

second cycle of chemotherapy was associated with a high risk of relapse (82%, compared to 30% for patients with no detectable transcripts) and was the only independent prognostic factor for survival. Although technically more challenging, a recent report suggests that detection of leukemia-specific mutations by deep sequencing may provide a sensitive and widely applicable method of MRD detection that also produces important information about the clonal structure of each patient's leukemia.¹⁴ In this study, the detection of persistent leukemia-associated mutations in at least 5% of bone marrow cells in remission samples obtained at day 30 was associated with a significantly increased risk of relapse.¹⁴ Although performed in adults with AML, it is likely that this method will be applicable to pediatric AML cases as well.

Conclusion

The topics of hematopoietic stem cell transplantation and the development of new agents are beyond the scope of this article, but the reader is referred to several recently published reviews.^{15–17} Promising therapeutic approaches include the use of epigenetic modifiers, targeted kinase inhibitors, immunotherapy, Bcl-2 inhibitors, and selective inhibitors of nuclear export. As these modalities are being developed, we must strive to provide the best care possible using agents that are currently available. Key components of optimal therapy include a full molecular diagnostic evaluation to identify patients who are at high risk of relapse, the close monitoring of response to therapy as assessed by MRD, rigorous supportive care, and the selective use of hematopoietic stem cell transplantation.

Современные стратегии лечения острого миелоидного лейкоза*

Дж.Е. Рубнитц

Отдел онкологии, Исследовательский госпиталь Святого Иуды, Мемфис, Теннесси, США;
США, 38105-2794, Теннесси, Мемфис, ул. Дэнни Томаса, 262

Контактные данные: Джеффри Е. Рубнитц jeffrey.rubnitz@stjude.org

Авторы перевода: К.И. Киргизов, Т.В. Шаманская

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — это комплексное заболевание, которое характеризуется широким спектром генетических и эпигенетических аномалий. Гетерогенность подтипов ОМЛ подразумевает, что улучшение клинических исходов требует разработки методов терапии, которые будут специфичными для каждого подтипа, и создания новых клинических исследований для подтверждения их целесообразности. В данном обзоре кратко представлены последние клинические исследования, генетическое разнообразие ОМЛ и мониторинг минимальной остаточной болезни.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, дети, лечение, минимальная остаточная болезнь

Введение

Улучшение результатов лечения детей с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) обусловлено оптимизацией поддерживающей терапии, уточнением классификации по группам риска, основанной на более глубоком понимании биологии и генетики, а также мониторингом минимальной остаточной болезни (МОБ) в целях оценки ответа на лечение. В данном обзоре рассмотрены результаты последних клинических исследований, генетическое разнообразие ОМЛ, а также мониторинг МОБ.

Результаты последних клинических исследований

Для пациентов с ОМЛ, которые получают лечение в рамках современных клинических исследований, показатели достижения полного ответа на терапию и общей выживаемости в настоящее время превышают 90 % и 60 % соответственно [1]. В исследованиях кооперативных групп, проведенных в течение последних 20–30 лет, ученые и клиницисты пытались определить оптимальную дозу антрациклинов и препаратов для индукционной терапии, роль цитарабина в ее интенсификации, оптимальную продолжительность постре-

*Оригинальный обзор. Подготовлен по данным доклада, представленного на Конгрессе SIOP Asia – 2016. Обзор публикуется впервые в нашем журнале. Стиль и оформление англоязычной версии статьи сохранены.

