

# Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему

Ф.А. Махачева, Т.Т. Валиев

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

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Результаты лечения острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) у детей остаются неудовлетворительными. Современные программы терапии с включением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток позволяют получить показатели 5-летней общей выживаемости в 65 % случаев у первичных больных. При развитии рецидивов или рефрактерном течении ОМЛ 5-летняя общая выживаемость больных составляет около 35 %.

В настоящей статье представлены возможности полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении ОМЛ. Приведены результаты использования эпигенетической, иммунной и клеточной терапии при ОМЛ у детей. Особое внимание уделено таргетным препаратам, которые только начинают применяться в комплексной терапии ОМЛ.

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

**Для цитирования:** Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему. Онкогематология 2020;15(1):10–27.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-10-27



## Pediatric acute myeloid leukemias treatment: current scientific view

F.A. Makhacheva, T.T. Valiev

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

The results of treatment of acute myeloid leukemias (AML) in children remain unsatisfactory. Modern therapeutic programs with hematopoietic stem cell transplantation allow us to get 5-year overall survival rate of 65 % in primary patients. For patients with relapses or refractory AML, 5-year overall survival is about 35 %.

This article presents the possibilities of chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of AML. The possibilities of epigenetic, immune, and cellular therapy are presented for pediatric AML. Special attention is paid to targeted drugs that only beginning to be used in the complex therapy of AML.

**Key words:** acute myeloid leukemia, treatment, children

**For citation:** Makhacheva F.A., Valiev T.T. Pediatric acute myeloid leukemias treatment: current scientific view. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(1):10–27. (In Russ.).

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований кроветворной системы, субстратом которых является клональная пролиферация клеток-предшественников миелопоэза. Клинические проявления ОМЛ у детей такие же, как у взрослых, тем не менее отмечены различия в демографии, патогенезе, токсичности и переносимости терапии, следовательно, и результаты выживаемости при лечении пациентов с ОМЛ различаются в зависимости от возраста. Например, у пациентов младшей возрастной группы может быть выраженная генерализация лейкоемического процесса с лучшим исходом и даже спонтанной регрессией. В особенности это касается врожденного лейкоза у детей в возрасте до года и пациентов с синдромом Дауна [1, 2].

В детском возрасте ОМЛ чаще встречаются в первые годы жизни, у пациентов мужского пола, диагностируются с частотой 0,6–0,8 случая на 100 тыс. детского населения в год и составляют 15–20 % всех лейкозов у детей. В 2018 г. в России было зарегистрировано 1068 новых случаев ОМЛ, что показывает, насколько ОМЛ является относительно редким заболеванием [3]. В России заболеваемость ОМЛ составляет в среднем 4,5 случая на 1 млн населения в возрасте до 17 лет [4].

Согласно общепринятой гипотезе Кнудсона опухолевые процессы возникают при совпадении и взаимодействии по меньшей мере 2 типов генетических мутаций [5]. При ОМЛ, по-видимому, мутации 1-го типа происходят в генах тирозинкиназ и приводят к их постоянной активации и неконтролируемой пролиферации

лейкозных клеток. Как правило, данные цитогенетические события сопровождаются мутациями генов, участвующих в трансдукции сигнальных путей, — *FLT3*, *KIT*, *N-RAS*, *K-RAS* и *PTPN11*. Мутации 2-го типа затрагивают гены транскрипционных факторов, приводя к изменению их активности и функции, способствуют нарушению дифференцировки клеток и в основном являются результатом генетических aberrаций гемопоэтических факторов транскрипции. Например,  $t(8;21)(q22;q22)/AML1-ETO$  (*RUNX1-RUNX1T1*) и  $11q23/MLL$ -перестройки, вероятно, происходят из-за мутации в генах *NPM1* и *CEBPA* [6]. К наиболее распространенным цитогенетическим аномалиям 2-го типа у детей относят  $t(8;21)(q22;q22)$ ;  $inv(16)(p13.1q22)$ ; *CBF-AML*;  $t(15;17)(q22;q21)$  и  $11q23/MLL$ -перестройки [6–8]. Вместе они составляют примерно половину всех случаев ОМЛ детского возраста с гораздо большей частотой встречаемости, чем у взрослых. Некоторые транслокации, например  $t(1;22)(p13;q13)$ ,  $t(7;12)(q36;p13)$  и  $t(11;12)(p15;p13)$ , являются специфическими для детей и редко обнаруживаются у взрослых [6, 9].

Определено, что сочетание мутаций 1-го и 2-го типов не является абсолютно случайным. Есть специфические комбинации, которые довольно распространены, такие как мутации *RAS*, часто встречающиеся в комбинации с *MLL*-перестройкой, и *KIT*-мутация, в основном отмеченная при *CBF-OML*. Выявляемые генетические и молекулярные аномалии имеют прогностическое значение. Так, *CBF-OML* является благоприятной прогностической подгруппой [6, 10], как и вовлечение гена *MLL* в  $t(1;11)(q21;q23)$ . Неблагоприятное прогностическое значение отмечено при ОМЛ с транслокациями  $t(6;11)(q27;q23)$  и  $t(10;11)(p12;q23)$ , а также при наличии моносомии 7 [6, 11]. Обнаружение делеции 7q у взрослых пациентов описывается как признак промежуточного риска, в отличие от больных детского возраста, у которых прогноз зависит от сочетания делеции 7q с другими цитогенетическими аномалиями в лейкозных клетках [6, 12]. Сочетание делеции 7q с благоприятными цитогенетическими aberrациями ( $t(8;21)(q22;q22)$ ,  $inv(16)(p13;q22)$ ,  $t(15;17)(q22;q21)$ ,  $t(9;11)(p22;q23)$ ) у детей было тесно связано с более высокой 5-летней выживаемостью по сравнению со спорадической делецией 7q (75 % против 46 %;  $p = 0,03$ ) [13].

Описаны неблагоприятные прогностические мутации 1-го типа *WT1* и *FLT3-ITD*, которые встречаются при первичном ОМЛ и представляются как события в клональной эволюции рецидива [14].

Мутации *NPM1* и биаллельная мутация *CEBPA* характерны для благоприятного прогноза, в то время как *NUP98/NSD1* определяют часто плохой ответ на лечение и высокий риск рецидива [6, 15].

Мутации в гене *FLT3* встречаются приблизительно у 30 % пациентов с ОМЛ и связаны со статистически значимым повышением вероятности рецидива, а так-

же с ухудшением общего прогноза [15, 16]. *FLT3*-мутации можно разделить на 2 категории: внутренние tandemные повторы (*FLT3-ITD*-мутации) и точечные мутации домена тирозинкиназы (*FLT3-TKD*-мутации). Пациенты, у которых обнаруживается *FLT3-ITD*, составляют около 25 % среди больных с вновь выявленными случаями ОМЛ, и примерно 60 % случаев ОМЛ с мутацией в гене *FLT3* рецидивируют в первые 2 года от начала индукционной терапии. Сравнение мутационного спектра при первичном ОМЛ и рецидиве заболевания показало, что клон опухолевых клеток приобретает новые мутации, эволюционируя при рецидиве. Помимо этого, незначительные опухолевые субклоны, присутствующие на момент постановки первичного диагноза, могут сохраняться после химиотерапии и обретать дополнительные мутации, став доминирующими клонами при рецидиве [6].

Появление и развитие технологии секвенирования генома позволили обнаружить и изучить новые генетические мутации, которые участвуют в развитии устойчивости бластных клеток к лекарственной терапии и клональной эволюции ОМЛ [17]. Молекулярно-генетическая гетерогенность ОМЛ нашла отражение в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения в 2017 г. Данная классификация не предназначена для определения групп риска и не позволяет объединить ОМЛ в однородные группы, что еще раз подчеркивает гетерогенность ОМЛ [9].

Существуют различные подходы в стратификации групп риска среди исследовательских сообществ. Однако благодаря кариотипированию удалось выделить некоторые благоприятные и неблагоприятные цитогенетические aberrации, с прогностическим значением которых согласно большинству исследователей (табл. 1). Так, пациенты с  $t(8;21)$ ,  $inv(16)$ ,  $t(16;16)$  относятся к группе стандартного риска, а пациенты с моносомией 5, моносомией 7, делецией 5q или при обнаружении >15 % бластов в костном мозге после 1-го курса химиотерапии относятся к группе высокого риска развития рецидива заболевания.

Несмотря на значительный прогресс в понимании патофизиологии лейкозов, интенсификацию современных протоколов терапии и широкое применение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), 5-летняя общая выживаемость (ОВ) детей, больных ОМЛ, остается <70 %. Основными неблагоприятными факторами, влияющими на ОВ и бессобытийную выживаемость (БСВ) при ОМЛ, являются рефрактерность опухолевых клеток (отмеченная в 3–19 % случаев) к проводимой терапии и рецидивы заболевания (30–40 %) [6, 18].

В зарубежных исследованиях AIEOP LAM, AML-BFM, COG AAML, MRC/DCOG AAML, NOPHO-AML, JPLSG AML, St Jude AML и в ряде отечественных работ пациенты были стратифицированы по группам риска на основании FAB-варианта ОМЛ, хромосомных

Таблица 1. Критерии групп риска в соответствии с современными протоколами терапии ОМЛ у детей  
Table 1. Risk groups criteria according to modern AML treatment protocols in children

Исследовательский протокол Study protocol	Годы Years	стандартная standard	Группа риска Risk groups	
			средняя intermediate	высокая high
AML-BFM	2004–2009	FAB-варианты М1/М2 с палочками Ауэра, FAB М4, t(8;21), inv(16)/t(16;16), количество бластов в КМ на 15-й день терапии менее 5 % M1/M2 FAB variants with Auer rods, FAB М4, t(8;21), inv(16)/t(16;16), blasts counts in BM on 15 <sup>th</sup> therapy day is less than 5 %	–	Мутация FLT3/ITD и другие аберрации, исключающая цитогенетические критерии стандартного риска FLT3/ITD mutation and other aberrations, excluding standard risk cytogenetic criteria
COG AAML	2006–2010	t(8;21), inv(16), t(16;16)	Все остальные All other	-7, -5, -5q, исключающая цитогенетические критерии стандартного риска; ответ по КМ М-3 (>15 % бластов) после 1-го курса индукционной терапии -7, -5, -5q, excluding standard risk cytogenetic criteria; M-3 BM response (>15 % of blasts) after the 1 <sup>st</sup> induction therapy course
MRC/DCOG AAML	2005–2010	t(8;21) и inv(16)/t(16;16) независимо от состояния КМ после 1-го курса терапии t(8;21) and inv(16)/t(16;16) regardless of BM status after the 1 <sup>st</sup> therapy course	Все остальные All other	Бласты >15 % в КМ после 1-го курса индукционной терапии или с наличием неблагоприятного кариотипа (-5, -7, del(5q), abn(3q), t(9;22), комплексный кариотип) BM blasts counts >15 % after the 1 <sup>st</sup> induction therapy course or unfavorable karyotype presence (-5, -7, del(5q), abn(3q), t(9;22), complex karyo-type)
NORHO-AML	2004–2014	Бласты в КМ менее 15 % после 1-го курса индукционной терапии и полная ремиссия после 2-го курса ХТ или пациенты с t(8;21), inv(16), t(16;16), t(9;11) и при достижении ПО после 2-го курса ХТ BM blasts counts less than 15 % after the 1 <sup>st</sup> induction therapy course and complete remission after the 2 <sup>nd</sup> chemotherapy course or patients with t(8;21), inv(16), t(16;16), t(9;11) with CR achieving after the 2 <sup>nd</sup> CT course	–	11q23-аберрации и цитогенетические перестройки, исключающая стандартные; >15 % бластов в КМ после 1-го курса индукционной терапии; отсутствие ремиссии после 2 курсов ХТ 11q23-aberrations and cytogenetic rearrangements, excluding standard ones; >15 % of BM blasts after the 1 <sup>st</sup> induction therapy course; lack of remission after 2 CT courses
JPLSG AML	2006–2013	t(8;21), inv(16)/t(16;16)	Все остальные All other	-7, -5q, t(9;22), t(16;21), FLT3/ITD, плохой ответ (>5 % бластов в КМ) после 1-го курса ХТ -7, -5q, t(9;22), t(16;21), FLT3/ITD, poor response (>5 % blasts in BM) after the 1 <sup>st</sup> CT course

