

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.155.392.8-036.11-08

КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ПОЛНОЙ РЕМИССИИ БОЛЕЕ 36 МЕС

Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Кострома И.И., Мартыненко Л.И., Запорева И.М., Кузьева А.А.,
Бельченко Н.А., Тиранова С.А., Потихонова Н.А., Абдулкадыров К.М.

ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России,
Санкт-Петербург

Резюме. Выживаемость больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) зависит от возраста, биологического фенотипа бластных клеток и интенсивности постремиссионной терапии, выбор которой в большинстве случаев осуществляется эмпирически. Цель исследования – охарактеризовать клинико-гематологические параметры и особенности лечения больных ОМЛ с безрецидивной выживаемостью более 36 мес. Проанализированы 39 историй болезни. Медиана возраста больных составила 35 (15–73) лет. Наиболее частыми были М2 (64,1%) вариант и нормальный кариотип (44,4%). У 5 больных верифицирован моносомный кариотип. Ни у одного из 16 больных с исследованным мутационным статусом не выявлена мутация FLT3-ITD. Полная ремиссия констатирована у 37 (94,9%) больных, в том числе у 35 (89,7%) после первого курса «7+3». Высокодозная консолидация проведена 30 больным. Аутологичные и аллогенные (алло-ТГСК) трансплантации гемопоэтических стволовых клеток выполнены 15 и 6 больным соответственно. Поддерживающую терапию цитостатиками, интерфероном α и дакогеном получали 15, 7 и 1 больной соответственно. Из 16 больных с известным мутационным статусом алло-ТГСК выполнена 1 больной. Длительная безрецидивная выживаемость больных ОМЛ возможна в любом возрасте независимо от морфологического и прогностического варианта кариотипа. Предикторы благоприятного течения — эффективность первого курса «7+3» и отсутствие мутации FLT3-ITD для случаев, когда не планируется алло-ТГСК.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз; безрецидивная выживаемость; постремиссионная терапия; мутация FLT3-ITD.

CLINICAL HEMATOLOGICAL CHARACTERISTICS AND THERAPY OF PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA WITH MORE THAN 36 MONTHS COMPLETE REMISSION

Gritsaev S.V., Martynkevich I.S., Kostroma I.I., Martynenko L.I., Zapreva I.M., Kuzyaeva A.A., Belchenko N.A., Tiranova S.A.,
Potikhonova N.A., Abdulkadyrov K.M.

Russian Institute of Hematology and Transfusiology, 191024, St. Petersburg, Russia

Summary. The survival of patients with acute myeloid leukemia (AML) depends on the age, blast cell biological phenotype, and intensity of postremission therapy, which is as a rule chosen empirically. We studied the clinical hematological parameters and therapies of patients with AML with more than 36 months relapse-free survival. Thirty-nine case histories were analyzed. The patients' median age 35 (15–73) years. The most frequent variant was M2 (64.1%) and normal karyotype (44.4%). Monosomal karyotype was verified in 5 patients. None of the 16 patients with the known mutation status had FLT3-ITD mutation. Complete remission was confirmed in 37 (94.9%) patients, in 35 (89.7%) of these after the first «7+3» course. High-dose consolidation was carried out in 30 patients. Autologous and allogenic (allo-HSCT) hemopoietic stem cell transplantations were carried out in 15 and 6 patients, respectively. Maintenance therapy with cytostatics, interferon- α , and dacogen was carried out in 15, 7, and 1 patients, respectively. Of 16 patients with the known mutation status, allo-HSCT was carried out in 1 patient (female). Long relapse-free survival of AML patients was possible at any age irrespective of the morphological and prognostic karyotype variant. Efficiency of the first «7+3» course and absence of FLT3-ITD mutation proved to be favorable predictors for cases when no allo-HSCT was planned.

Key words: acute myeloid leukemia; relapse-free survival; postremission therapy; FLT3-ITD mutation.

Отличительной особенностью острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) является выраженная вари-

Для корреспонденции:

Грицаев Сергей Васильевич, доктор мед. наук, главный научный сотрудник клинического отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России.

Адрес: 193024, Россия, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.

Телефон: 8(812)717-58-57.

E-mail: miiht@mail.ru

Corresponding author:

Gritsaev Sergey, MD, PhD, D.Sc. (miiht@mail.ru).

бельность клинико-гематологической картины [1–3]. Многообразные и сложные механизмы взаимодействия молекулярно-генетических и эпигенетических aberrаций с поврежденным гемопоэтическим микроокружением обуславливают возникновение и формирование лейкозного клона, частным проявлением биологического фенотипа которого являются характерные морфологические, иммунофенотипические и молекулярно-генетические находки. Пример – острый промиелоцитарный лейкоз. Однако с практической точки зрения более важным представляется другое проявление биологического фенотипа,

а именно активность механизмов резистентности к цитостатическим препаратам, которые определяют эффективность стандартных курсов индукционной терапии и принимают непосредственное участие в возникновении рецидивов.

К настоящему времени установлено значительное число клинических и молекулярно-генетических маркеров, позволяющих достаточно корректно стратифицировать больных ОМЛ на группы по риску развития рецидива. На основании вариантов кариотипа в совокупности с мутационным статусом генов *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *IDH1*, *ASXL1*, *DNMT1* и ряда других, а также таких клинических показателей, как возраст и количество лейкоцитов в периферической крови, представляется возможным сформировать группы больных, выживаемость которых значительно различается [4, 5]. Актуальность прогнозирования течения ОМЛ очевидна. Это – наиболее удобный способ решить такую принципиальную задачу, как выбор интенсивности постремиссионной терапии, включая обоснованность проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Необходимость постремиссионной терапии не вызывает сомнения. Несмотря на высокую эффективность индукционных курсов, у основной части больных ОМЛ в те или иные сроки развивается рецидив, попытки лечения которого в большинстве случаев неудачны [1–3]. Постремиссионная терапия снижает вероятность возникновения рецидива путем преодоления химиорезистентности клеток патологического клона и субклонов и поддержания объема резидуальных лейкозных клеток на уровне, сопряженном с минимальным риском активации болезни.