миссионной терапии, действие новых препаратов, а также значение мониторинга МОБ. Большинство лечебных мероприятий были признаны безопасными, почти все рандомизированные клинические исследования показали сравнимые результаты между отдельными терапевтическими группами. Например, в исследовании группы BFM (Berlin–Frankfurt–Münster Group) пациенты с ОМЛ ($n = 521$) были рандомизированы для получения липосомального даунорубина ($80 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в течение 3 дней) или идаруцибина ($12 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в течение 3 дней) в сочетании с цитарабином и этопозидом в индукционной терапии в рамках протокола AML-BFM-2004 [2]. Хотя были получены чрезвычайно хорошие результаты, не было никаких различий в выживаемости между пациентами, принимающими липосомальный даунорубин (76 %) и идаруцибин (75 %). В исследовании AAML0531 Детской онкологической группы (Children's Oncology Group – COG) было проведено сравнение результатов, полученных от введения 2 доз гемтузумаба озогамидина в добавление к стандартной химиотерапии [3]. Как и в исследовании группы BFM, отмечались хорошие результаты терапии, но не было никаких существенных различий в выживаемости между двумя группами (69 % для пациентов, получавших гемтузумаба озогамидин против 65 % для больных без добавления данного препарата). Другие крупные рандомизированные исследования, включая MRC-AML-124 [4] и AML-025 [5], проведенные специалистами Госпиталя Святого Иуды (Мемфис, США), показали аналогичные результаты на различных этапах терапии. В работе Совета по медицинским исследованиям (Medical Research Council – MRC) было показано, что при введении митоксантирона не наблюдалось улучшения выживаемости по сравнению с использованием даунорубина, а в исследовании группы ученых из Госпиталя Святого Иуды применение низких и высоких доз цитарабина в индукционной терапии продемонстрировало сходные результаты. Данные литературы и современные клинические исследования подчеркивают проблемы анализа результатов использования неспецифических агентов в связи с небольшими подгруппами пациентов с гетерогенным заболеванием в рамках рандомизированных исследований. В последнее время обсуждается вопрос, что дальнейший прогресс в лечении ОМЛ у детей потребует международного взаимодействия [1].

Генетическая гетерогенность при остром миелоидном лейкозе

ОМЛ является крайне гетерогенным заболеванием, которое характеризуется генетическими изменениями, лежащими в основе формирования по меньшей мере 8 функциональных категорий [6]. Некоторые изменения носят прогностическое значение, в то время как другие обеспечивают выбор терапевтической тактики [7–9].

Генетические изменения, связанные с благоприятным прогнозом, включают транслокации $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13.1;q22)$ и $t(16;16)(p13.1;q22)$. Однако последнее международное кооперированное исследование показало, что даже среди пациентов с $t(8; 21)$ наблюдается гетерогенная ситуация: больные с $del(9q)$ или $+4$ могут иметь худший прогноз, чем другие пациенты с данной транслокацией [10]. Аномалии, которые связаны с высоким риском развития рецидива ОМЛ у детей, включают моносомию 7-й хромосомы и внутренние тандемные дубликации гена *FLT3*, а также более редкие генетические изменения, такие как *NUP98-NSD1*, *DEK-NUP214*, *KAT6A-CREBBP* и *RUNX1-CBFA2T3*. При наличии перестроек гена *MLL* высокий риск развития рецидива отмечен у пациентов с $t(6;11)(q27;q23)$, $t(10;11)(p12;q23)$ и $t(10;11)(p11.2;q23)$, в то время как больные с $t(1;11)(q21;q23)$ имеют хорошие результаты [11].

Минимальная остаточная болезнь

Возможно, лучшим предиктором исхода у пациентов с ОМЛ является ответ на терапию, который основывается на специфичных для данного заболевания особенностях (генетические аномалии), характеристиках больного (фармакогеномика), а также интенсивности и составе терапии. Однако морфологическое исследование костного мозга не имеет требуемой чувствительности и специфичности для точной оценки ответа на терапию. Современные методы оценки МОБ основаны на специфичных для ОМЛ особенностях, в том числе способности отделить остаточные лейкоэмические клетки от нормальных гемопоэтических предшественников, и включают в себя цитометрическое определение aberrантных иммунофенотипов [5, 12], выявление РНК-специфичных для лейкемии транскриптов методом полимеразной цепной реакции [13] и геномную оценку отсутствия мутаций [14]. В исследовании AML-02, проведенном специалистами Госпиталя Святого Иуды [5], наличие МОБ, зафиксированное с помощью цитометрии после одного курса индукционной терапии, ассоциировалось с общей частотой рецидивов, равной 39 %, в сравнении с 17 % у пациентов без обнаруженной МОБ. Уровень рецидивов был относительно высок для пациентов с МОБ > 1 % после одного курса терапии и у больных с любым определяемым показателем МОБ (> 0,1 %) после 2 курсов лечения. Похожие результаты были доложены исследователями Северного общества детской гематоонкологии (Nordic Society of Paediatric Haemato-Oncology – NOPHO) [12]. У пациентов без МОБ после одного курса терапии бессобытийная и общая выживаемости составляли 65 % и 77 % соответственно в сравнении с 22 % и 51 % соответственно для больных с МОБ. У пациентов с МОБ на момент начала консолидационной терапии ответ был крайне негативным – бессобы-