Окончание табл. 1  
End of table 1

Исследовательский протокол Study protocol	Годы Years	Группа риска Risk groups			высокая high
		стандартная standard	средняя intermediate	высокая high	
St Jude AML	2008–2013	t(8;21), inv(16), t(16;16), t(9;11) при отрицательном МОБ-статусе после 1-го курса индукционной терапии t(8;21), inv(16), t(16;16), t(9;11) with negative MRD status after the 1 <sup>st</sup> induction therapy course	Все остальные All other	t(6;9), t(8;16), t(16;21), -7, -5 или -5q, FLT3-ITD, МОБ-положительный статус после 1-го курса индукционной терапии, FAB M0 или M6, FAB M7 без t(1;22), вторичный ОМЛ после миелодиспластического синдрома, пациенты с плохим ответом на терапию (МОБ >5 % на 22-й день и/или МОБ >0,1 % после 2-го курса индукционной терапии) t(6;9), t(8;16), t(16;21), -7, -5 or -5q, FLT3-ITD, MRD-positive status after the 1 <sup>st</sup> induction therapy course, FAB M0 or M6, FAB M7 without t(1;22), secondary AML after myelodysplastic syndrome, patients with poor therapy response (MRD >5 % on day 22 and/or MRD >0.1 % after the 2 <sup>nd</sup> induction therapy course)	
AIEOP LAM	2002–2009	t(8;21), inv(16), t(16;16) и достижение ПО после 1-го курса индукционной терапии t(8;21), inv(16), t(16;16) and CR achieving after the 1 <sup>st</sup> induction therapy course	—	Все остальные цитогенетические aberrации и варианты ответа на лечение All other cytogenetic aberrations and treatment response variants	
ELAM	2005–2012	t(8;21)	Все остальные All other	-7, -5q, t(9;22), t(6;9)	
ОМЛ НИИ ДОГ	2006–2007	t(8;21), inv(16), t(16;16) без экспрессии В-клеточных антигенов t(8;21), inv(16), t(16;16) without B-cell antigens expression	FAB M1, M2, M4 с нормальным кариотипом или с утратой половой хромосомы, или с вовлечением 11q23, исключая t(10;11), +8, или с аномалией В-клеточных или эритроидных маркеров FAB M1, M2, M4 with a normal karyotype or with sex chromosome loss, or with 11q23 involvement, excluding t(10;11), +8, or with long arm of chromosome 3 anomaly; B-cell or erythroid markers expression	FAB M0, M5, M6, M7, ОМЛ с мультилинейной дисплазией, а также M1, M2, M4 в сочетании с t(6;9), t(9;11), t(9;22), del(7q-), del(5q-), -7, -5, -3, кольцевидной хромосомой, сочетание >3 хромосомных аномалий; >25 % бластов в КМ на 15-й день от начала индукционной терапии FAB M0, M5, M6, M7, AML with multilinear dysplasia, as well as M1, M2, M4 in combination with t(6;9), t(9;11), t(9;22), del(7q-), del(5q-), -7, -5, -3, a ring-shaped chromosome, a combination of >3 chromosomal abnormalities; >25 % of blasts in BM on the 15 <sup>th</sup> induction therapy day	

**Примечание.** КМ – костный мозг; ХТ – химиотерапия; ПО – полный ответ; МОБ – минимальная остаточная болезнь; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз.  
Note. BM – bone marrow; CT – chemotherapy; CR – complete response; MRD – minimal residual disease; AML – acute myeloid leukemia.



аномалий, уровня минимальной остаточной болезни (МОБ) после курса индукции и статуса ремиссии после 1-го курса химиотерапии [19–22].

В протоколах лечения ОМЛ, разработанных исследовательской группой AIEOP LAM, к группе стандартного риска отнесли пациентов с  $t(8;21)$ ,  $inv(16)$ ,  $t(16;16)$  и достижением полного ответа (ПО) после 1-го курса индукции. Среднюю группу риска не выделяли. К группе высокого риска были отнесены все остальные пациенты.

В исследованиях AML-BFM, как и в AIEOP LAM, не выделяли группу среднего риска, а к группе стандартного риска относили пациентов с FAB-вариантами ОМЛ M1/M2 с палочками Ауэра, FAB M4,  $t(8;21)$ ,  $inv(16)/t(16;16)$ , количеством бластов в костном мозге на 15-й день 1-го курса химиотерапии менее 5 % при отсутствии мутаций FLT3/ITD [20], к группе высокого риска были отнесены пациенты с мутацией FLT3/ITD и другими цитогенетическими абберациями, исключая таковые группы стандартного риска.

В протоколах NOPHO-AML было выделено 2 группы риска. В группу стандартного риска включены пациенты с бластными клетками в костном мозге менее 15 % после 1-го курса индукции и полной ремиссией после 2-го курса химиотерапии или пациенты с  $t(8;21)$ ,  $inv(16)$ ,  $t(16;16)$ ,  $t(9;11)$  и при достижении ПО после 2-го курса химиотерапии. К группе высокого риска были отнесены пациенты с другими хромосомными аномалиями, такими как  $11q23$  и  $>15$  % бластных клеток в костном мозге после 1-го курса индукции ремиссии, и при неполной ремиссии после 2-го курса химиотерапии [20, 21].

Терапевтические программы St Jude AML стратифицируют больных на 3 группы риска. В группу стандартного риска включены пациенты с  $t(8;21)$ ,  $inv(16)$ ,  $t(16;16)$ ,  $t(9;11)$  при отрицательном МОБ-статусе после 1-го курса индукции. К группе высокого риска отнесены пациенты с  $t(6;9)$ ,  $t(8;16)$ ,  $t(16;21)$ ,  $-7$ ,  $-5$  или  $-5q$ , FLT3-ITD при МОБ-положительном статусе после 1-го курса индукции, FAB M0 или M6, FAB M7 без  $t(1;22)$ , вторичным ОМЛ после миелодиспластического синдрома (МДС), пациенты с плохим ответом на терапию (МОБ  $>5$  % на 22-й день и/или МОБ  $>0,1$  % после 2-го курса индукции). Пациенты, которые не соответствовали критериям групп высокого и стандартного риска, были отнесены в группу среднего риска [20, 23].

Исследовательская группа COG (Childrens Oncology Group) в протоколе AAML0531 в группу стандартного риска стратифицировала пациентов с  $t(8;21)$ ,  $inv(16)$ ,  $t(16;16)$ . К группе высокого риска были отнесены пациенты с хромосомными аномалиями  $-7$ ,  $-5$ ,  $-5q$ , ответом по костному мозгу M-3 ( $>15$  % бластов) после 1-го курса индукции, исключая цитогенетические критерии группы стандартного риска. Пациенты, которые не относились к группам высокого и стандартного риска, были включены в группу среднего риска [20, 24].

В протоколе группы MRC/DCOG AAML ответ после 1-го курса химиотерапии и наличие других генетических отклонений не учитывались при обнаружении  $t(8;21)$ ,  $inv(16)$ ,  $t(16;16)$ . Группу высокого риска составили пациенты с количеством бластных клеток  $>15$  % в костном мозге после 1-го курса химиотерапии или с наличием неблагоприятного кариотипа ( $-5$ ,  $-7$ ,  $del(5q)$ ,  $abn(3q)$ ,  $t(9;22)$ , комплексный кариотип). Все остальные пациенты были включены в группу среднего риска [20].

Протоколы JPLSG AML к группе стандартного риска относили пациентов с транслокациями  $t(8;21)$ ,  $inv(16)$ ,  $t(16;16)$ , а к группе высокого риска – с  $-7$ ,  $-5q$ ,  $t(9;22)$ ,  $t(16;21)$ , FLT3/ITD и плохим ответом ( $>5$  % бластных клеток в костном мозге) после 1-го курса химиотерапии. Все остальные пациенты были включены в группу среднего риска [20].

В протоколе ОМЛ НИИ ДОГ выделяли 3 группы риска ОМЛ. В группу стандартного риска были отнесены пациенты с  $t(8;21)$ ,  $inv(16)$ ,  $t(16;16)$  без экспрессии В-клеточных антигенов. Критерии среднего риска – FAB-варианты M1, M2, M4 с нормальным кариотипом или с утратой половой хромосомы, или с вовлечением  $11q23$ , исключая  $t(10;11)$ ,  $+8$ , или с аномалией длинного плеча хромосомы 3; экспрессия В-клеточных или эритроидных маркеров. В группу высокого риска были отнесены пациенты с FAB-вариантами M0, M5, M6, M7, ОМЛ с мультилинейной дисплазией, а также M1, M2, M4 в сочетании с  $t(6;9)$ ,  $t(9;11)$ ,  $t(9;22)$ ,  $del(7q-)$ ,  $del(5q-)$ ,  $-7$ ,  $-5$ ,  $-3$ , кольцевидной хромосомой, сочетанием  $>3$  хромосомных аномалий;  $>25$  % бластных клеток в костном мозге на 15-й день от начала индукции (см. табл. 1) [19].

За последние 2 десятилетия удалось существенно улучшить показатели выживаемости пациентов с первичными ОМЛ. В частности, появились работы, свидетельствующие о возможности достижения 5-летней БСВ у 50–60 % пациентов и повышения ОВ до 70 % [16, 17]. Повышения ОВ при ОМЛ удалось достичь в основном благодаря стратификации пациентов на группы риска; разработке рискааптированной терапии; оптимизации терапии индукции и в постремиссионном периоде, в том числе с использованием повторных курсов высоких доз цитарабина (HD-Ara-C); модификации поддерживающей терапии; появлению больших возможностей применения ТГСК для пациентов группы высокого риска; практическому применению эпигенетической терапии; появлению режимов терапии, заменяющих аллогенную ТГСК в 1-й ремиссии [6, 25].

Интенсификация традиционных химиотерапевтических режимов достигла порога допустимой эскалации и находится на пределе переносимости. Дальнейшее совершенствование протоколов терапии первичных ОМЛ включает введение таргетных препаратов, новых химиотерапевтических агентов в 1-ю линию терапии, а также добавление деметилирующих ДНК-препаратов

к стандартному лечению. Не менее важным аспектом комплексной задачи по повышению эффективности терапии ОМЛ являются совершенствование сопроводительной терапии и снижение частоты побочных эффектов, а также отдаленных последствий проводимого лечения. Одним из главных факторов прогноза для ОМЛ остается длительность 1-й ремиссии. При ранних рецидивах (развившихся в сроки до 1,5 года от начала индукции) отмечено рефрактерное течение в >70 % случаев, а при позднем рецидиве, возникшем по истечении 1,5 года от начала индукции, — в 44 % [26]. Несмотря на то что часть пациентов могут достичь 2-й ремиссии благодаря различным режимам химиотерапии, оптимальной схемы терапии 2-й линии нет. Терапия реиндукции должна быть выбрана с учетом суммарной дозы антрациклинов и предполагаемой токсичности.