Наряду с этим большинство проблем, связанных с постремиссионным этапом лечения больных ОМЛ, остаются не решенными. Когда инициировать курсы высокодозной консолидации? Какую разовую и суммарную дозу цитарабина (Ара-Ц) считать оптимальной? Какое число курсов высокодозной консолидации следует планировать? Оправдано ли их проведение, если больной является потенциальным кандидатом на аллогенную ТГСК (алло-ТГСК)? Сохраняется ли роль аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК) в лечении больных ОМЛ при доступности альтернативных источников донорских гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)?

Еще больше вопросов связано с поддерживающей терапией: оправдано ли ее назначение после консолидирующих курсов и/или ауто-ТГСК, а если да, то какой срок оптимальный и какие лекарственные препараты предпочтительны?

Очевидно, что поставленные вопросы относятся преимущественно к случаям ОМЛ промежуточного риска и прежде всего вариантам с нормальным кариотипом и отсутствием мутаций *FLT3-ITD* и *NPM1* [6]. Данная проблема актуальна и для больных, у которых, несмотря на благоприятный кариотип, обнаруживаются факторы, ассоциированные с вероят-

ностью прогрессии. Например, для больных ОМЛ с транслокацией *t(8;21)* и отсутствием ответа на первый стандартный курс индукционной терапии и/или дополнительной абберацией 9-й хромосомы [7].

Одним из возможных способов адаптации постремиссионной терапии к риску возникновения рецидива представляется анализ результатов молекулярно-генетического обследования и иммунофенотипирования бластных клеток методом проточной цитофлюориметрии, выполненных в дебюте заболевания и при последующем мониторинге [3, 8].

Вместе с тем следует признать, что проведение указанных лабораторных методик недоступно для большинства гематологических стационаров. В этой связи оправданными представляются национальные и международные рекомендации [1, 2, 9], применение которых, несмотря на стандартизацию лечения основной части больных, существенно повышает результативность терапии.

Несомненным дополнением к существующим руководствам является клинический опыт отдельных центров, представляющий, в частности, анализ данных успешно пролеченных больных ОМЛ. Такой анализ, а именно характеристика клинко-гематологических параметров и особенностей лечения больных ОМЛ с 3-летней безрецидивной выживаемостью, и явился целью настоящего исследования. Предполагается, что полученные результаты позволят скорректировать объем лабораторного обследования и оптимизировать отдельные этапы лечения больных ОМЛ, а также сформулировать задачи для новых клинических исследований.

Материалы и методы

Проведен анализ историй болезни больных ОМЛ, отвечающих следующим условиям:

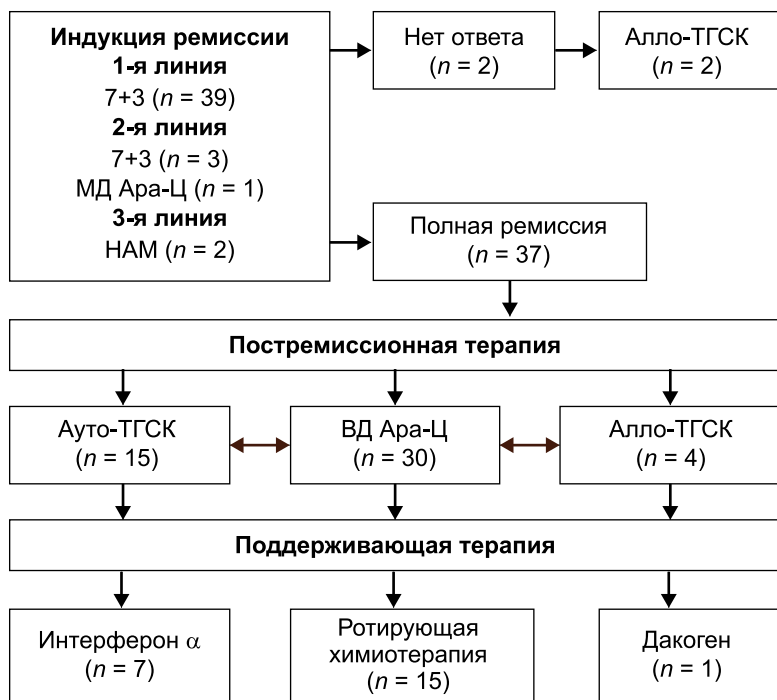
- диагноз ОМЛ, верифицированный по критериям классификации FАВ (для случаев до 2001 г.) или классификации ВОЗ злокачественных новообразований лимфоидной и кроветворной и родственных им тканей (для случаев, зарегистрированных с начала 2001 г.) [10, 11];
- доступность информации об индукционной терапии и ее эффективности, характере и длительности постремиссионной терапии;
- длительность полной ремиссии (ПР) в течение не менее 3 лет.

В исследование не вошли больные острым промиелоцитарным лейкозом и вторичным ОМЛ вследствие ранее проведенной химиотерапии (ХТ) и/или лучевой терапии по поводу другого гематологического или негематологического заболевания.

Согласно заданным условиям, включения пересмотр диагноза ОМЛ не производили, т. е. случаи рефрактерной анемии с избытком бластов в трансформации, диагностированные в период применения в клинической практике классификации FАВ, в группу ОМЛ не переводили.

Процентное содержание бластных клеток в морфологических препаратах костного мозга (КМ), окрашенных по Паппенгейму, рассчитывали по результатам диффе-

Схема лечения больных ОМЛ.



