1 TOM 4

Острый миелобластный лейкоз у детей. Перспективы оптимизации лечения (обзор литературы)

А.Г. Румянцев

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Александр Григорьевич Румянцев info@fnkc.ru

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) встречается с частотой 1,5 на 100 000 детей и занимает 15—20 % в структуре детских острых лейкозов. У детей в отличие от взрослых ОМЛ, как правило, является первичным заболеванием; клинике заболевания редко предшествует клональная эволюция миелопролиферативных расстройств. Классификация ОМЛ у детей основана на комбинации морфологии, цитохимии, иммунофенотипирования и молекулярной генетики и находится в постоянном процессе пересмотра. Принципы лечения ОМЛ, за исключением острого промиелоцитарного лейкоза, не изменялись в течение последних 30лет, хотя уровень выживаемости увеличился с 40 до 60—65 % за счет стратификации больных по группам риска, интенсификации режимов химиотерапии, применения эпигенетической/таргетной терапии, усовершенствования сопроводительного лечения и расширения показаний для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в программе ведения больных.

Дети в возрасте до 2 лет, страдающие ОМЛ, представляют особую группу больных, отличающуюся биологией процесса, генетическими аберрациями, концентрацией неблагоприятных факторов риска и выраженной предрасположенностью к терапевтической токсичности. Прогресс в лечении этой подгруппы с использованием риск-зависимых протоколов лечения в последние 10 лет привел к изменению прогноза, он стал сопоставимым с пациентами старших возрастных групп.

В итоге 25—30 % пациентов с ОМЛ в возрасте от 0 до 18 лет могут столкнуться с рецидивом лейкоза, 5—10 % гибнут от осложнений заболевания и/или побочных эффектов терапии. Перспективы оптимизации лечения детей связаны с таргетной терапией различных генетических вариантов ОМЛ по аналогии с острым промиелоцитарным и хроническим миелолейкозом, а также снижением токсичности терапии. В статье представлен обзор международных исследований по лечению ОМЛ у детей и обсуждены перспективы оптимизации лечения больных.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз у детей, биология, цитогенетика, молекулярные перестройки, перспективы оптимизации лечения

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-30-36

Acute myeloid leukemia in children. Prospects for the optimization of treatment (review)

A.G. Rumyantsev

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Acute myeloid leukemia (AML) occurs in frequency 1.5 per 100 000 children and occupy 15–20% in the structure of pediatric acute leukemia. In comparison with adults, pediatric AML usually a primary disease; clonal evolution of myeloproliferative disorders is rare situation in clinical course of the disease. Pediatric AML classification based on combination of morphology, cytochemistry, immune phenotyping and molecular genetics and situated in the process of permanent revision. Doctrine of AML treatment, excluding acute promyelocytic leukemia, was not changed during last 30 years, but the survival rate increased from 40 to 60–65% because of stratification of patients on risk groups, intensification of chemotherapy, application of epigenetic/target therapy, improvement of supportive care and widening of indications for hematopoietic stem cell transplantation in the clinical program of treatment.

Children in the age under 2 years old with AML is the unique group of patients with different biology of process, genetic aberrations, concentration of unfavorable risk factors and expressed predisposition to therapeutic toxicity. Progress of the treatment for this subgroup with usage of risk-based protocols of treatment during the last 10 years leads to change of prognosis — now the prognosis is the same in comparison with more adult groups of patients.

Thus, 25–30 % of patients with AML in the age of 0–18 years old can be faced with relapse of leukemia, 5–10 % will die because of complications of disease and/or side effects of therapy. Prospects of treatment optimization for children are connected with target therapy of different genetic variants of AML, like for promyelocytic leukemia or chronic myeloid leukemia, as well as in decreasing of the toxicity of therapy. Review of international studies for AML treatment for children is presented in this article as well as discussion on prospect of optimization of treatment.

Key words: acute myeloid leukemia in children, biology, cytogenetics, molecular restructuring, prospects for the optimization of treatment

1 TOM 4 2017

Ввеление

Прогноз детей с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) значительно улучшился в течение последней четверти века, возможность излечения больных достигла 60-65 % [1-9]. Эти результаты достигнуты благодаря внедрению риск-оптимизированной высокодозной химиотерапии (ХТ), трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и сопроводительной терапии. Фактически, интенсификация цитотоксической терапии, введение в протоколы лечения ТГСК и сопроводительного лечения доведены до максимума, выдвигая при этом на первый план необходимость поиска новых видов таргетной терапии различных вариантов ОМЛ. Работы в этой области ведутся, но доказанных положительных результатов пока нет, за исключением применения ингибиторов тирозинкиназы при BCR-ABL-позитивном ОМЛ и трансретиноевой кислоты (ATRA) при остром промиелоцитарном лейкозе со слиянием генов PML/RARa.