В настоящее время ТГСК является наиболее эффективным методом интенсификации лечения для пациентов, которые находятся в группе высокого риска. Однако на результат ТГСК большое влияние оказывает время достижения 2-й ремиссии. Результаты проведенных исследований предполагают, что статус заболевания перед трансплантацией — достоверный фактор, определяющий ОВ. По данным некоторых педиатрических исследований 5-летняя ОВ составила 45, 20 и 12 % для пациентов, перенесших трансплантацию при 2-й полной ремиссии, вне ремиссии и в случае первично плохого ответа на индукцию соответственно [27].

Целесообразность ТГСК при первичном ОМЛ активно обсуждается в связи с большим количеством осложнений, связанных с процедурой и проблемами при попытке добиться 2-й ремиссии. В настоящее время в большинстве европейских протоколах ТГСК при первично диагностированных ОМЛ рекомендуется только для определенной подгруппы пациентов — высокого риска, тогда как в североамериканских протоколах лечения показания к ТГСК более широкие [6, 20]. Большинство исследователей согласны с тем, что дети с острым промиелоцитарным лейкозом, миелоидным лейкозом с синдромом Дауна (ML-DS), t(8;21) или inv(16)/t(16;16) не должны получать аллогенную ТГСК во время 1-й ремиссии. Однако если при первичном ОМЛ трансплантационная опция является обсуждаемой, то в случаях рецидивов и рефрактерного течения ОМЛ ТГСК абсолютно показана [28].

В настоящее время к прогностическим факторам при рецидивах и рефрактерном течении ОМЛ можно отнести продолжительность 1-й ремиссии, возможность достижения 2-й ремиссии, проведение аллогенной ТГСК при 1-й ремиссии (частота 2-й ремиссии ниже после ТГСК, чем только после химиотерапии в 1-й линии (34 % против 57 %)) [29].

Пациенты с рецидивом заболевания, как правило, рефрактерны к стандартным протоколам, поэтому вероятность долгосрочной ОВ после рецидива состав-

ляет от 21 до 33 % [29, 30]. Вероятность достижения 2-й полной ремиссии в некоторых исследованиях достигает 54–56 %, а 4-летняя ОВ — 38 % [29–32].

В табл. 2 представлены данные ряда исследований, посвященных лечению детей с рецидивом и рефрактерными формами ОМЛ.

### **Характеристика препаратов и терапевтических схем, применяемых для лечения острого миелоидного лейкоза**

#### **Цитостатические агенты**

**Цитарабин** относится к группе антиметаболитов и получил широкое признание в качестве одного из наиболее активных препаратов в лечении ОМЛ как у взрослых пациентов, так и у детей. Механизм действия цитарабина основан на остановке клеточного цикла через повреждение ДНК после его внутриклеточного превращения в Ara-C 50-трифосфата (Ara-CTP), причем чем больше концентрация цитарабина, тем выше эффективность препарата. Для усиления активности цитарабина *in vitro* путем увеличения внутриклеточной концентрации Ara-C 50-трифосфата был создан синтетический аналог нуклеозида — **флударабин** монофосфат [33].

Многочисленные клинические исследования с использованием флударабина и цитарабина проводились у взрослых больных первичным ОМЛ, а также при рецидивах и рефрактерных формах ОМЛ. В этих исследованиях применялись 2 препарата с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и без него (FLA или FLAG) с включением различных антрациклинов и без них. В педиатрической практике лечению рецидивов ОМЛ посвящены протоколы AML-BFM-REZ91, AML-BFM-REZ93, AML-BFM-REZ97/2001, результаты которых свидетельствуют о возможности достижения 2-й ремиссии у 78 % пациентов при использовании режима FLAG в комбинации с антрациклинами (см. табл. 2) [29, 34]. Несмотря на известную кардиотоксичность идарубицина, FLAG был дополнен антрациклином, что частично обусловлено доклиническими данными, в которых проявлялся синергичный эффект препаратов [35]. В исследовании у детей с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ, проведенном В. Tavil и соавт., после 1 курса FLAG-IDA удалось получить ПО почти у 80 % больных [36].

Еще одним эффективным препаратом, используемым в лечении ОМЛ, оказался аналог пуриновых нуклеотидов **кладрибин**, который в качестве моноагента и в сочетании с цитарабином, а также с топотекаином продемонстрировал положительные результаты при лечении ОМЛ у детей [37–40].

С учетом высокой эффективности кладрибина и флударабина в лечении ОМЛ возникла идея синтеза препарата антиметаболита пуриновых нуклеотидов 2-го поколения — **клофарабин**. Целью создания нового препарата было объединить положительные фармакокинетические

Таблица 2. Результаты лечения рецидивов и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза у детей по современным протоколам терапии

Table 2. The results of relapses/refractory acute myeloid leukemia treatment in children according to modern treatment protocols

Протокол терапии Treatment protocol	Число больных Number of patients	ПО, n (%) CR, n (%)	Проведение ТГСК, n (%) HSCT, n (%)	Рефрактер- ность/про- грессирува- ние, n (%) Refractory / pro- gression, n (%)	Общая выживаемость Overall survival	Период наблюдения, лет Follow-up, years
COG AAML07P1 + идарубин (2008–2011) COG AAML07P1 + idarubicin (2008–2011)	14	8 (57)	НД ND	4 (28)	39 %	2
COG AAML07P1 + этопозид (2008–2011) COG AAML07P1 + etoposide (2008–2011)	23	11 (48)	НД ND	11 (48)	39 %	2
FLAG-IDA (2002–2007)	14	12 (85)	8 (57)	9 (64)	5 (36 %)	3
FLAG-IDA (2007–2015)	8	4 (50)	4 (50)	4 (50)	4 (50 %) 1 (12 %)	2 6
FLAG-DNR (2001–2009)	197	135 (69)	Все пациенты с ПО получили ТГСК All patients with CR received HSCT	54 (27)	40 %	4
FLAG (2001–2009)	197	117 (59)	Все пациенты с ПО получили ТГСК All patients with CR received HSCT	71 (36)	36 %	4
Low-dose-decitabine (2009–2010)	8	3 (37)	5 (62)	2 (25)	2 (25 %)	4
COG AAML07P1 (2009–2012)	48	23 (48)	21 (44)	11 (23)	21 (46 %)	3
ГО (2003) GO (2003)	15	8 (53)	6 (40)	5 (33)	НД ND	НД ND
ГО BFM (2014): GO BFM (2014):						
ГО GO	36					
ГО + цитарабин GO + cytarabine	36					
ГО + другое GO + other	4					
всего total	76	25 (33)	49 (64)	19 (25)	18 ± 5 %	4
AML-BFM-REZ-91	14	8 (57)	НД ND	2 (14)	4 (29 %)	5
AML-BFM-REZ-93	37	21 (57)	НД ND	13 (35)	10 (27 %)	5
AML-BFM-REZ-97	63	37 (59)	НД ND	22 (35)	14 (23 %)	5
AML-BFM-REZ-2001/01	107	83 (78)	НД ND	20 (19)	43 (40 %)	5

Примечание. ПО – полный ответ; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; НД – нет данных;  
ГО – гемтузумаб озогомицин.

Note. CR – complete response; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; ND – no data; GO – gemtuzumab ozogamycin.

характеристики с исключением связанной с ними нейротоксичности. Ограничения токсичности в сочетании с появлением клофарабина в качестве базового препарата для реиндукционной терапии при рецидивах и рефрактерных формах ОМЛ у пациентов детского возраста уменьшили интерес к кладрибину. Флударабин и кладрибин ингибируют ДНК-полимеразы и рибонуклеотидредуктазы соответственно, клофарабин эффективно ингибирует оба фермента [41].

При рецидивах и рефрактерных формах ОМЛ у детей сочетание клофарабина и цитарабина привело к достижению ПО у 48 % больных, а 3-летняя ОВ составила 46 % (см. табл. 2) [42].

Первые клинические исследования клофарабина в педиатрической популяции начались в 2000 г. в университете Техаса MD Anderson Cancer Center и были основаны на результатах, полученных во взрослой когорте больных с лимфопролиферативными заболеваниями и острыми лейкозами [43]. В данное исследование были включены пациенты моложе 21 года с рецидивами и рефрактерными формами острого лимфобластного лейкоза и ОМЛ. В ходе проведения терапии была установлена максимально переносимая доза (МПД) для детей, которая оказалась равной 52 мг/м<sup>2</sup>, и показана частота ответов на лечение — 38 % (8 наблюдаемых пациентов с ОМЛ).

В 2009 г. были опубликованы результаты II фазы исследования применения клофарабина в монорежиме у пациентов в возрасте до 22 лет с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ, которые до этого получили в среднем 2 (1–5) предшествующих режима терапии. Клофарабин вводили внутривенно в течение 2 ч в МПД для детей 52 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение 5 дней. Циклы повторяли каждые 2–6 нед. Из 42 пациентов, данные которых были проанализированы, ПО и частичного ответа достигли 26 %. Средняя продолжительность ответа составила 20 нед. Несмотря на отсутствие значимого количества ПО, результаты исследования являются важными для демонстрации эффективности клофарабина.

С учетом эффективности клофарабина в монорежиме при рецидиве и рефрактерных формах острых лейкозов появились схемы с включением этого препарата при формировании множественной лекарственной устойчивости. В 2009 г. проведено многоцентровое исследование фазы I/II, в котором изучена эффективность комбинации циклофосфамида, этопозиды, клофарабина при рецидивах и рефрактерных формах ОМЛ. Все 3 химиотерапевтических препарата вводили внутривенно в дозах 440, 100 и 40 мг/м<sup>2</sup> соответственно в течение 5 дней подряд для достижения повторных ремиссий при ОМЛ у пациентов моложе 21 года, которые ранее получили не более 2 курсов индукции. Из 5 больных ОМЛ в 1 случае получен ПО, в 4 — ПО без восстановления тромбоцитарного роста кроветворения. Наиболее частыми побочными эффектами были фебрильная нейтропения, инфекционные

осложнения, тошнота, рвота и диарея. Повышение уровня трансаминаз не отмечалось как неблагоприятное событие в данной публикации, но наблюдалось у более трети пациентов [44, 45].

Применение новых препаратов, относящихся к пуриновым аналогам (флударабин, кладрибин, клофарабин) и антрациклинам (митоксантрон, идарубицин), позволило увеличить количество повторных ремиссий у больных с рецидивами ОМЛ. Механизмами действия митоксантрона являются ингибирование топоизомеразы II и разрушение синтеза ДНК/РНК. При монотерапии митоксантроном у взрослых больных с рецидивом или рефрактерной формой ОМЛ частота ПО составила 51 % [46].

Первый опыт использования митоксантронсодержащих режимов показал невысокую частоту кардиотоксичности, что позволило проводить изучение препарата как в монорежиме, так и в комбинации с другими агентами. В схемах применения митоксантрона с этопозидом и цитарабином были получены одни из самых высоких показателей ПО у взрослых пациентов: зафиксирован ПО у 44 % пациентов с рефрактерной формой ОМЛ и 76 % ответов у пациентов с первым рецидивом ОМЛ [47].

В настоящее время в педиатрической практике митоксантрон используется не только при лечении детей с впервые выявленным ОМЛ, но и при рецидиве заболевания. В исследовании CCG-2951 представлены результаты лечения 101 пациента с рецидивами или с рефрактерной формой ОМЛ с применением цитарабина в дозе 1 г/м<sup>2</sup> каждые 12 ч (8 введений) и митоксантрона в дозе 12 мг/м<sup>2</sup> ежедневно (4 введения) в качестве 1-й линии реиндукции. ПО был достигнут у 76 % пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ОМЛ. Первичная токсичность для этого режима терапии была предсказуема и включала глубокую аплазию кроветворения и инфекционные осложнения [48].