ВД Ара-Ц – высокие дозы Ара-Ц.

ренцированного подсчета не менее 500 ядерных клеток. Миелоидную природу лейкозных клеток определяли по результатам иммунофенотипирования, цитохимического и/или иммуногистохимического (при необходимости) методов. Контрольное исследование костного мозга осуществляли не ранее чем через 2 нед после окончания курса химиотерапии при условии восстановления показателей периферической крови.

Изучение кариотипа осуществляли стандартным GTG-методом. Случаи с 3 и более хромосомными aberrациями расценивали как комплексный кариотип. Моносомный кариотип верифицировали согласно критериям, предложенным D. Vreems и соавт. [12].

Для исследования мутационного статуса генов *FLT3* и *NPM1* был использован метод полимеразной цепной реакции тотальной геномной ДНК.

В качестве индукционной терапии была использована комбинация цитарабина (Ара-Ц) с антрациклинами (даунорубин или идарубин) в виде курсов «7+3», «5+2» или «7+3+Vp-16». Цитостатики вводили в следующих разовых дозах: Ара-Ц по 100 мг/м², даунорубин по 45–60 мг/м², идарубин по 12 мг/м² и везид по 100 мг/м².

Обязательным элементом курсов высокодозной консолидации был Ара-Ц в разовой дозе не менее 1 г/м² в режиме монотерапии или комбинации с митоксантроном в составе курса «НАМ».

Схемы «ТАСС», «ТААСС» и «Вu+Сrh» были использованы для предтрансплантационной подготовки при проведении ауто-ТГСК. Миелоаблативный режим кондиционирования «Вu+Сrh» назначали больным, которым была выполнена алло-ТГСК. Для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» применяли циклоспорин А, метотрексат, антитимоцитарный глобулин.

Терапию поддержки начинали после завершения не менее 2 курсов высокодозной консолидации или ауто-

ТГСК. Назначали один из следующих двух вариантов: ротирующие курсы ХТ или интерферон α (ИФНа). Начальная доза ИФНа составляла 1 × 10⁶ МЕ 3 раза в неделю. Дальнейшая модификация дозы определялась переносимостью препарата и/или гематологической токсичностью.

Эффективность лечения оценивали по критериям Международной рабочей группы [13].

Результаты

Для достижения поставленной цели из базы данных клинического отдела «Гематология» были выбраны истории болезни 39 больных, клинико-гематологическая характеристика которых соответствовала критериям включения.

Диагностика ОМЛ была осуществлена в период с 1991 по 2011 г.

Возраст больных колебался от 15 до 73 лет (медиана возраста 35 лет). Среди больных преобладали женщины – 27 (69,2%). Старше 60 лет были 5 (12,8%) больных.

Распределение больных по морфологическому варианту ОМЛ: 1 больной М0-вариантом, 5 больных М1, 25 больных М2, 3 больных М4, 3 больных М5 и 2 больных М6-вариантом.

Содержание бластных клеток в первичных препаратах КМ варьировало от 20,5 до 89,9% (средний показатель 55,9 ± 20,1%).

Данные цитогенетического исследования, выполненного в период диагностики ОМЛ, были известны у 36 (92,3%) больных. Наиболее частой находкой был нормальный кариотип – у 16 (44,4%) больных. Следующими по частоте обнаружения были транслокация t(8;21), включая случаи с дополнительными поломками, одиночные и двойные aberrации, комплексный кариотип: у 9 (25%), 5 (13,9%), 3 (8,3%) и 3 (8,3%) больных соответственно. У 5 из 6 больных с двумя и более хромосомными aberrациями характер цитогенетических повреждений соответствовал критериям моносомного кариотипа.

Мутационный статус генов *FLT3* и *NPM1* был изучен у 16 (41%) больных, что обусловлено более поздним внедрением в повседневную практику молекулярно-генетических исследований, чем цитогенетических. Ни у одного из обследованных больных не обнаружено мутаций *FLT3-ITD* и *FLT3-TKD*. Мутация в гене *NPM1* выявлена у 2 больных. Распределение больных в зависимости от вида терапии представлено на рисунке.

Первым курсом противолейкозной терапии у всех 39 больных был курс «7+3» или его аналоги. После его завершения у 35 (89,7%) больных была констатирована ПР.

Трем больным из-за отсутствия ответа был проведен повторный курс «7+3», который оказался эффективным только у одного больного.

Трем больным, не ответившим на стандартную индукцию ремиссии, был предпринят курс, вклю-

чающий введение Ара-Ц в высоких (2 больных) или малых (1 больной) дозах. Снижение количества бластных клеток до уровня, соответствующего критериям ПР, было зафиксировано у 1 больного после назначения высокодозного курса Ара-Ц. Таким образом, из 39 больных индукционная терапия оказалась эффективной у 37 (94,9%).

Высокодозная консолидация была проведена у 30 (81,1%) из 37 больных, достигших ПР.

Высокодозную терапию не назначали 7 больным, что было связано с гипоплазией КМ, возрастом старше 70 лет, отказом больного или развитием раннего рецидива.

ТГСК была выполнена 21 больному: 16 ауто-ТГСК и 6 алло-ТГСК. Различие между числом больных и количеством ТГСК объясняется тем, что у 1 больного были проведены 2 ТГСК: аутологичная в первой и аллогенная во второй ПР. Учитывая, что при этом длительность ПР после ауто-ТГСК не соответствовала условиям включения, для анализа использованы только данные, относящиеся к алло-ТГСК, после проведения которой длительность ПР превысила 36 мес.