Таргетная и эпигенетическая терапия в перспективе могут минимизировать смертность и побочные эффекты лечения, но для этого необходимо детализировать генетические аномалии и аберрантные пути, вовлеченные в лейкомогенез. Это невозможно сделать без многоцентровых исследований и международного сотрудничества на основе единого классификационного языка.

Молекулярно-генетическая классификация острого миелобластного лейкоза

ОМЛ – гетерогенное заболевание, ранее классифицируемое по морфологическим признакам (классификация острых лейкозов, созданная гематологами Франции, Америки и Британии, FAB), с 2008 г. – по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [10], учитывающей кариотип и молекулярные аберрации опухолевых клеток (таблица). У детей до 2 лет обнаружены специфические транслокации, которые пока не внесены в классификатор ВОЗ. K ним относятся t(7;12)(q36;p13)/HLZB9-MNX1;t(11;12)(p15;q13)/NUP98-KDM5A и t(1;22)(p13;q13)/ RBM15-MKL1 [11]. В частности, транслокация t(1;12) (р15;q13)ассоциированас М7-подтипом ОМЛ, транслокация (7;12)(q36;р13) обычно сопровождается трисомией 19-й хромосомы или реже трисомией 8-й хромосомы. Транслокации, вовлекающие 11-ю хромосому, обычно выявляются при миеломонобластном и монобластном подтипе ОМЛ, причем глобальная встречаемость 11q23/MLL варьирует в различных исследованиях у детей от 35 до 50 % [12, 13].

Наиболее важные разделы настоящей классификации включают ОМЛ с рекуррентными генетическими аномалиями, ОМЛ с миелодиспластическим синдромом, ятрогенный и неклассифицируемый ОМЛ.

Классификация ОМЛ (ВОЗ) и относящихся к нему опухолей [10]

OMT - +(0.21)(-22,-22) DUNW

ОМЛ с рекуррентными генетическими аномалиями	ОМЛ с t(8;21)(q22;q22) RUNXI- RUNXITI ОМЛ с inv(16)(pl3.1q22) или t(16;16) (pl3.1;q22); CBFB-MYH11 Острый промиелоцитарный лейкоз с t(15;17)(q22;ql2); PML-RARA ОМЛ с llq23 (MLL)-аномалиями ОМЛ с t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 ОМЛ с inv(3)(q21q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 t(l;22)(pl3;ql3); RBM15-MKL1 Предварительная нозология: ОМЛ с мутацией NPM1 Предварительная нозология: ОМЛ с мутацией СЕВРА
ОМЛ с миелодиспластическими изменениями	
Миелоидные опухоли, индуцированные лечением	
ОМЛ без дополнительных уточнений	ОМЛ с минимальной дифференцировкой ОМЛ без созревания ОМЛ с созреванием Острый миеломоноцитарный лейкоз Острый монобластный/моноцитарный лейкоз Острый эритроцитарный лейкоз Эритромиелоз Острый мегакариобластный лейкоз Острый базофильный лейкоз Острый панмиелоз с миелофиброзом
Миелоидная саркома	
Миолоилиод пролифо-	Транзиторный аномальный мислопоэз

Миелоидная пролиферация, сопряженная с синдромом Дауна

Транзиторный аномальный миелопоэз Миелоидный лейкоз, ассоциированный с синдромом Лауна

Новообразование из бластных плазмоцитоидных дендритных клеток

Классификация ВОЗ сейчас находится в процессе пересмотра. Обсуждаются изменения в группе ОМЛ с рекуррентными генетическими аномалиями. Во-первых, молекулярная основа inv(3)(q21q26.2)или t(3;3)(q21;q26.2) была пересмотрена, в результате чего была выявлена реаранжировка в онкогенном факторе GATA2, а не в гене RPNI, а также в связке 3q21 с геном *МЕСОМ*. Во-вторых, предварительные названия «ОМЛ с мутацией *NPM1*» и «ОМЛ с мутацией СЕВРА» станут самостоятельными нозологическими единицами; определение «ОМЛ с мутацией СЕВРА» не будет применяться для пациентов с биаллельной (и не моноаллельной) мутацией, поскольку именно только эта форма ОМЛ представляет собой клинико-патологическую нозологию, которая ассоциируется с благоприятным прогнозом. Наконец, «ОМЛ с мутацией *RUNX1*» и «ОМЛ со слиянием BCR-ABL1» рассматриваются в качестве временных (предварительных) вариантов ОМЛ на основании их клинико-патологических особенностей. В отношении «ОМЛ со слиянием BCR-

1 TOM 4

ABL1» широко обсуждается вопрос о включении терапии с использованием ингибиторов тирозинкиназ.