В исследовании 2012 г. был показан аналогичный высокий уровень ответа в немногочисленной группе педиатрических больных ОМЛ. При дозах, эквивалентных МПД, у 7 (44 %) из 16 больных был получен ответ после 1 курса с циклофосфамидом (440 мг/м<sup>2</sup>), этопозидом (100 мг/м<sup>2</sup>), клофарабином (52 мг/м<sup>2</sup>). Полученные данные укрепили позиции клофарабина в качестве перспективного компонента для комбинированной терапии реиндукции в прогностически неблагоприятной группе пациентов с рефрактерным течением заболевания.

Интересны данные по использованию топотекана, винорелбина, тиотепы, гемцитабина (TVTG) для лечения рефрактерных форм острых лейкозов, в том числе ОМЛ, когда ПО удалось достичь в 46 % случаев [49, 50]. В исследовании II фазы был показан положительный результат применения схемы TVTG при лечении детей с рефрактерными формами или рецидивами ОМЛ. Топотекан в дозе 1 мг/м<sup>2</sup>/сут назначали в качестве



непрерывной инфузии в 1–4-й дни, винорелбин 20 мг/м<sup>2</sup> – в виде внутривенного введения 1 раз в неделю в дни 0, 7 и 14, тиотепа 15 мг/м<sup>2</sup> – в день 2 и клофарабин в дозе эскалации 30 и 40 мг/м<sup>2</sup> – на 3–7-й дни курса. Были включены 11 больных в возрасте до 24 лет с ОМЛ, у 8 получен ПО или ПО без восстановления тромбоцитов, и всем 8 пациентам впоследствии была проведена ТГСК [43].

#### *Липосомальные формы лекарственных препаратов*

Во всех проведенных исследованиях для пациентов, получавших флударабин и цитарабинсодержащие схемы терапии, инфекционные осложнения и гематологическая токсичность были одинаковыми. Несмотря на отсутствие существенного увеличения частоты кардиомиопатии в этих исследованиях, остается опасение в отношении дополнительного использования антрациклинов.

Даунорубин представляет собой липосомальную форму антрациклина, который был создан для повышения противоопухолевой активности полихимиотерапевтических схем и снижения кардио- и гематологической токсичности терапии. Удержание даунорубина в липидном бислое замедляет ферментативное превращение лекарственного средства в его кардиотоксическую форму и сохраняет относительную стабильность в кровотоке, следовательно, с меньшим воздействием на окружающие ткани. Еще один липосомальный препарат показал обнадеживающие результаты в III фазе клинических исследований. CPX-351 представляет собой липосомальную форму двойного лекарственного средства цитарабин/даунорубин. В исследовании (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01696084) пациенты в возрасте 60–75 лет со вторичным ОМЛ высокого риска получали 1–2 индукционных цикла химиотерапии CPX-351 или «7 + 3» (цитарабин, даунорубин/доксорубин/идарубин). Среди больных, достигших полной ремиссии (в том числе с неполным восстановлением тромбоцитов или нейтрофилов), дальнейшее лечение включало консолидирующие курсы CPX-351 или «5 + 2» соответственно. Было показано, что медиана ОВ была выше в группе больных, получавших CPX-351, по сравнению с пациентами, лечение которых проводилось по схемам «7 + 3»/«5 + 2» (25,43 мес против 8,53 мес) [51].

При сравнении эффективности схем с включением идарубина и липосомального даунорубина (L-DNR) 5-летняя выживаемость пациентов с первичным ОМЛ оказалась одинаковой: ОВ в группе больных, в программу лечения которых был включен L-DNR, составила 76 %, а при использовании идарубина – 75 %. Тем не менее показано, что L-DNR был более эффективен в случаях ОМЛ с транслокацией t(8;21), RUNX1/RUNX1T1-транслокациях, а также отмечено меньше летальных исходов, связанных с лечением [6]. С 2007 по 2015 г. в турецком детском гематологическом центре применили подобную комбинацию у детей

с рецидивами и рефрактерными формами острых лейкозов; у 4 из 8 пациентов с ОМЛ был достигнут ПО после 1-го курса химиотерапии. Дальнейшее лечение 4 пациентов включало ТГСК. Продолжительность ремиссии после ТГСК составила >2 лет [52].

Международная BFM (I-BFM) группа опубликовала результаты первого рандомизированного клинического исследования по лечению рецидивов ОМЛ у детей (исключая тип М3 ОМЛ по FAB-классификации) [32]. Изучено добавление L-DNR к режиму FLAG (FLAG-DNR) в первом курсе реиндукции. Среди 394 пациентов 197 получили FLAG и 197 – FLAG с L-DNR в первом курсе реиндукции. Все пациенты, оставшиеся в исследовании, далее получили курс FLAG без L-DNR. ПО был достигнут у 69 % пациентов в группе FLAG + L-DNR по сравнению с 59 % в группе FLAG ( $p = 0,07$ ) (см. табл. 2).

#### *Таргетные препараты*

По мере изучения молекулярно-биологических и иммунологических основ лейкозогенеза были выявлены ключевые этапы опухолевой трансформации, которые впоследствии стали мишенью для действия таргетных препаратов: моноклональных антител, ингибиторов фарнезилтрансферазы, ингибиторов *FLT3* и гистондеацетилазы (ГДАЦ), протеосомных ингибиторов [53, 54].

Одним из механизмов формирования лекарственной устойчивости, лежащей в основе развития рецидива ОМЛ, является *FLT3-ITD*-мутация, которая стала удобной мишенью действия таргетных агентов [55]. Так, при рецидивах и рефрактерных формах ОМЛ были изучены несколько ингибиторов тирозинкиназы, направленные на подавление активации гена *FLT3*, – сорафениб, лестауртиниб (CEP 701), мидостаурин (PKC412), сунитиниб (SU11428) и семаксиниб (SU5416), которые ранее были разработаны для воздействия на другие тирозинкиназы. Подобное отсутствие специфичности является следствием гомологии *FLT3*-рецептора тирозинкиназы и других рецепторов, включая *KIT* и фактор роста тромбоцитов (*PDGFR*) [56] (табл. 3).

**Сорафениб** представляет собой низкомолекулярный ингибитор мультикиназ тирозина, включая *FLT3*, *c-KIT*, *PDGFRA-B*, фактор роста эндотелия сосудов (рецепторы 1, 2 и 3), *C-RAF*, *B-RAF*, а также ряд других киназ, причастных к росту злокачественных клеток и лекарственной устойчивости [57, 58].

В 2008 г. проведена I фаза исследования сорафениба в монотерапии пациентов с рецидивами или рефрактерной формой ОМЛ с положительным *FLT3-ITD*-статусом. Была продемонстрирована эффективность препарата с достижением ПО у 20 % больных [59–62]. Клинические исследования I и II фаз показали, что, несмотря на способность подавлять активность мутированной киназы, происходит быстрое формирование устойчивости к сорафенибу при лечении ОМЛ, что свидетельствует о большей эффективности сорафениба

**Таблица 3.** Ингибиторы киназ, применяемые для лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом

**Table 3.** Kinase inhibitors used in treatment of patients with acute myeloid leukemia

Препарат Drug	Ингибирующая активность Inhibitory activity
Лестауртиниб Lestaurtinib	FLT3, JAK2, TrkA
Мидостаурин Midostaurin	FLT3, cKIT, PKC, PDGFR, VEGFR
Сорафениб Sorafenib	FLT3, cKIT, PDGFR, RAF, VEGFR
Квизартиниб Quizartinib	FLT3, cKIT, PDGFR, RET
Креноланиб Crenolanib	FLT3, PDGFR
Гилтеритиниб Gilteritinib	FLT3, AXL

в комбинированной терапии, чем при использовании в качестве моноагента [63].

В детской популяции больных изучена эффективность сорафениба как в монотерапии, так и в комбинации с другими схемами при рецидивах и рефрактерной форме острых лейкозов. Отмечено снижение бластных клеток в костном мозге у 8 из 11 пациентов на 8-й день лечения в монотерапии независимо от статуса FLT3-ITD. Кроме того, при определении МОБ методом проточной цитометрии после комбинированной терапии с клофарабинном и цитарабином ПО был зарегистрирован у 7 из 11 пациентов с ОМЛ [64].

С учетом противолейкемического эффекта ингибиторов FLT3 1-го поколения в монорежиме, таких как сорафениб, были предприняты попытки создать препарат, который может обеспечить избирательное и устойчивое подавление FLT3 в сочетании с приемлемым профилем токсичности. Одним из таких препаратов стал **квизартиниб**, который обладает хорошей биодоступностью при периоде полураспада >24 ч, что позволяет проводить более длительное подавление FLT3. Квизартиниб является высокоселективным FLT3-ITD-ингибитором 2-го поколения с МПД 200 мг/сут [65, 66]. Независимо от сроков наступления рецидива ОМЛ при использовании квизартиниба частота ПО составила 44 %, частичных ответов – 54 %. Средняя длительность полученного эффекта продолжалась от 11,3 до 12,7 нед. Несмотря на многообещающие результаты монотерапии квизартинибом, у 50 % больных в течение 3 мес развивался рецидив. Тем не менее квизартиниб обеспечивает клинически значимое уменьшение количества бластных клеток костного мозга и успешно подготавливает платформу для осу-

ществления аллогенной ТГСК у большинства пациентов [67].

При пероральном применении квизартиниба у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ показано достижение гематологического ответа у 30 % больных, а ПО – у 13 % независимо от наличия FLT3-мутации. Среди пациентов с FLT3-ITD частота гематологического ответа увеличилась до 53 %, и около 23 % пациентов достигли ПО [63]. Комбинация квизартиниба с азациитидином или цитарабином позволила получить общий ответ на лечение у 82 % пациентов с мутацией FLT3-ITD (ОМЛ, МДС и хронический миеломоноцитарный лейкоз) [68].

Результаты дальнейших исследований показали, что при наиболее распространенной мутации *KIT* происходит замена валина на аспарагиновую кислоту в кодоне 816 (*KIT* D816V) и чувствительность опухолевых клеток к квизартинибу существенно снижается *in vitro* и *ex vivo*. Поэтому генотипирование тирозинкиназы может стать предпосылкой для клинического использования квизартиниба [55, 69–71].

К ингибиторам тирозинкиназ 2-го поколения также относится **креноланиб** с активностью в отношении FLT3-ITD- и FLT3-TKD-мутаций. В отличие от других FLT3-активных ингибиторов тирозинкиназ, в отношении которых происходит развитие резистентности, креноланиб предположительно обладает более широкой активностью при мутировавших вариантах FLT3 [72].

В исследовании II фазы было показано, что терапия рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ креноланибом в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> 3 раза в день в течение 28 дней позволила получить ОВ продолжительностью до 19 нед [73].

Другими потенциальными мишенями при лечении ОМЛ являются *KIT* и генные мутации *RAS*. Некоторые пациенты с мутацией *KIT* показали резистентность к такому препарату, как **иматиниб**, но выявление мутации кодона D816V/Y (одна из наиболее распространенных мутаций, обнаруживаемых при СВФ-ОМЛ), находящемся в гене *KIT*, может говорить о чувствительности к **дазатинибу**. Результаты I/II фазы клинических исследований дазатиниба у взрослых продемонстрировали возможность достижения 4-летней ОВ у 74 % первичных пациентов с ОМЛ [74].