При выполнении ауто-ТГСК источником ГСК были периферическая кровь у 10 больных, КМ у 4 больных, одновременно периферическая кровь и КМ у 1 больного. Все больные на момент инициации режима кондиционирования находились в состоянии полной морфологической и цитогенетической (при исходно выявленных хромосомных aberrациях) ремиссии. Ауто-ТГСК была выполнена у 6 больных в сроки от 6 до 12 мес после достижения ПР, т.е. являлась частью этапа ранней консолидации. У 9 больных сроки проведения были более отдаленными. В этом случае ауто-ТГСК рассматривалась как поздняя консолидация и служила обоснованием для отказа от поддерживающей терапии.

При проведении алло-ТГСК источником ГСК были периферическая кровь (5 больных) или КМ (1 больной). В предтрансплантационном периоде у 2 больных сохранялась первая и у 1 больной – вторая полная морфологическая и цитогенетическая ремиссии. У 3 других больных был констатирован резистентный ОМЛ: несмотря на значительную редукцию объема лейкозных клеток, в костно-мозговом пунктате сохранялось избыточное количество миелобластов.

Причины, по которым 18 больным, включая 4 без высокодозной консолидации, не проведена ТГСК, были следующими: благоприятный вариант кариотипа; гипоплазия костного мозга; фракция выброса левого желудочка менее 50%; количество CD34⁺-клеток в ауто-трансплантате менее $2 \cdot 10^6/\text{кг}$; отказ больного.

Поддерживающую терапию получали 23 больных: 15 – химиотерапию, 7 – ИФНа, 1 – дакоген. Следует отметить, что ИФНа назначали 6 больным после ауто-ТГСК, причем у 4 из них ауто-ТГСК была выполнена в ранние сроки после достижения ПР. Напротив, цитостатическая терапия была предпочтительным вариантом поддерживающей терапии

больных, которые не получили ауто-ТГСК. Длительность лечения ИФНа обычно не превышала 12 мес с момента назначения, а химиопрепаратами и дакогеном – 24 мес от даты констатации ПР.

Причины, по которым поддерживающая терапия не была назначена другим 16 больным: алло-ТГСК (6 больных); ауто-ТГСК, выполненная преимущественно в поздние сроки после достижения ПР (9 больных); глубокая аплазия КМ после курсов высокодозной консолидации на фоне благоприятного кариотипа (1 больной).

При анализе данных 5 больных с моносомным кариотипом обращают на себя внимание следующие факты. Полная морфологическая и цитогенетическая ремиссия после индукционных курсов была достигнута у 2 больных. В дальнейшем им были проведены курсы высокодозной консолидации и поддерживающей терапии без ТГСК. Из 3 других больных у 2 индукционные курсы оказались неэффективными, а у 1 развился ранний рецидив. Несмотря на сохраняющуюся активность лейкозного процесса, этим больным была выполнена алло-ТГСК от НЛА-совместимых доноров. При восстановлении костно-мозгового кроветворения выявлен полный донорский химеризм, сохраняющийся при последующем наблюдении.

По истечении 3-летнего периода наблюдения у 37 больных сохранялась первая и у 2 – вторая ПР. В последующем у 2 больных развился рецидив ОМЛ. Дальнейшая судьба одного из них неизвестна. Краткая выписка из истории болезни второй больной приводится ниже.

У больной Л.Р. в мае 2008 г. в возрасте 72 лет диагностирована рефрактерная анемия с избытком бластов: в костно-мозговом пунктате миелобласты 11,2%. Молекулярно-генетических aberrаций не выявлено. Проведен курс дакогена в суммарной дозе 100 мг/м², осложнившийся развитием аспергиллеза легких. После восстановления показателей периферической крови констатирована ПР. Терапия дакогеном продолжена.

В июне 2009 г. в контрольной миелограмме миелобласты 20,5%, что было расценено как трансформация в ОМЛ. Хромосомных aberrаций и мутаций генов *FLT3* и *NPM1* не обнаружено. После двух курсов «5+2» была достигнута ПР. В качестве поддерживающей терапии возобновлено лечение дакогеном, которое продолжалось до июля 2011 г. За это время курсовая доза не менялась, но интервалы между курсами постепенно были увеличены до 2 мес.

В октябре 2013 г. в аспирате костного мозга миелобласты 75,2%. Без молекулярно-генетических повреждений. Верифицирован рецидив ОМЛ. Учитывая возраст (78 лет), коморбидность (2-я степень по шкале НСТ-С1) и отказ больной от стандартных курсов индукционной терапии, инициирована терапия малыми дозами Ара-Ц, одновременно с которым в первый день вводили митоксантрон, 8 мг/м² (1-й курс) или идарубицин, 8 мг/м² (2-й курс). Констати-

рована вторая ПР. Проведены два консолидирующих курса по той же схеме, что и индукционная терапия, после чего больная переведена на поддерживающую терапию дакогеном.

Обсуждение

Эффективность лечения больных ОМЛ зависит от нескольких факторов, основные из которых – достижение ПР и профилактика рецидива. Это в совокупности с адекватной терапией поддержки, назначаемой в период постцитостатической аплазии костного мозга, обеспечивает длительную бессобытийную и безрецидивную выживаемость и как следствие значительно улучшает показатели общей выживаемости.

В связи с этим предпринимаются попытки повысить частоту ПР посредством модификации схем индукционной терапии: наращивание доз антраклинов и Ара-Ц, включение в состав стандартных индукционных курсов пуриновых аналогов (флударабин, кладрибин, клофарабин) или моноклонального анти-CD33⁺-антитела, смена даунорубицина на идарубицин [14–17]. Предполагается, что достигаемое при этом увеличение скорости редукции лейкозного клона в совокупности с улучшением «качества» достигаемого ответа (цитогенетический, молекулярный) предупреждает прогрессирование ОМЛ у больных с промежуточным и неблагоприятным вариантами кариотипа.