тийная и общая выживаемости составляли 11 % и 28 % соответственно. При мультифакторном анализе МОБ в начале терапии консолидации была наиболее показательным предиктором выживаемости. При исследовании взрослых пациентов с ОМЛ с мутацией в гене *NPM1* ($n = 346$) ответ на терапию оценивался по количественному анализу транскриптов, оцененных с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени [13]. Персистенция транскрипта в крови после 2-го курса химиотерапии ассоциировалась с высоким риском рецидива (82 % в сравнении с 30 % для пациентов без выявленного транскрипта) и была единственным независимым прогностическим фактором исхода заболевания. Последние данные показывают, что метод глубокого секвенирования, используемый в целях определения специфических для ОМЛ мутаций, является наиболее чувствительным и широко применимым при обнаружении МОБ, а также предоставляет важную информацию о клональной структуре каждого пациента с данным заболеванием [14]. В исследовании определение персистирующих мутаций, ассоциированных с ОМЛ, как минимум у 5 % клеток костного мозга в образцах с ремиссией по заболеванию на +30-й день, связано со значительно более высоким

риском рецидива [14]. Хотя данное исследование включало взрослых пациентов, этот метод может также применяться и в случае ОМЛ у детей.

Заключение

Темы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и разработки новых агентов не были рассмотрены в данном обзоре, но можно ознакомиться с несколькими последними публикациями, посвященными данным проблемам [15–17]. Многообещающие терапевтические подходы включают использование эпигенетических модификаторов, таргетных ингибиторов киназ, ингибиторов Bcl-2, селективных ингибиторов ядерного экспорта и иммунотерапию. Так как эти варианты лечения только разрабатываются, на сегодняшний день мы должны использовать лучшие методы терапии из доступных. Можно выделить следующие ключевые компоненты оптимальной терапии: полная молекулярная диагностика для определения пациентов с наибольшим риском развития рецидива; постоянный мониторинг МОБ в целях оценки ответа на лечение; четкая сопроводительная терапия; селективное использование трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Zwaan C.M., Kolb E.A., Reinhardt D. et al. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2015;33:2949–62.
- Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P. et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin in induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood* 2013;122:37–43.
- Gamis A.S., Alonzo T.A., Meshinchi S. et al. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with De Novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol* 2014;32:3021–32.
- Gibson B.E., Webb D.K., Howman A.J. et al. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: medical research council AML12 trial. *Br J Haematol* 2011;155:366–76.
- Rubnitz J.E., Inaba H., Dahl G. et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010;11:543–52.
- Dohner H., Weisdorf D.J., Bloomfield C.D. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:1136–52.
- Grimwade D., Ivey A., Huntly B.J. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood* 2016;127:29–41.
- Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L. et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:2209–21.
- Rubnitz J.E., Inaba H. Childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2012;159:259–76.
- Klein K., Kaspers G., Harrison C.J. et al. Clinical Impact of Additional Cytogenetic Aberrations, cKIT and RAS Mutations, and Treatment Elements in Pediatric t(8;21)-AML: Results From an International Retrospective Study by the International Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *J Clin Oncol* 2015;33:4247–58.
- Balagobind B.V., Raimondi S.C., Harbott J. et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood* 2009;114:2489–96.
- Tierens A., Bjorklund E., Siitonen S. et al. Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study. *Br J Haematol* 2016;174:600–9.
- Ivey A., Hills R.K., Simpson M.A. et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med* 2016;374:422–33.
- Klco J.M., Miller C.A., Griffith M. et al. Association Between Mutation Clearance After Induction Therapy and Outcomes in Acute Myeloid Leukemia. *J Am Med Assoc* 2015;314:811–22.
- Cornelissen J.J., Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood* 2016;127:62–70.
- Stein E.M., Tallman M.S. Emerging therapeutic drugs for AML. *Blood* 2016;127:71–8.
- Wouters B.J., Delwel R. Epigenetics and approaches to targeted epigenetic therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 2016;127:42–52.