Еще одним ингибитором тирозинкиназ является **мидостаурин**, который блокирует FLT3, c-KIT, PDGFRB, VEGFR-2 и протеинкиназы C. В I фазе клинического исследования по использованию мидостаурина в сочетании с индукционной химиотерапией первичных больных ОМЛ в возрасте от 18 до 60 лет с FLT3 «дикого» типа (FLT3-WT) и FLT3-мутанта показано, что в группе, получавшей мидостаурин по 50 мг 2 раза в день (последовательно или одновременно с химиотерапией), ПО составил 92 % у пациентов с FLT3-ITD или FLT3 домена тирозинкиназы и 74 % у больных с FLT3-WT [75].

С.М. Zwaan и соавт. представили результаты I/II фазы клинических исследований у 9 пациентов в возрасте

до 18 лет с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ с наличием FLT3-мутации. На 14-й день индукции ремиссии ПО был достигнут у 1 пациента, что позволило провести ему ТГСК, у 4 пациентов наблюдалась стабилизация заболевания, у 4 — частичный ответ. На момент предоставления результатов выживаемость пациента с ПО была 2 года и 6 мес. Медиана ОВ составила 3,7 мес. В исследовании мидостаурин принимали внутрь в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> [75].

**Гилтеритиниб** является мощным ингибитором обеих мутаций — FLT3-ITD и FLT3-TKD. В одном из исследований, включившем 247 пациентов с рецидивом и рефрактерной формой ОМЛ, проводилось лечение гилтеритинибом в дозе 120 мг/сут. Среди больных, включенных в исследование, у 215 пациентов была выявлена изолированная мутация FLT3-ITD, у 21 — мутация FLT3-TKD, а у 7 — сочетание обеих мутаций. Однолетняя выживаемость составила 37,1 %. Вероятно, сочетание ингибиторов FLT3 с другими новыми препаратами индукционной химиотерапии может привести к увеличению числа ПО и ОВ [76].

Еще один класс таргетных препаратов, применяемых в лечении ОМЛ, — **моноклональные антитела**, мишенью которых являются поверхностные маркеры на нескольких типах клеток. Терапия моноклональными антителами при ОМЛ в значительной степени сосредоточена на трансмембранном рецепторе, расположенном на поверхности миелоидных клеток — белке CD33, который экспрессируется на поверхности до 90 % лейкозных бластов, но не на нормальных кровяных клетках или на наиболее незрелых плюрипотентных стволовых клетках [77].

Наиболее ранние исследования анти-CD33-антитела позволили синтезировать препарат **линтузумаб**, который показал авидность в низких дозах, но противояйкемическая активность оказалась недостаточной [78]. Дальнейшие исследования анти-CD33-моноклональных антител привели к созданию **гемтузумаба озогамидина** (гуманизованное анти-CD33-моноклональное антитело, конъюгированное с N-ацетил-γ-калехеамицином диметилгидразином — противоопухолевым антибиотиком семейства энединовых). В клинических исследованиях III фазы не было показано улучшения безрецидивной выживаемости и ОВ детей с ОМЛ, но были зафиксированы положительные результаты у пациентов с рефрактерной формой или рецидивом заболевания. Также отмечалось снижение уровня МОБ до ТГСК [79].

Предварительные данные, касающиеся использования гемтузумаба озогамидина в педиатрической практике при ОМЛ, опубликованы С.М. Zwaan и соавт. в 2003 г. Препарат был использован в лечении больных с рецидивами/рефрактерными формами ОМЛ, у 20 % из которых был получен ПО, у 33 % — ПО без восстановления показателей тромбоцитов в общем анализе крови, у 27 % больных отмечено отсутствие эффекта. В группе больных детского возраста также

среди побочных эффектов наиболее часто регистрировалась печеночная токсичность.

В исследовании D. Reinhardt и соавт. показано, что монотерапия гемтузумабом озогамидином не привела к ПО, но в 1 случае оказалось возможным проведение ТГСК, после которой пациент жив более 1 года. Дальнейшее изучение эффективности гемтузумаба озогамидина у больных ОМЛ с количеством бластных клеток в костном мозге >25 % после 1 курса реиндукционной терапии (в исследование включены пациенты в возрасте младше 19 лет) показало, что частота ПО составила 9–27 %. Проведение последующей ТГСК оказалось возможным у 30 % больных, но лишь треть из них пережили 3-летний рубеж без признаков заболевания [80, 81]. Обсуждаются возможности комбинации гемтузумаба озогамидина с цитарабином, митоксантроном и АТРА [32], а также с цитарабином и L-аспарагиназой [82].

В 2018 г. исследовательская группа BFM представила результаты применения гемтузумаба озогамидина у 76 детей с рецидивирующим или рефрактерным течением ОМЛ. Препарат назначали в виде монотерапии ( $n = 36$ ) или в комбинации с цитарабином ( $n = 36$ ), а оставшиеся пациенты ( $n = 4$ ) получали гемтузумаб озогамидин в сочетании с другими препаратами (см. табл. 2). При среднем периоде наблюдения 4,3 года ОВ в общей когорте составила  $18 \pm 5$  %, тогда как у больных, которым проведена ТГСК после гемтузумаба озогамидина, — 27 %. Больших различий в ОВ при проведении монотерапии гемтузумабом озогамидином и в комбинации с цитарабином ( $\pm$  винкристин) не обнаружено [83, 84].

#### **Препараты эпигенетического действия**

Еще одной потенциальной мишенью в терапии ОМЛ оказался новый класс мутаций, при которых повреждаются гены, ответственные за эпигенетические процессы регуляции генома, в частности за метилирование ДНК или модификацию гистонов. Среди них наиболее изученными к настоящему времени являются мутации в генах *DNMT3A*, *IDH1/2*, *TET2* и некоторых других. *IDH1/2* — метаболические ферменты. В норме обеспечивают клеточный метаболизм. Мутированные формы фермента приводят к накоплению (D) — 2-гидроксиглютарата, что нарушает функционирование ряда ферментов и приводит к гиперметилированию ДНК [84]. В целом около 15 % пациентов с ОМЛ имеют мутации либо в *IDH1*, либо в *IDH2* [85, 86].

**Ингибиторы IDH1 и IDH2** в настоящее время проходят I фазу клинических испытаний, и предварительные результаты показали, что эти агенты улучшают ответ у больных с рецидивом ОМЛ при минимальных проявлениях токсичности. **Энасандениб** в 2017 г. был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) как первый ингибитор IDH2, позволивший получить ответ у 41 % больных с рецидивами и рефрактерными

формами ОМЛ. Санация костного мозга от бластных клеток получена у 27 % пациентов с различными сроками восстановления кроветворения, в 18 % случаев достигнут ПО. Длительность терапии энасиденибом составила 6 мес [87]. Препарат в целом хорошо переносился, и МПД не была достигнута. В настоящее время продолжается активное исследование препарата — III фаза [88].

Ингибиторы мутантного *IDH1* в стадии клинической разработки включают AG-120 (**ивосидениб**) и IDH305. Первые результаты для AG-120 у пациентов с рецидивом ОМЛ доказали эффективность, аналогичную ингибитору IDH2, с частотой ПО или ПО с частичным гематологическим восстановлением 30,4 %. Исследований применения этих препаратов у детей в настоящее время нет [89].

Неблагоприятное цитогенетическое событие при остром лейкозе — обнаружение аномалий *MLL* гена, при которых 3-летняя ОВ составляет 12 % [90]. *In vivo* и *in vitro* показано, что ключевым медиатором *MLL*-реаранжировки лейкоза является гистон-лизин-метилтрансфераза DOT1L. Применение низкомолекулярного ингибитора DOT1L (EPZ-5676) позволило получить ПО у 2 из 34 больных с *MLL*-реаранжировкой или *MLL*-частичным дублированием тандема. Морфологической и цитогенетической ремиссии достиг 1 пациент [91].

Метилирование ДНК имеет решающее значение для нормального клеточного развития и транскрипции гена, представляет собой присоединение метильной группы к цитозиново-основанию в составе динуклеотидов цитозин-гуанин (СрG-островки) в ДНК. Этот вариант ДНК-метилирования играет регуляторную роль в работе генома. В организме человека обнаружено 3 основные ДНК-метилтрансферазы: DNMT1 (обеспечивает передачу метилирования дочерним клеткам при делении), а также DNMT3A и DNMT3B (вносят метильную метку в основания, которые прежде не были модифицированы). Нарушение работы этих ферментов приводит к изменению статуса метилирования генома и сбоям в нормальной работе генов. Хорошо известны примеры интенсивного метилирования промоторов генов-онкосупрессоров в опухолевых клетках и, напротив, случаи деметилирования ДНК в области онкогенов. Часто данные нарушения связаны с соматическими мутациями в генах ДНК-метилтрансфераз или с их усиленной работой [92]. Гиперметилирование промоторов способствует блокировке чтения генов-онкосупрессоров, а гипометилирование вызывает геномную нестабильность. Оба процесса являются типичными для опухольтрансформированных клеток. Изучены процессы гиперметилирования в области генов-онкосупрессоров *CDKN2A*, *MLH1*, *BRCA1*, *VHL*. Началом процесса опухолевой трансформации может стать соматическая мутация в гене ДНК-метилтрансферазы. Так, например, у больных ОМЛ соматические мутации обнаружены в гене ДНК-ме-

тилтрансферазы DNMT3A. Гистоновые модификации обратимы и представляют собой один из наиболее изученных примеров эпигенетической регуляции. Существует 4 типа концов гистонов: H2A, H2B, H3 и H4. Восемь молекул гистоновых белков (по 2 каждого типа) составляют нуклеосому. Преимущественно модификациям подвергаются концы белковых молекул гистонов.

В 2004 г. первым эпигенетическим препаратом, одобренным FDA для использования в клинической практике, стал **5-азацитидин**, ингибирующий ДНК-метилтрансферазы. Как было показано, использование этого лекарственного средства вызывает реактивацию генов-онкосупрессоров, выключенных в связи с гиперметилированием. Препарат 5-азацитидин является аналогом нуклеотида цитидина, и при его взаимодействии с ДНК-метилтрансферазами образуется химическая сшивка, выводящая фермент из строя.

Существует еще один аналог цитидина — децитабин (5-аза-20-деоксицитидин), который является деметилирующим агентом с несколькими механизмами действия, также препарат обеспечивает деградацию ДНК-метилтрансферазы (DNMT), ведущей к глобальному гипометилированию, а также блокаде синтеза ДНК. Децитабин применялся *in vitro* для индукции конечной дифференцировки миелоидных бластов. Проведен ряд исследований децитабина у пациентов старше 65 лет, у которых отмечена высокая клиническая эффективность с приемлемой токсичностью [93]. Было показано, что монотерапия децитабином в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> курсами по 10 дней привела к ПО при первичных ОМЛ у 40 % взрослых больных, тогда как при рецидивах и рефрактерных формах данный показатель оказался существенно ниже — 15,7 %. Использование децитабина в детской когорте больных с рецидивом или рефрактерным течением ОМЛ позволило получить ответы на лечение у 3 из 8 пациентов. ПО получен у 1 из 8 больных [94].

Одним из эффективных классов эпигенетических препаратов являются ингибиторы ГДАЦ — **вориностат** (субериоланилид гидроксамовой кислоты) и **ромидепсин**. Вориностат способствует активации клеточного цикла и апоптоза в CD33-положительных клетках у больных ОМЛ [95]. Проведенное исследование I фазы вориностата в сочетании с цитарабином и этопозидом у взрослых пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ОМЛ позволило определить максимальную терапевтическую дозу препарата — 200 мг 2 раза в день. Предложенная терапия позволила в 33 % случаев получить ПО и ПО без восстановления тромбоцитов [96]. Во II фазе клинических исследований вориностата в сочетании с идарубицином и цитарабином при первичном ОМЛ и МДС ответ был получен у 85 % больных, включая 76 % ПО и 9 % ПО с неполным восстановлением тромбоцитов [97].