Сложнее ситуация с выбором интенсивности постремиссионной терапии, которая представлена четырьмя опциями: высокодозная консолидация, ауто-ТГСК, алло-ТГСК и поддерживающая терапия. Для решения данной задачи рекомендовано ориентироваться на результаты стратификации больных на группы риска.

При неблагоприятных генетических абберациях, ассоциированных с высоким риском рецидива, предпочтение следует отдавать алло-ТГСК. При этом независимо от интенсивности режима кондиционирования предшествующая высокодозная терапия представляется необязательной, так как не снижает частоту рецидивов и не улучшает выживаемость [18–20]. Предполагается, что данный клинический феномен опосредован противоопухолевым эффектом реакции «трансплантат против лейкоза», нивелирующим различие в объеме лейкозных клеток, который значительно меньше в случае проведения консолидирующего(их) курса(ов). Вместе с тем М. Yeshurun и соавт. [20] подчеркивают, что при увеличении интервала от достижения ПР до алло-ТГСК на срок более 3–4 мес возникает необходимость в проведении «bridging» (т. е. соединяющей два этапа) консолидирующей терапии.

Напротив, обнаружение транслокации t(8;21) или инверсии inv(16) рассматривается как основание для прекращения лечения после нескольких курсов высокодозной консолидации, что объясняется чувствительностью опухолевых клеток больных СВФ-вариантами ОМЛ к большим дозам Ара-Ц. Однако

и в этой группе больных с относительно благоприятными вариантами ОМЛ следует выделять потенциальных кандидатов на алло-ТГСК в первой ПР. Речь идет о случаях с мутацией гена *c-KIT* [21, 22].

Наибольшие трудности в выборе алло-ТГСК в качестве постремиссионной терапии возникают у больных ОМЛ с промежуточным вариантом кариотипа и отсутствием молекулярно-генетических факторов, сопряженных с неблагоприятным прогнозом, каковым, например, является мутация *FLT3-ITD* у больных с нормальным кариотипом [2, 3, 6]. При решении этой задачи можно воспользоваться рекомендациями экспертов European LeukemiaNet, которые, оперируя такими показателями, как прогностический вариант ОМЛ, индекс коморбидности и вероятность смерти вследствие проведения алло-ТГСК, рекомендуют данный вид постремиссионной терапии при условии ожидаемого улучшения безрецидивной выживаемости более чем на 10% [23].

Долгосрочная выживаемость больных ОМЛ после ауто-ТГСК нередко может быть сопоставима с показателями при алло-ТГСК по причине отсутствия тяжелых токсических осложнений, обусловленных иммуноопосредованной реакцией «трансплантат против хозяина», которые часто заканчиваются летальным исходом. Вместе с тем высокая вероятность рецидива, присущая ауто-ТГСК [24, 25], заставляет усомниться в оправданности данного лечебного пособия для ряда больных с молекулярно-генетическими абберациями из группы промежуточного риска.

Результаты собственного исследования свидетельствуют, что ПР длительностью более 3 лет может быть достигнута у больных разного возраста (от 15 до 73 лет) и с разными морфологическими вариантами ОМЛ, в том числе и при лейкозной трансформации миелодиспластического синдрома. Немаловажным с практической точки зрения является и разнообразие вариантов кариотипа, включая комплексный и моносомный, обнаружение которых обычно ассоциировано с наихудшими показателями безрецидивной и общей выживаемости [26].

Отсутствие данных молекулярно-генетического обследования у половины больных не дает оснований для убедительного заключения о влиянии мутаций генов *FLT3* и *NPM1* на эффективность отдельных видов постремиссионной терапии. Тем не менее тот факт, что ни у одного из 16 больных с изученным мутационным статусом не была выявлена мутация *FLT3-ITD* [27, 28], позволяет предположить принципиальное значение относительно благоприятного генотипа лейкозных клеток, но не кариотипа, для показателей долгосрочной выживаемости без проведения алло-ТГСК. Основанием для данного тезиса послужил, во-первых, тот факт, что у 2 больных имелся моносомный кариотип. Во-вторых, алло-ТГСК была выполнена только 1 больной с нормальным кариотипом и мутацией в гене *NPM1* по причине рецидива после ранее проведенной ауто-ТГСК. 15 больных получили курсы высо-

кодового Ара-Ц (7 больных), ауто-ТГСК (5 больных) или только поддерживающую терапию (3 больных).

Что касается вопросов лечения больных ОМЛ с длительной ремиссией, следует обратить внимание на высокую частоту эффективности первого индукционного курса «7+3» – у 90% больных, включенных в исследование.

Прогностическая значимость сроков достижения ПР остается дискуссионной. Так, J. Rowe и соавт. [29], анализируя результаты 1272 больных ОМЛ, не выявили ухудшения общей и безрецидивной выживаемости, если на 14-й день 1-го курса индукционной терапии в аспирате костного мозга сохранялся бластоз, а ответ достигался после второго курса. S. Bertoli и соавт. [30] проанализировали данные 795 больных с впервые выявленным ОМЛ, индукционная терапия которых включала Ара-Ц по 200 мг/м² в виде 24-часовой инфузии 7 дней, даунорубицин по 60 мг/м² внутривенно 3 дня или идарубицин по 8 мг/м² внутривенно 5 дней. Обнаружение в миелограмме на 15-й день миелобластов не менее 5% (за исключением случаев с аплазией костного мозга) сопровождалось значимым снижением частоты ПР на 28–35-й дни курса и ухудшением 5-летней безрецидивной, бессобытийной и общей выживаемости по сравнению с аналогичными показателями у больных с уровнем бластов менее 5%. В свою очередь A. Burnett и соавт. [31] было продемонстрировано, что констатация ПР после повторного индукционного курса, назначаемого не ранее чем через 4 нед от начала 1-го курса, сопряжена с ухудшением выживаемости. Ранее авторами статьи была обнаружена высокая вероятность возникновения рецидива при неэффективности 1-го индукционного курса «7+3» даже у больных с такой благоприятной цитогенетической аберрацией, как транслокация t(8;21) [7]. Это в совокупности с результатами проведенного исследования и данными литературы позволяет выдвинуть гипотезу, что санация костного мозга на первом этапе терапии отражает чувствительность лейкозных клеток к стандартным дозировкам цитостатических препаратов и, таким образом, может рассматриваться как один из возможных предикторов длительной выживаемости.