В разработке находится группа семейных миелоидных опухолей, которая отражает возросшее значение семейных синдромов в патогенезе ОМЛ. Наследственные формы миелоидных опухолей ассоциированы с герминативными мутациями, по крайней мере, в 10 генах: ANKRD26, CEBPA, DDX41, ETV6, GATA2, RUNXS1, SRP72, TERC, TERT и TP53. Для выявления дополнительных наследственных семейных мутаций, ассоциированных с семейным синдромом, важно оценить семейную историю болезни пациента, включая данные, касающиеся онкологических заболеваний и расстройств, связанных с нарушением гемостаза. Информированность о наследственных семейных синдромах является клинически значимой, тем более, что такие пациенты нуждаются в особом уходе; члены семьи также должны пройти скрининг, в особенности, если ситуация требует поиска донора для осуществления ТГСК.

ОМЛ, по-видимому, возникает по меньшей мере в результате двух взаимодействующих генетических событий [14]. Первый тип событий ведет к неконтролируемой пролиферации и/или выживанию лейкемических клеток и, как правило, сопровождается мутациями генов FLT3, KIT, N-RAS, K-RAS и PTPN11, вовлеченных в пути сигнальной трансдукции. Второй круг событий влияет на дифференцировку клеток и в основном проявляется в результате генетических аберраций в гемопоэтических факторах транскрипции, например из-за транслокаций, характерных для OMЛ: t(8;21)(q22;q22)/AML1-ETO и 11q23/MLL-перестройки или в результате мутаций в таких генах, как NPM1 и CEBPA. Наиболее частыми цитогенетическими аномалиями у детей являются t(8;21)(q22;q22), inv(16)(pl3.1q22) (вместе именуемые основным связывающим фактором (СВF-ОМЛ)), t(15;17)(q22;q21) и11q23/MLL-реаранжированные аномалии [15].

Вместе эти причины составляют половину всех случаев ОМЛ у детей и встречаются гораздо чаще, чем у взрослых. Некоторые транслокации, например t(l;22)(pl3;ql3), t(7;12)(q36;pl3) и t(ll;12)(pl5;pl3), являются специфичными для детей и редко или совсем не встречаются у взрослых.

Транслокации, затрагивающие гемопоэтические транскрипционные факторы часто ведут к дисрегулированной генной экспрессии в результате слияния генов участников транскрипции или набора различных случайных или сопутствующих факторов в комплексе транскрипции. Например, ген *MLL* имеет метилтрансферазную активность и является частью хроматин-модифицирующего комплекса. Более 60 сочетаний с дополнительными маркерами были идентифицированы при ОМЛ, но точечный разрыв гена *MLL* является ведущим и высокостабильным.

Слияние белков ведет к приобретению новых функций комплексом MLL, что в конечном итоге приводит к нефизиологической модификации гистонов и повышению экспрессии MEIS1 и особенно генов HOXA, поддерживающих фенотип стволовой клетки. Например, присутствие гена DOT1L, который рекрутирован в MLL-комплекс, необходимо для поддержания лейкемогенной активности некоторых MLL-перестроек и может быть мишенью для терапии [16].

Только 20—25 % наблюдений ОМЛ в детской популяции являются цитогенетически нормальными. Интересно то, что в 70 % этих случаев определяются транслокации и специфические мутации ІІ типа, такие как мутации NPM1, биаллельные мутации CEBPA, так же как и латентные транслокации NUP98/NSD1, но, к сожалению, все они не определяются с помощью обычного кариотипирования и таким образом требуют дополнительной молекулярной диагностики [15].

Комбинации мутаций I и II типа не выглядят совершенно случайными; специфические комбинации считаются более устойчивыми, например такие, как мутации пути Ras, которые чаще комбинированы с реаранжировкой гена *MLL*, *KIT*-мутациями, и чаще встречаются в СВF-ОМЛ и *FLT3-ITD*, которые обнаруживаются в комбинации с *PML/RARA* и *NUP98/NSD1* [14].