В отличие от генетических аномалий, которые являются необратимыми, эпигенетические изменения



обратимы. Следовательно, эпигенетические препараты имеют перспективный терапевтический потенциал в лечении ОМЛ, поскольку они действуют только на делящиеся опухолевые клетки. Одним из препаратов, ингибирующих деацетилазу, является вальпроевая кислота (ВК) – короткоцепочечная жирная кислота, которая индуцирует дифференцировку и трансформацию гемопоэтических клеток-предшественников и лейкозных бластов в костном мозге и периферической крови больных ОМЛ. Вероятно, ВК оказывает противоопухолевое действие путем протеасомной деградации ГДАЦ, в частности ГДАЦ2. Кроме этого, ВК может влиять на химерный ген *AML/ETO* при ОМЛ с t(8;21) за счет диссоциации комплекса *AML/ETO* ГДАЦ из промотора генов *AML/ETO* и вызывает значительное торможение деятельности гистона H3 и гиперацетилирование гистона H4, РНК-полимеразы II, что приводит к транскрипционной реактивации генов-мишеней и подавлению гибридного белка *AML/ETO*. Эти фармакологические эффекты приводят к подавлению лейкоэмической активности.

Другим препаратом, влияющим на ацетилирование и метилирование гистонов, является полностью транс-ретиноевая кислота (АТРА) – природный метаболит ретинола, принадлежащий к классу ретиноидов. АТРА может индуцировать дифференцировку и апоптоз опухолевых клеток при ОМЛ. АТРА – доказанный таргетный препарат для лечения острого промиелоцитарного лейкоза. Десятилетняя ОВ пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом составляет 89,6 % [98]. Анализ и сравнение результатов 8 различных исследований по лечению ОМЛ с включением АТРА показали отсутствие существенных различий в ОВ [99]. В протоколе ОМЛ НИИ ДОГ 2007 изучалось сочетание химиотерапии с эпигенетическими агентами (ВК + АТРА) при лечении первичных больных детей с ОМЛ. Показатели 5-летней выживаемости (безрецидивной, БСВ, ОВ) составили 56,1 ± 7,0; 51,7 ± 7,0; 54,7 ± 6,1 % соответственно. Увеличения токсичности терапии при добавлении эпигенетических препаратов не отмечено [100].

Еще одним препаратом, активным в отношении острого лимфобластного лейкоза и ОМЛ у взрослых, является протеасомный ингибитор **бортезомиб** – аналог дипептидил борной кислоты. В исследованиях бортезомиба *in vitro* было показано повышение чувствительности опухолевых клеток к другим химиопрепаратам. Первые данные о применении бортезомиба у детей с рецидивом, рефрактерной формой и вторичным ОМЛ были представлены на конференции Американского общества гематологов в 2012 г., где продемонстрированы результаты II фазы клинического исследования использования бортезомиба в комбинации с 2 другими режимами. Так, если суммарная доза ранее полученных антрациклинов была менее 400 мг/м<sup>2</sup>, бортезомиб был комбинирован с идарубицином (12 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–3) и цитарабином (100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–7).

В другой группе пациентов с предшествующей дозой антрациклинов >400 мг/м<sup>2</sup> бортезомиб был комбинирован с цитарабином (1000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 дней в дни 1–5) и этопозидом (150 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–5). Однако результаты исследования не показали преимуществ одного режима перед другим и не позволили предложить наиболее оптимальную программу терапии рецидивов [101].

Перспективной опцией в лечении неблагоприятных форм острого лейкоза является трансфузия натуральных клеток-киллеров (НК). НК – составная часть врожденной иммунной системы, действуют на главный комплекс гистосовместимости, высвобождают цитокины и индуцируют апоптоз [102]. НК лизируют клетки со сниженной экспрессией HLA-молекул I класса, подобных собственным, без предварительного контакта и развития иммунного ответа. Гены KIR (killer cell immunoglobulin like receptors, киллерные иммуноглобулиноподобные рецепторы) кодируют рецепторы, посредством которых НК-клетки распознают HLA-молекулы I класса.

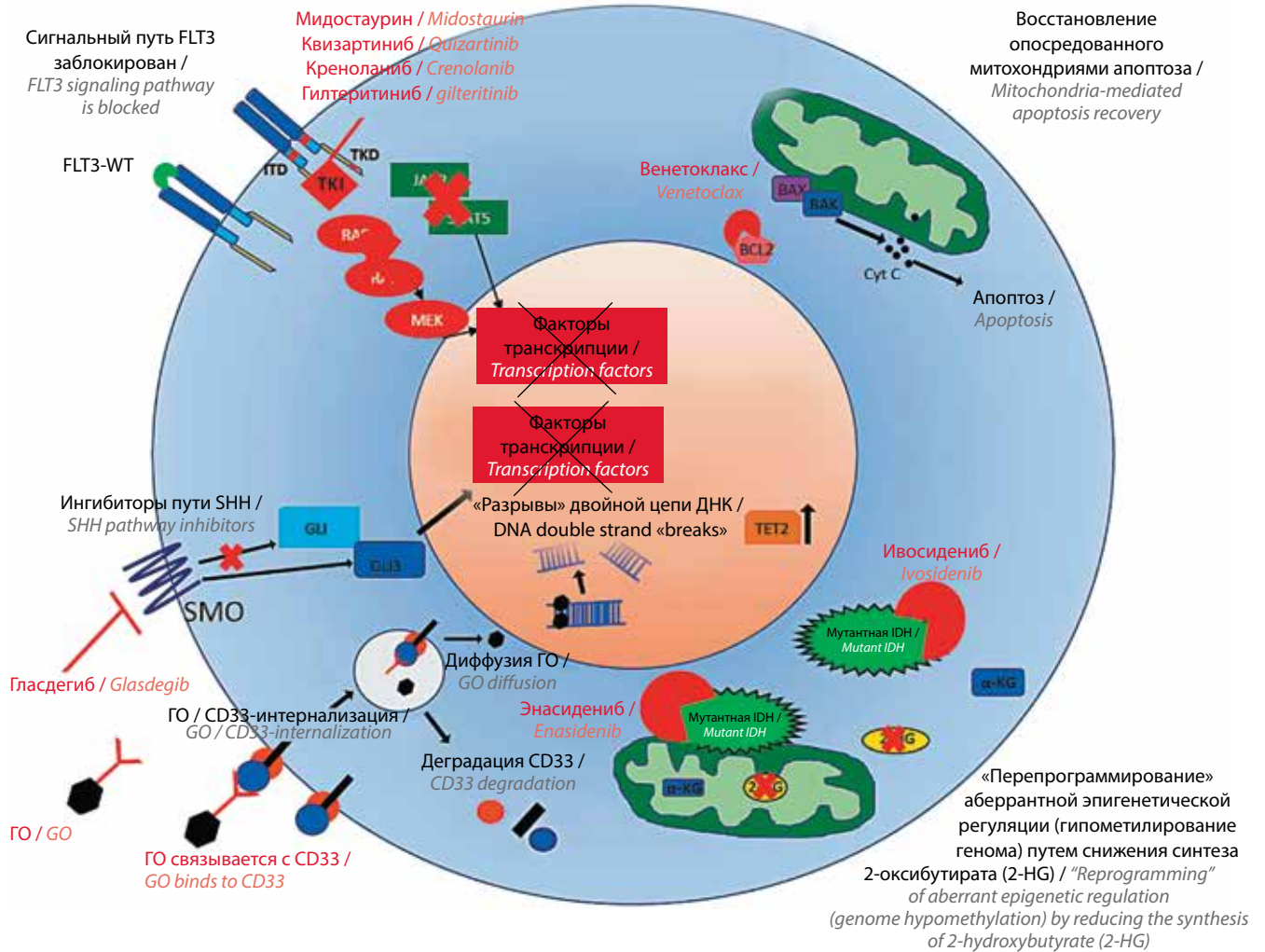
Инфузия KIR несоответствующих (для которых отсутствует соответствующий лиганд HLA, являются гипореактивными) НК-клеток изучена при аллогенной ТГСК, а также без трансплантации, где имеет значение для потенциальной способности оказания антилейкозного или «трансплантат против лейкемии» эффектов, не вызывая болезнь «трансплантат против хозяина».

Использование гаплоидентичных НК-клеток без трансплантации у пациентов с плохим прогнозом ОМЛ показало *in vivo*, что сохранение таких клеток происходило при сочетании с подкожным введением интерлейкина 2 и интенсивным подготовительным режимом, включающим циклофосфамид и флударабин. Несмотря на отмеченные побочные эффекты, миелосупрессию, лихорадку, плевральный выпот и гипоксию, 26 % взрослых пациентов с ОМЛ достигли ПО. J. E. Rubnitz и соавт. провели пилотное исследование для детей в 1-й ремиссии ОМЛ в целях определения целесообразности аналогичного протокола с менее интенсивным режимом кондиционирования, с использованием НК-клеток. Были показаны безопасность и целесообразность предлагаемой схемы лечения. На момент публикации у всех пациентов в течение 2 лет сохранялся ПО [103–105].

Таргетные и эпигенетические терапевтические мишени в лечении ОМЛ представлены на рисунке.

**Иммунотерапия** генетически модифицированными **T-клетками** (CAR) представляет собой перспективное, активно развивающееся направление. Концепция CAR-технологии позволяет перепрограммировать собственные иммунные клетки больного и обеспечить распознавание и разрушение лейкоэмических клеток. По данным I фазы исследований для оценки безопасности аутологичных CAR T-клеток, направленных против антигена LeY у взрослых с рецидивом ОМЛ,





Таргетные и эпигенетические терапевтические мишени в лечении острого миелоидного лейкоза. GO – гемтузумаб озогамицин  
 Targeted and epigenetic therapeutic targets in the treatment of acute myeloid leukemia. GO – gemtuzumab ozogamycin

у 2 из 4 пациентов, которые получили подобное лечение, была достигнута ремиссия [106, 107].

Таким образом, комплексный подход в лечении первичных пациентов с ОМЛ, предполагающий применение интенсивной полихимиотерапии, таргетных и эпигенетических препаратов, позволил повысить показатели выживаемости. Тем не менее современные результаты лечения ОМЛ нуждаются в дальнейшей оптимизации. Эффективность терапии рецидивов

и рефрактерных форм ОМЛ остается неудовлетворительной даже при включении в комплексные программы таргетных препаратов, ТГСК, разработке клеточных программ терапии и иммунологических подходов. Дальнейшее изучение биологических основ лейкозогенеза, определение молекулярных онкогенных событий, вероятно, позволит совершенствовать таргетные и эпигенетические подходы в лечении ОМЛ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Менткевич Г.Л., Маякова С.А. Лейкозы у детей. М.: Практическая медицина, 2009. 253 с. [Mentkevich G.L., Mayakova S.A. Leukemia in children. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2009. 253 p. (In Russ.)].
2. Becktell K., Houser K., Burke M.J. Epigenetic therapy in a patient with down syndrome and refractory acute myeloid leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2019;41(1):38–40. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001158.
3. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Социально значимые заболевания населения России в 2018 г. (статистические материалы). Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2019. 73 с. [Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M. et al. Socially significant diseases of the Russian population in 2018 (statistical materials). Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2019, 73 p. (In Russ.)].

4. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия* 2014;1(1):7–12. [Men T.C., Polyakov V.G., Aliev M.D. Epidemiology of childhood cancer in Russia. *Onkopediatriya = Oncopediatrics* 2014;1(1):7–12. (In Russ.)].
5. Kelly L.M., Gilliland D.G. Genetics of myeloid leukemias. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002;3:179–98. DOI: 10.1146/annurev.genom.3.032802.115046.
6. de Rooij J.D., Zwaan C.M., van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: from biology to clinical management. *J Clin Med* 2015;4(1):127–49. DOI: 10.3390/jcm4010127.
7. Betts D.R., Ammann R.A., Hirt A. et al. The prognostic significance of cytogenetic aberrations in childhood acute myeloid leukaemia. A study of the Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG). *Eur J Haematol* 2007;78(6):468–76. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2007.00854.x.
8. Grimwade D. The clinical significance of cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14(3):497–529. DOI: 10.1053/beha.2001.0152.
9. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4<sup>th</sup> edn. IARC: Lyon, 2017.
10. Balgobind B.V., Hollink I.H., Arentsen-Peters S.T. et al. Integrative analysis of type-I and type-II aberrations underscores the genetic heterogeneity of pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2011;96(10):1478–87. DOI: 10.3324/haematol.2010.038976.
11. Coenen E.A., Raimondi S.C., Harbott J. et al. Prognostic significance of additional cytogenetic aberrations in 733 *de novo* pediatric 11q23/MLL-rearranged AML patients: results of an international study. *Blood* 2011;117:7102–11. DOI: 10.1182/blood-2010-12-328302.
12. Von Neuhoff C., Reinhardt D., Sander A. et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2682–9. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.6321.
13. Hasle H., Alonzo T.A., Auvrignon A. et al. Monosomy 7 and deletion 7q in children and adolescents with acute myeloid leukemia: an international retrospective study. *Blood* 2007;109(11):4641–7. DOI: 10.1182/blood-2006-10-051342.
14. Bachas C., Schuurhuis G.J., Hollink I.H. et al. High-frequency type I/II mutational shifts between diagnosis and relapse are associated with outcome in pediatric AML: Implications for personalized medicine. *Blood* 2010;116:2752–8.
15. Abu-Duhier F.M., Goodeve A.C., Wilson G.A. et al. FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukaemia define a high-risk group. *Br J Haematol* 2000;111(1):190–5. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02317.x.
16. Tarlock K., Meshinchi S. Pediatric acute myeloid leukemia: biology and therapeutic implications of genomic variants. *Pediatr Clin N Am* 2015;62(1):75–93. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.09.007.
17. Truong T.H., Pole J.D., Barber R. et al. Enrollment on clinical trials does not improve survival for children with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Cancer* 2018;124(20):4098–106. DOI: 10.1002/cncr.31728.
18. Суворов Д.И., Климович Н.Н. Лечение рецидивов и рефрактерных форм острых миелоидных лейкозов. Проблемы здоровья и экологии 2014;4(42):75–80. [Suvorov D.I., Klimovich N.N. Treatment of relapses/refractory acute myeloid leukemia. *Problemy zdoroviya i ekologii = Health and Environmental Issues* 2014;4(42):75–80. (In Russ.)].
19. Попа А.В., Горохова Е.В., Серебрякова И.Н. и др. Эпигенетическая терапия индукции ремиссии у детей, больных острым миелоидным лейкозом. Клиническая онкогематология 2008;1(1):34–8. [Popa A.V., Gorokhova E.V., Serebryakova I.N. et al. Epigenetic therapy of remission induction in children with acute myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2008;1(1):34–8. (In Russ.)].
20. Niewerth D., Creutzig U., Bierings M.B., Kaspers G.J. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;116(13):2205–13. DOI: 10.1182/blood-2010-01-261800.
21. Abrahamsson J., Forestier E., Heldrup J. et al. Therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *J Clin Oncol* 2011;29(3):310–5. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.6829.
22. Pession A., Rondelli R., Basso G. et al. Treatment and long-term results in children with acute myeloid leukaemia treated according to the AIEOP AML protocols. *Leukemia* 2005;19(12):2043–53. DOI: 10.1038/sj.leu.2403869.
23. Tomizawa D., Tabuchi K., Kinoshita A. et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine are effective for childhood acute myeloid leukemia: long-term outcome of the children with AML treated on two consecutive trials of Tokyo Children's Cancer Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(2):127–32. DOI: 10.1002/psc.20944.
24. Horan J.T., Alonzo T.A., Lyman G.H. et al. Impact of disease risk on efficacy of matched related bone marrow transplantation for pediatric acute myeloid leukemia: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5797–801. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5244.
25. Pession A., Masetti R., Rizzari C. et al. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(2):170–8. DOI: 10.1182/blood-2013-03-491621.
26. Webb D.K., Wheatley K., Harrison G. et al. Outcome for children with relapsed acute myeloid leukaemia following initial therapy in the Medical Research Council (MRC) AML 10 trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Leukemia* 1999;13(1):25–31. DOI: 10.1038/sj.leu.2401254.
27. Bunin N.J., Davies S.M., Aplenc R. et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with acute myeloid leukemia beyond first remission or refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4326–32.
28. Passweg J.R., Baldomero H., Peters C. et al. Hematopoietic SCT in Europe: Data and trends in 2012 with special consideration of pediatric trans-plantation. *Bone Marrow Transpl* 2014;49(6):744–50. DOI: 10.1038/bmt.2014.55.
29. Sander A., Zimmermann M., Dworzak M. et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2010;24(8):1422–8. DOI: 10.1038/leu.2010.127.
30. Rubnitz J.E., Razzouk B.I., Lensing S. et al. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007;109(1):157–63. DOI: 10.1002/cncr.22385.
31. Gorman M.F., Ji L., Ko R.H. et al. Outcome for children treated for relapsed or re-fractory acute myelogenous leukemia (rAML): a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia (TACL) Consortium study. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(3):421–9. DOI: 10.1002/psc.22612.
32. Kaspers G.J., Zimmermann M., Reinhardt D. et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2013;31(5):599–607. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.7384.
33. Gandhi V., Estey E., Du M. et al. Minimum dose of fludarabine for the maximal modulation of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine triphosphate in human leukemia blasts during therapy. *Clin Cancer Res* 1997;3(9):1539–45.
34. Clavio M., Carrara P., Miglino M. et al. High efficacy of fludarabine-containing therapy (FLAG-FLANG) in poor risk acute myeloid leukemia. *Haematologica* 1996;81(6):513–20.

35. Tardi P., Johnstone S.J., Harasym N. et al. *In vivo* maintenance of synergistic cytarabine: daunorubicin ratios greatly enhances therapeutic efficacy. *Leuk Res* 2009;33(1):129–39. DOI: 10.1016/j.leukres.2008.06.028.
36. Tavit B., Aytac S., Balci Y.I. et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of children with poor-prognosis acute leukemia: the Hacettepe experience. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27(7):517–28. DOI: 10.3109/08880018.2010.493578.
37. Rubnitz J.E., Razzouk B.I., Srivastava D.K. et al. Phase II trial of cladribine and cytarabine in relapsed or refractory myeloid malignancies. *Leuk Res* 2004;28(4):349–52. DOI: 10.1016/j.leukres.2003.08.010.
38. Inaba H., Stewart C.F., Crews K.R. et al. Combination of cladribine plus topotecan for recurrent or refractory pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer* 2010;116(1):98–105. DOI: 10.1002/cncr.24712.
39. Vahdat L., Wong E.T., Wile M.J. et al. Therapeutic and neurotoxic effects of 2-chlorodeoxyadenosine in adults with acute myeloid leukemia. *Blood* 1994;84(10):3429–34.
40. Cheson B.D., Vena D.A., Foss F.M. et al. Neurotoxicity of purine analogs: a review. *J Clin Oncol* 1994;12(10):2216–28.
41. Bonate P.L., Arthaud L., Cantrell W.R. Jr et al. Discovery and development of clofarabine: a nucleoside analogue for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5(10):855–63. DOI: 10.1038/nrd2055.
42. Cooper T.M., Alonzo T.A., Gerbing R.B. et al. AAML0523: A report from the Children's Oncology Group on the efficacy of clofarabine in combination with cytarabine in pediatric patients with recurrent acute myeloid leukemia. *Cancer* 2014;120(16):2482–9. DOI: 10.1002/cncr.28674.
43. Shukla N., Kobos R., Renaud T. et al. Phase II trial of clofarabine with topotecan, vinorelbine, and thiotepa in pediatric patients with relapsed or refractory acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(3):431–5. DOI: 10.1002/pbc.24789.
44. Abd Elmoneim A., Gore L., Ricklis R.M. et al. Phase I dose-escalation trial of clofarabine followed by escalating doses of fractionated cyclophosphamide in children with relapsed or refractory acute leukemias. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(7):1252–8.
45. Miano M., Pistorio A., Putti M.C. et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. *Leuk Lymphoma* 2012;53(9):1693–8. DOI: 10.3109/10428194.2012.663915.
46. Van Dalen E.C., van der Pal H.J., Bakker P.J. et al. Cumulative incidence and risk factors of mitoxantrone-induced cardiotoxicity in children: a systematic review. *Eur J Cancer* 2004;40(5):643–52. DOI: 10.1016/j.ejca.2003.12.006.
47. Archimbaud E., Thomas X., Leblond V. et al. Timed sequential chemotherapy for previously treated patients with acute myeloid leukemia: long-term follow-up of the etoposide, mitoxantrone, and cytarabine-86 trial. *J Clin Oncol* 1995;13(1):11–8. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.1.11.
48. Wells R.J., Adams M.T., Alonzo T.A. et al. Mitoxantrone and cytarabine induction, high-dose cytarabine, and etoposide intensification for pediatric patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Children's Cancer Group Study 2951. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2940–7. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.128.
49. Kolb E.A., Steinherz P.G. A new multidrug reinduction protocol with topotecan, vinorelbine, thiotepa, dexamethasone, and gemcitabine for relapsed or refractory acute leukemia. *Leukemia* 2003;17(10):1967–72. DOI: 10.1038/sj.leu.2403097.
50. Steinherz P.G., Seibel N.L., Ames M.M. et al. Phase I study of gemcitabine (difluoro deoxycytidine) in children with relapsed or refractory leukemia (CCG-0955): a report from the Children's Cancer Group. *Leuk Lymphoma* 2002;43(10):1945–50. DOI: 10.1080/1042819021000015880.
51. Kolitz J.E., Strickland S.A., Cortes J.E. et al. Consolidation outcomes in CPX-351 versus cytarabine/daunorubicin-treated older patients with high-risk/secondary acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2019;1–10. DOI: 10.1080/10428194.2019.1688320.
52. Bengoa S.Y., Ataseven E., Kizmazoğlu D. et al. FLAG Regimen with or without idarubicin in children with relapsed/refractory acute leukemia: experience from a Turkish pediatric hematology center. *Turk J Hematol* 2017;34(1):46–51. DOI: 10.4274/Tjh.2015.0411.
53. Kottaridis P.D., Gale R.E., Frew M.E. et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001;98(6):1752–9. DOI: 10.1182/blood.v98.6.1752.
54. Frohling S., Schlenk R.F., Breitnick J. et al. AML Study Group Ulm. Acute myeloid leukemia. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood* 2002;100(13):4372–80. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1440.
55. Smith C.C., Wang Q., Chin C.S. et al. Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia. *Nature* 2012;485(7397):260–3. DOI: 10.1038/nature11016.
56. Pratz K.W., Sato T., Murphy K.M. et al. FLT3-mutant allelic burden and clinical status are predictive of response to FLT3 inhibitors in AML. *Blood* 2010;115(7):1425–32. DOI: 10.1182/blood-2009-09-242859.
57. Wilhelm S., Carter C., Lynch M. et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5(10):835–44. DOI: 10.1038/nrd2130.
58. Sharma M., Ravandi F., Bayraktar U.D. et al. Treatment of FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation with sorafenib. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(12):1874–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.07.011.
59. Zhang W., Konopleva M., Shi Y.X. et al. Mutant FLT3: a direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(3):184–98. DOI: 10.1093/jnci/djm328.
60. Borthakur G., Kantarjian H., Ravandi F. et al. Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias. *Haematologica* 2011;96:62–8.
61. Crump M., Hedley D., Kamel-Reid S. et al. A randomized phase I clinical and biologic study of two schedules of sorafenib in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: a NCIC (National Cancer Institute of Canada) Clinical Trials Group Study. *Leuk Lymphoma* 2010;51(2):252–60. DOI: 10.3109/10428190903585286.
62. Pratz K.W., Cho E., Levis M.J. et al. A pharmacodynamics study of sorafenib in patients with relapsed and refractory acute leukemias. *Leukemia* 2010;24(8):1437–44. DOI: 10.1038/leu.2010.132.
63. Zauli G., Voltan R., Tisato V., Secchiero P. State of the art of the therapeutic perspective of sorafenib against hematological malignancies. *Curr Med Chem* 2012;19(28):4879–84. DOI: 10.2174/092986712803341548.
64. Inaba H., Rubnitz J.E., Coustan-Smith E. et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multi-kinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(24):3293–300. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.7427.
65. Zarrinkar P.P., Gunawardane R.N., Cramer M.D. et al. AC220 is a uniquely