Ретроспективный характер исследования и небольшое число проанализированных историй болезни не предоставляют возможность сравнить эффективность разных видов постремиссионной терапии, но позволяют сделать заключение о том, что длительная безрецидивная выживаемость больных ОМЛ возможна при проведении разных по интенсивности курсов постремиссионной терапии.

Особого внимания заслуживает благоприятное влияние на течение ОМЛ длительной поддерживающей терапии. Не исключено, что назначение цитостатической терапии или дакогена до 2 лет сохранения ПР или ИФНа на срок до 1 года обеспечивает длительную экспозицию опухолевых клеток с лекарственными препаратами и, как следствие, повышает вероятность эрадикации лейкозных стволовых

клеток [32]. Однако, принимая во внимание тот факт, что ни в одном случае не осуществлялся мониторинг остаточной болезни, обоснованность поддерживающей терапии всем без исключения больным ОМЛ, достигших ПР, представляется сомнительной.

Оценка остаточной болезни – один из наиболее информативных прогностических факторов в постремиссионном периоде [33–35]. Совокупный анализ биологического фенотипа лейкозных клеток, скорости их редукции и объема на этапах динамического наблюдения рассматривается как наиболее информативный метод стратификации больных ОМЛ на группы риска. F. Buccisano и соавт. [8], используя совокупность цитогенетических и молекулярно-генетических находок, продемонстрировали значимое ухудшение безрецидивной и общей выживаемости больных ОМЛ с благоприятным (*NPM1⁺/FLT3-ITD⁻*) и промежуточным фенотипом, если по результатам проточной цитофлуориметрии уровень резидуальных клеток после консолидирующих курсов был не менее 0,035%. Напротив, объем резидуальных клеток ниже 0,035% сопряжен с улучшением выживаемости больных с неблагоприятным фенотипом (*FLT3-ITD⁺*).

Высокая сопряженность биологического фенотипа лейкозных клеток и уровня остаточной болезни с рецидивом [33–35] позволяет интерпретировать полученные результаты следующим образом: при отсутствии данных молекулярно-генетического исследования и проточной цитофлуориметрии обязательным элементом постремиссионной терапии больных ОМЛ после консолидирующей терапии, включая проведение ауто-ТГСК в ранние сроки после достижения ПР, должна быть поддерживающая терапия.

Несомненный практический интерес представляет случай успешного назначения гипометилирующего препарата в качестве поддерживающей терапии. Это вызвано тем, что эпигенетические механизмы принимают непосредственное участие в развитии ОМЛ, а статус метилирования промоторных областей отдельных генов нередко сопряжен с низкой эффективностью лечения [36–39]. Из двух гипометилирующих препаратов, зарегистрированных для лечения больных миелоидными неоплазиями (децитабин и 5-азациитидин), наиболее приемлемым представляется 5-азациитидин, механизм действия которого опосредован воздействием и на ДНК, и на РНК, что клинически проявляется в существенном улучшении общей выживаемости [40]. M. Grovdal и соавт. [41] описали опыт назначения 5-азациитидина 23 больным с крайне неблагоприятными вариантами миелоидных неоплазий, в том числе и ОМЛ, у которых ПР была достигнута после индукционного курса с введением даунорубицина внутривенно по 60 мг/м² в 1–2-й дни и Ара-Ц подкожно или внутривенно по 150 мг/м² в 1–7-й дни. Медиана возраста больных была 70 (52–76) лет. Медиана длительности ПР и общей выживаемости составила 13,5 и 20 мес соответственно. Не исключено, что рецидив у

большинства больных явился следствием отсутствия консолидирующей терапии и/или модификации схемы лечения 5-азациитидином: по 60 мг/м² в течение 5 дней вместо стандартных 75 мг/м² в течение 7 дней. Несмотря на это, авторы статьи подчеркивают более высокую эффективность поддерживающей терапии 5-азациитидином по сравнению с использованием цитостатических препаратов в других исследованиях. Пока неизвестно, оправдано ли назначение гипометилирующих препаратов в постремиссионном периоде больным всех возрастных групп или предпочтительнее отдавать лицам пожилого возраста, у которых в большинстве случаев наблюдается лейкозная трансформация ранее существовавшего миелодиспластического синдрома, а также влияет ли статус метилирования генов-супрессоров опухоли на эффективность эпигенетической терапии. Возможно, ответ будет получен по результатам проспективного исследования, инициированного в клинике.

