы среднего риска. Пациенты с t(8;21) в ряде исследований отнесены к группе стандартного риска, тогда как в других – среднего. Наш небольшой опыт дополни-

тельно свидетельствует в пользу более интенсифицированного лечения больных ОМЛ с t(8;21) по программе пациентов группы среднего риска. Необходимость выделения 3 групп риска позволит более дифференцированно подойти к определению показаний для алло-ТГСК и назначению таргетных препаратов (гемтузумаб озогомицин, сорафениб, венетоклакс).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Taga T., Tomizawa D., Takahashi H., Adachi S. Acute myeloid leukemia in children: current status and future directions. *Pediatr Int* 2016;58(2):71–80. DOI: 10.1111/ped.12865.
2. Davis K.L., Marina N., Arber D.A. et al. Pediatric acute myeloid leukemia as classified using 2008 WHO criteria: a single-center experience. *Am J Clin Pathol* 2013;139(6):818–25. DOI: 10.1309/AJCP59WKRZVNHETN.
3. Rubnitz J.E. Current management of childhood acute myeloid leukemia. *Paediatr Drugs* 2017;19(1):1–10. DOI: 10.1007/s40272-016-0200-6.
4. VEDI A., Mitchell R., Shanmuganathan S. et al. Increased survival for children with acute myeloid leukemia results from improved postrelapse treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40(7):541–7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001215.
5. Uden T., Bertaina A., Abrahamsson J. et al. Outcome of children relapsing after first allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia: a retrospective I-BFM analysis of 333 children. *Br J Haematol* 2020. DOI: 10.1111/bjh.16441.
6. Серегин Г.З., Лифшиц А.В., Алескерова Г.А., Валиев Т.Т. Возможности эпигенетической терапии острых миелоидных лейкозов у детей. *Современная онкология* 2019; 21(4):15–20. [Seregin G.Z., Lifshits A.V., Aleskerova G.A., Valiev T.T. Possibilities of epigenetic therapy of acute myeloid leukemias in children. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2019;21(4):15–20. (In Russ.)].
7. Wiggers C.R.M., Govers A.M.A.P., Lelieveld D. et al. Epigenetic drug screen identifies the histone deacetylase inhibitor NSC3852 as a potential novel drug for the treatment of pediatric acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(8):e27785. DOI: 10.1002/psc.27785.
8. Xie M., Jiang Q., Xie Y. Comparison between decitabine and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: a meta-analysis with 1,392 participants. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15(1):22–8. DOI: 10.1016/j.clml.2014.04.010.
9. Gore L., Triche T.J. Jr, Farrar J.E. et al. A multicenter, randomized study of decitabine as epigenetic priming with induction chemotherapy in children with AML. *Clin Epigenetics* 2017;9:108. DOI: 10.1186/s13148-017-0411-x.
10. Phillips C.L., Davies S.M., McMasters R. et al. Low dose decitabine in very high risk relapsed or refractory acute myeloid leukaemia in children and young adults. *Br J Haematol* 2013;161(3):406–10. DOI: 10.1111/bjh.12268.
11. Bohl S.R., Bullinger L., Rucker F.G. Epigenetic therapy: azacytidine and decitabine in acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol* 2018;11(5):361–71. DOI: 10.1080/17474086.2018.1453802.

Вклад авторов

В.С. Немировченко: разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, окончательное одобрение рукописи;
М.А. Шервашидзе: сбор и анализ данных;
Т.Т. Валиев: сбор и анализ данных, написание текста рукописи, редактирование текста рукописи, окончательное одобрение рукописи;
К.Л. Кондратчик: сбор данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

V.S. Nemirovchenko: study design development, data collection and analysis, statistics of the obtained data, article writing, final approval of the manuscript;
M.A. Shervashidze: data collection and analysis;
T.T. Valiev: data collection and analysis, article writing, article editing, final approval of the manuscript;
K.L. Kondratchik: obtaining data for analysis, final approval of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.С. Немировченко / V.S. Nemirovchenko: <https://orcid.org/0000-0002-9848-6322>
М.А. Шервашидзе / M.A. Shervashidze: <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Статья поступила: 20.01.2020. **Принята к публикации:** 29.04.2020.

Article submitted: 20.01.2020. **Accepted for publication:** 29.04.2020.