- potent and selective inhibitor of FLT3 for the treatment of acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2009;114(14):2984–92. DOI: 10.1182/blood-2009-05-222034.
66. Cortes J.E., Kantarjian H., Foran J.M. et al. Phase I study of quizartinib administered daily to patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia irrespective of FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication status. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3681–7. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.8783.
67. Cortes J., Perl A.E., Dohner H. et al. A phase II open-label, AC220 monotherapy efficacy (ACE) study in patients with acute myeloid leukemia (AML) with FLT3-ITD activating mutations: interim results. *Haematologica* 2011;96:1019a.
68. Borthakur G., Kantarjian H.M., O'Brien S. et al. The combination of quizartinib with azacitidine or low dose cytarabine is highly active in patients (Pts) with FLT3-ITD mutated myeloid leukemias: interim report of a phase I/II trial. *Blood* 2014;124:388.
69. Alvarado Y., Kantarjian H.M., Luthra R. et al. Treatment with FLT3 inhibitor in patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia is associated with development of secondary FLT3 – tyrosine kinase domain mutations. *Cancer* 2014;120(14):2142–9. DOI: 10.1002/cncr.28705.
70. Albers C., Leischner H., Verbeek M. et al. The secondary FLT3-ITD F691L mutation induces resistance to AC220 in FLT3-ITD1 AML but retains *in vitro* sensitivity to PKC412 and sunitinib. *Leukemia* 2013;27(6):1416–8. DOI: 10.1038/leu.2013.14.
71. Kampa-Schittenhelm K.M., Heinrich M.C., Akmut F. et al. Quizartinib (AC220) is a potent second generation class III tyrosine kinase inhibitor that displays a distinct inhibition profile against mutant-FLT3, -PDGFRA and -KIT isoforms. *Mol Cancer* 2013;12:19. DOI: 10.1186/1476-4598-12-19.
72. Smith C.C., Lasater E.A., Lin K.C. et al. Crenolanib is a selective type I pan-FLT3 inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(14):5319–24. DOI: 10.1073/pnas.1320661111.
73. Randhawa J.K., Kantarjian H., Borthakur G. et al. Results of a phase II study of crenolanib in relapsed/refractory acute myeloid leukemia patients (Pts) with activating FLT3 mutations. *Blood* 2014;124(21):389.
74. Paschka P., Schlenk R.F., Weber D. et al. Adding dasatinib to intensive treatment in core-binding factor acute myeloid leukemia—results of the AMLSG 11-08 trial. *Leukemia* 2018;32(7):1621–30. DOI: 10.1038/s41375-018-0129-6.
75. Zwaan C.M., Söderhäll S., Brethon B. A phase 1/2, open-label, dose-escalation study of midostaurin in children with relapsed or refractory acute leukaemia. *Br J Haematol* 2019;185(3):623–7. DOI: 10.1111/bjh.15593.
76. Perl A.E., Martinelli G., Cortes J.E. et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 2019;381(18):1728–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1902688.
77. Creutzig U., Harbott J., Sperling C. et al. Clinical significance of surface antigen expression in children with acute myeloid leukemia: results of study AML-BFM-87. *Blood* 1995;86(8):3097–108.
78. Feldman E., Kalaycio M., Weiner G. et al. Treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia with humanized anti-CD33 monoclonal antibody HuM195. *Leukemia* 2003;17(2):314–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2402803.
79. Petersdorf S.H., Kopecky K.J., Slovak M. et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;121(24):4854–60. DOI: 10.1182/blood-2013-01-466706.
80. Zwaan C.M., Reinhardt D., Corbacioglu S. et al. Gemtuzumab ozogamicin: first clinical experiences in children with relapsed/refractory acute myeloid leukemia treated on compassionate-use basis. *Blood* 2003;101(10):3868–71. DOI: 10.1182/blood-2002-07-1947.
81. Reinhardt D., Diekamp S., Fleischhack G. et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in children with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Onkologie* 2004;27(3):269–72. DOI: 10.1159/000075606.
82. Hütter-Krönke M.L., Benner A., Döhner K. et al. Salvage therapy with high-dose cytarabine and mitoxantrone in combination with all-trans retinoic acid and gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia refractory to first induction therapy. *Haematologica* 2016;101(7):839–45. DOI: 10.3324/haematol.2015.141622.
83. Aplenc R., Alonzo T.A., Gerbing R.B. et al. Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26(14): 2390–3295. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.0096.
84. Niktoresh N., Lerijs B., Zimmermann M. et al. Gemtuzumab ozogamicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: a report by Berlin–Frankfurt–Münster study group. *Haematologica* 2018;104(1):120–7. DOI: 10.3324/haematol.2018.191841.
85. Cancer Genome Atlas Research Network, Ley T.J., Miller C. et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult *de novo* acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368(22):2059–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1301689.
86. Серегин Г.З., Лифшиц А.В., Алексеева Г.А., Валиев Т.Т. Возможности эпигенетической терапии острых миелоидных лейкозов у детей. *Современная онкология* 2019;(4):36–9. [Seregin G.Z., Lifshits A.V., Alekskerova G.A., Valiev T.T. Possibilities of epigenetic therapy of acute myeloid leukemia in children. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2019;(4): 36–9. (In Russ.)].
87. Chan S.M., Majeti R. Role of DNMT3A, TET2, and IDH1/2 mutations in pre-leukemic stem cells in acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2013;98(6):648–57. DOI: 10.1007/s12185-013-1407-8.
88. DiNardo C., Stein E.M., Altman J.K. et al. AG-221, an oral, selective, first-in-class, potent inhibitor of the IDH2 mutant enzyme, induced durable responses in a phase 1 study of IDH2 mutation-positive advanced hematologic malignancies. *EHA Library* 2015;100710;569.
89. Galkin M., Jonas B.A. Enasidenib in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence* 2019;14:3–17. DOI: 10.2147/CE.S172912.
90. DiNardo C.D., Stein E.M., de Botton S. et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med* 2018;378(25):2386–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1716984.
91. Schoch C., Schnittger S., Klaus M. et al. AML with 11q23/MLL abnormalities as defined by the WHO classification: incidence, partner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases. *Blood* 2003;102(7):2395–402. DOI: 10.1182/blood-2003-02-0434.
92. Stein E.M., Tallman M.S. Emerging therapeutic drugs for AML. *Blood* 2016;127(1):71–8. DOI: 10.1182/blood-2015-07-604538.
93. Rodríguez-Paredes M., Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med* 2011;17(3):330–9. DOI: 10.1038/nm.2305.
94. Thomas X.G., Dmoszynska A., Wierzbowska A. et al. Results from a randomized phase III trial of decitabine versus supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed AML. *J Clin Oncol* 2011;29(15 Suppl.):6504.
95. 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.

96. Silva G., Cardoso B.A., Belo H., Almeida A.M. Vorinostat induces apoptosis and differentiation in myeloid malignancies: genetic and molecular mechanisms. *PLoS One* 2013;8(1):e53766. DOI: 10.1371/journal.pone.0053766.
97. Gojo I., Tan M., Fanget H.B. et al. Translational phase I trial of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) combined with cytarabine and etoposide in patients with relapsed, refractory, or high-risk acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2013;19(7):1838–51. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3165.
98. Garcia-Manero G., Tambaro F.P., Bekele N.B. et al. Phase II trial of vorinostat with idarubicin and cytarabine for patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2204–10. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.3265.
99. Zhang Y., Wang L., Zhang R. et al. Long-term follow-up of children with acute pro-myelocytic leukemia treated with Beijing Children's Hospital APL 2005 protocol (BCH-APL 2005). *Pediatr Hematol Oncol* 2019;36(7):399–409. DOI: 10.1080/08880018.2019.1621971.
100. Küley-Bagheri Y., Kreuzer K.A., Monsef I. et al. Effects of all-trans retinoic acid (ATRA) in addition to chemotherapy for adults with acute myeloid leukaemia (AML) (non-acute promyelocytic leukaemia (non-APL)). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8(8):CD011960. DOI: 10.1002/14651858.CD011960.pub2.
101. Немировченко В.С., Флейшман Е.В., Сокова О.И. и др. Деметилирование ДНК в лечении детей с острыми миелоидными лейкозами. *Успехи молекулярной онкологии* 2015;2(4). [Nemirovchenko V.S., Fleishman E.V., Sokova O.I. et al. DNA demethylation in the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2015;2(4). (In Russ.)].
102. Horton T.M., Perentesis J., Gamis A.S. et al. A phase 2 study of bortezomib combined with reinduction chemotherapy in children and young adults with recurrent, refractory or secondary acute myeloid leukemia: a Children's Oncology Group (COG) study [Abstract 3580]. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012:120.
103. Vivier E., Raulet D.H., Moretta A. et al. Innate or adaptive immunity? *Science* 2011;331(6013):44–9. DOI: 10.1126/science.1198687.
104. Rubnitz J.E., Inaba H., Ribeiro R.C. et al. NKAML: a pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natural killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(6):955–9. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.4590.
105. Berg M., Lundqvist A., McCoy P.Jr et al. Clinical-grade *ex vivo*-expanded human natural killer cells up-regulate activating receptors and death receptor ligands and have enhanced cytolytic activity against tumor cells. *Cytotherapy* 2009;11(3):341–55.
106. Fujisaki H., Kakuda H., Shimasaki N. et al. Expansion of highly cytotoxic human natural killer cells for cancer cell therapy. *Cancer Res* 2009;69(9):4010–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3712.
107. Ritchie D.S., Neeson P.J., Khot A. et al. Persistence and efficacy of second generation CAR T cell against the LeY antigen in acute myeloid leukemia. *Mol Ther* 2013;21(11):2122–9. DOI: 10.1038/mt.2013.154.

**Вклад авторов**

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

**Authors' contributions**

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

**ORCID авторов/ORCID of authors**

Ф.А. Махачева/F.A. Makhacheva: <https://orcid.org/0000-0003-3061-2668>

Т.Т. Валиев/T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

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

**Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.**

**Financing.** The work was performed without external funding.