Суммируя результаты проведенного исследования, необходимо еще раз подчеркнуть, что длительная безрецидивная выживаемость больных ОМЛ возможна в любом возрасте независимо от морфологического и прогностического варианта, включая случаи с моносомным кариотипом. Одним из клинических предикторов благоприятного течения болезни является эффективность 1-го индукционного курса «7+3», которая может рассматриваться как суррогатный маркер биологического фенотипа лейкозных клеток [42]. Важным условием предупреждения возникновения рецидива и улучшения показателей выживаемости является интенсивность постремиссионной терапии. Эффективными могут быть разные виды постремиссионного лечения: высокодозная консолидация, ауто-ТГСК, алло-ТГСК и поддерживающая терапия. Выбор поддерживающей терапии должен осуществляться по результатам комплексного обследования, включая изучение молекулярно-генетических характеристик лейкозных клеток. У больных с отсутствием мутации *FLT3-ITD* длительная безрецидивная выживаемость возможна и без проведения алло-ТГСК. При отсутствии информации, позволяющей оценить биологический фенотип опухолевых клеток и объем резидуальных лейкозных клеток, обязательным элементом постремиссионного лечения больных ОМЛ, которым по разным причинам не выполнена алло-ТГСК, должна быть длительная поддерживающая терапия.

Особенности проведенного исследования определяют предварительный характер полученных данных. Тем не менее анализ собственных результатов и данных литературы позволяет скорректировать отдельные положения протокола обследования и лечения больных ОМЛ, утвержденного в клинике. Авторы статьи надеются, что расширение объема лабораторных исследований, оптимизация сроков молекулярно-генетического и иммунологического обследования с уточнением показаний к отдельным видам постре-

миссионной терапии и выделение потенциальных кандидатов на алло-ТГСК на ранних этапах лечения создадут основу для значимого повышения эффективности терапии больных ОМЛ с увеличением числа случаев длительной безрецидивной выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В., Грицаев С.В., Семочкин С.В., Бондаренко С.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов. *Гематология и трансфузиология*. 2014; 1(Приложение 2). [Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanasiev B.V., Gritsaev S.V., Semochkin S.V., Bondarenko S.N., et al. National guideline on the diagnosis and treatment acute myeloid leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014; 1 (Suppl 2)]. (in Russian)
2. Dohner H., Estey E.H., Amadori S., Appelbaum F.R., Büchner T., Burnett A.K., et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010; 115(3): 453–74.
3. Estey E.H. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management. *Am. J. Hematol.* 2013; 88(4): 318–27.
4. Patel J.P., Gonen M., Figueroa M.E., Fernandez H., Sun Z., Racevskis J., et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(12): 1079–89.
5. Pastore F., Dufour A., Benthous T., Metzeler K.H., Maharry K.S., Schneider S., et al. Combined molecular and clinical prognostic index for relapse and survival in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32(15): 1586–94.
6. Walker A.R., Marcucci G. Management of patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia who have neither favorable nor unfavorable markers. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2014; 12(4): 527–34.
7. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Зюзгин И.С., Карягина Е.В., Кострома И.И., Мартыненко Л.С. и др. Гетерогенность острого миелоидного лейкоза с транслокацией t(8;22). *Гематология и трансфузиология*. 2014; 1: 41–2. [Gritsaev S.V., Martynkevich I.S., Zyuzgin I.S., Karyagina E.V., Kostroma I.I., Martynenko L.S., et al. Heterogeneity of acute myeloid leukemia with translocation t(8;21). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014; 1: 41–2]. (in Russian)
8. Buccisano F., Maurillo L., Del Principe M.I., Del Poeta G., Sconocchia G., Lo-Coco F., et al. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012; 119(2): 332–41.
9. www.NCCN.com
10. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., Flandrin G., Galton D.A., Gralnick H.R., Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br. J. Haematol.* 1976; 33(4): 451–8.
11. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borowitz M.J., Porwit A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114(5): 937–51.
12. Breems D.A., van Putten W.L., de Greef G.E., van Zelderen-Bhola S.L., Gerssen-Schoorl K.B., Mellink C.H., et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(29): 4791–7.
13. Cheson B.D., Bennett J.M., Kopecky K.J., Buchner T., Willman C.L., Estey E.H., et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(24): 4642–9.
14. Burnett A.K., Wetzler M., Lowenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(5): 487–94.

15. Burnett A.K. Treatment of acute myeloid leukemia: are we making progress? *Hematology*. (Am. Soc. Hematol. Educ. Program). 2012; 1–6.
16. Burnett A.K. New induction and postinduction strategies in acute myeloid leukemia. *Curr. Opin. Hematol.* 2012; 19(2): 76–81.
17. Recher C., Bene M.C., Lioure B., Pigneux A., Vey N., Delaunay J., et al. Long-term results of a randomized phase 3 trial comparing idarubicin and daunorubicin in younger patients with acute myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2014; 28(2): 440–3.
18. Cahn J.Y., Labopin M., Sierra J., Blaise D., Reiffers J., Ferrant A., et al. No impact of high-dose cytarabine on the outcome of patients transplanted for acute myeloblastic leukaemia in first remission. *Br. J. Haematol.* 2000; 110(2): 308–14.
19. Tallman M.S., Rowlings P.A., Milone G., Zhang M.J., Perez W.S., Weisdorf D., et al. Effect of postremission chemotherapy before human leukocyte antigen-identical sibling transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Blood*. 2000; 96(4): 1254–8.
20. Yeshurun M., Labopin M., Blaise D., Cornelissen J.J., Sengeleov H., Vindelov L., et al. Impact of postremission consolidation chemotherapy on outcome after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer*. 2014; 120(6): 855–63. doi: 10.1002/cncr.28498.
21. Paschka P., Marcucci G., Ruppert A.S., Mrózek K., Chen H., Kittles R.A., et al.; Cancer and Leukemia Group B. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(24): 3904–11.
22. Schnittger S., Kohl T.M., Haferlach T., Kern W., Hiddemann W., Spiekermann K., Schoch C. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. *Blood*. 2006; 107(5): 1791–9.
23. Cornelissen J.J., Gratwohl A., Schlenk R.F., Sierra J., Bornhäuser M., Juliusson G., et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012; 9(10): 579–90. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.150.
24. Sabty F.A., Demeckova E., Bojtarova E., Hrubisko M., Mistrik M. Is there still a role for autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia? *Neoplasma*. 2013; 60(2): 167–73.
25. Novitzky N., Thomas V. du Toit C., McDonald A. Is there a role for autologous stem cell transplantation for patients with acute myelogenous leukemia? A retrospective analysis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17(6): 875–84.
26. Cornelissen J.J., Breems D., van Putten W.J.L., Gratwohl A.A., Passweg J.R., Pabst T., et al. Comparative analysis of the value of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype versus other cytogenetic risk categories. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(17): 2140–6.
27. Kottaridis P.D., Gale R.E., Langabeer S.E., Frew M.E., Bowen D.T., Linch D.C. Studies of FLT3 mutations in paired presentation and relapse samples from patients with acute myeloid leukemia: implications for the role of FLT3 mutations in leukemogenesis, minimal residual disease detection, and possible therapy with FLT3 inhibitors. *Blood*. 2002; 100(7): 2393–8.
28. Schnittger S., Schoch C., Dugas M., Kern W., Staib P., Wuchter C., et al. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood*. 2002; 100(1): 59–66.
29. Rowe J.M., Kim H.T., Cassileth P.A., Lazarus H.L., Litzow M.R., Wiernik P.H., Tallman M.S. Adult patients with acute myeloid leukemia who achieve complete remission after 1 or 2 cycles of induction have a similar prognosis: a report on 1980 patients registered to 6 studies conducted by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*. 2010; 116(21): 5012–21. doi: 10.1002/cncr.25263.
30. Bertoli S., Bories P., Bene M.C., Daliphard S., Lioure B., Pigneux A., et al.; Groupe Ouest-Est d'Etude des Leucémies Aiguës et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). Prognostic impact of day 15 blast clearance in risk-adapted remission induction chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: long-term results of the multicenter prospective LAM-2001 trial by the GOELAMS study group. *Haematologica*. 2014; 99(1): 46–53. doi: 10.3324/haematol.2013.091819.
31. Burnett A.K., Goldstone A.H., Stevens R.M., Hann I.M., Rees J.K., Gray R.G., Wheatley K. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Lancet*. 1998; 351(9104): 700–8.
32. Krug U., Lübbert M., Buchner T. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia revisited: will new agents rekindle an old interest? *Curr. Opin. Hematol.* 2010; 17(2): 85–90.
33. Walter R.B., Buckley S.A., Pagel J.M., Wood B.L., Storer B.E., Sandmaier B.M., et al. Significance of minimal residual disease before myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for AML in first and second complete remission. *Blood*. 2013; 122(10): 1813–21.
34. Freeman S.D., Virgo P., Couzens S., Grimwade D., Russell N., Hills R.K., et al. Prognostic relevance of treatment response measured by flow cytometric residual disease detection in older patients with acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(32): 4123–31.
35. Terwijn M., van Putten W.L., Kelder A., van der Velden V.H., Brooimans R.A., Pabst T., et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(31): 3889–97.
36. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Аксенова В.Ю. Метилирование промоторных областей генов как один из механизмов лейкозогенеза и «мишень» для лекарственного воздействия при лечении больших миелоидными неоплазиями. *Вестник гематологии*. 2011; 2: 78–85. [Gritsaev S.V., Martynkevich I.S., Aksenova V.Yu. Methylation of genes' promoter regions is a mechanism of leukemogenesis and a target to treat patients with myeloid neoplasms. *Vestnik gematologii*. 2011; 2: 78–85]. (in Russian)
37. Ohgami R.S., Ma L., Ren L., Weinberg O.K., Seetharam M., Gotlib J.R., Arber D.A. DNA methylation analysis of ALOX12 and GSTM1 in acute myeloid leukaemia identifies prognostically significant groups. *Br. J. Haematol.* 2012; 159(2): 182–90.
38. Abaigar M., Ramos F., Benito R., Diez-Campelo M., Sanchez-del-Real J., Hermosin L., et al. Prognostic impact of the number of methylated genes in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias treated with azacytidine. *Ann. Hematol.* 2013; 92(11): 1543–52.
39. Guillaumet-Adkins A., Richter J., Odero M.D., Sandoval J., Agirre X., Catala A., et al. Hypermethylation of the alternative AWT1 promoter in hematological malignancies is a highly specific marker for acute myeloid leukemias despite high expression levels. *J. Hematol. Oncol.* 2014; 7(1): 4–14.
40. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Кострома И.И. Азацидин и миелодиспластический синдром. *Гематология и трансфузиология*. 2012; 1: 23–9. [Gritsaev S.V., Martynkevich I.S., Kostroma I.I. Azacytidine and myelodysplastic syndromes. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2012; 1: 23–9]. (in Russian)
41. Grovdal M., Karimi M., Khan R., Aggerholm A., Antunovic P., Astermark J. et al. Maintenance treatment with azacytidine for patients with high-risk myelodysplastic syndromes (MDS) or acute myeloid leukaemia following MDS in complete remission after induction chemotherapy. *Br. J. Haematol.* 2010; 150(3): 293–302.
42. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Запreeва И.М., Кострома И.И., Сергеев А.Н., Иванова М.П. и др. Эффективность первого и повторного курсов индукционной терапии больных de novo острым миелоидным лейкозом. *Бюллетень СО АМН*. 2013; 1: 67–75. [Gritsaev S.V., Martynkevich I.S., Zapreeva I.M., Kostroma I.I., Sergeev A.N., Ivanova M.P., et al. The effectiveness of the first and the second induction courses in patients with de novo acute myeloid leukemia. *Byulleten SO AMN*. 2013; 1: 67–75]. (in Russian)

Поступила 05.06.14

Received 05.06.14