Мутации в таких эпигенетических регуляторах, как *EZH2, ASXL1* и *DNMT3A* добавляют еще один уровень сложности и способствуют как нарушению развития (взросления) клетки, так и пролиферативного потенциала, которые являются необходимыми условиями для развития ОМЛ. Подобные мутации редки при ОМЛ у детей, но специфические подгруппы ІІ типа представлены случаями с видоизмененным метилированием, что может указывать на то, что эти дети могут получить положительный результат от терапии деметилированными агентами или гистон-модифицированными ингибиторами, как показали недавние исследования острого лимфобластного лейкоза у детей [17].

Эпигенетические профили способны различать разнообразные цитогенетические подтипы ОМЛ [18].

Исследования однонуклеотидных полиморфизмов при ОМЛ с помощью сравнительной геномной гибридизации выявили рекуррентные аберрации, такие как WTI, NFI, TET2, что еще больше усложнило поиск таргетных точек в терапии ОМЛ [19]. Тем не менее новые гены, такие как BRE и IGSF4, были выявлены именно методом исследования генной экспрессии [14].

Помимо открытия новых генетических мутаций, новое поколение секвенирования проявило себя как мощное средство в изучении клональной эволюции как в отношении детского, так и взрослого ОМЛ. При сравнении спектра мутаций в паре инициальный диагноз/рецидив было показано, что диагностированный

клон способен в ходе лечения приобрести новые мутации и переходит в рецидивный клон. Более того, минорные субклоны опухолевых клеток, презентировавшие во время постановки диагноза, могут пережить ХТ, приобрести новую мутацию и презентировать в качестве доминантного клона при рецидиве, иллюстрируя неограниченные лейкемические возможности. Таргетная терапия новых идентифицированных мутаций, возникших в результате рецидива, может реально улучшить прогноз отдельных групп пациентов.

Перспективы оптимизации лечения острого миелобластного лейкоза

Поскольку дальнейшая интенсификация существующей XT не представляется возможной ввиду серьезных осложнений и высокой летальности, трансляция знаний о молекулярных аберрациях в плоскость таргетной терапии является единственным решением для улучшения результатов лечения ОМЛ у детей в ближайшие годы. Некоторые новые таргетные препараты уже начали изучаться в рамках клинических исследований ОМЛ у детей.

Рецепторная тирозинкиназа FLT3, которая экспрессируется на поверхности бластов CD34 и ранних предшественников, играет ключевую роль в процессе клеточной пролиферации и дифференцировки и является широко исследуемой мишенью таргетной терапии. Ингибиторы FLT3 — лестауртиниб (CEP-701), мидостаурин (PKC412), квизартиниб (AC220) и, наконец, сорафениб находятся в активной фазе исследований при ОМЛ у младенцев (20—25 % ОМЛ у детей первых 2 лет жизни), детей и взрослых.

Тирозинкиназные ингибиторы, направленные на ингибирование активации гена FLT3, в этом смысле являются наиболее хорошо изученным подходом в лечении детского ОМЛ, что основано на изучении РКС412, СЕР-701, АС220 и сорафениба [20–22] в программном лечении ОМЛ. В исследовании ААМL1031 Детской онкологической группы США (Children's Oncology Group, COG) пациенты с мутацией FLT3 получают сорафениб в комбинации со стандартной интенсивной ХТ. Предварительные данные этих исследований [17] демонстрируют лабораторное ингибирование фосфорилирования *FLT3* у больных ОМЛ с достижением полных ремиссий у большинства детей в сочетании со стандартной XT [23]. В этой связи эксперты COG рекомендовали включение сорафениба в остром периоде ОМЛ в сочетании с XT и в поддерживающей фазе в качестве монотерапии в течение года. Тем не менее на сегодняшний день нет убедительных рандомизированных исследований, показывающих увеличение общей выживаемости пациентов с мутацией FLT3, получающих подобную терапию.

Другими потенциальными целями при ОМЛ являются мутации генов *KIT* и *RAS*. Группа пациентов

с мутацией *KIT* включает в себя также иматиниб-резистентных пациентов с мутацией D816V/Y, чувствительной к дазатинибу [14]. Завершилась I фаза исследований по применению дазатиниба у детей. Продолжается исследование по применению дазатиниба совместно с XT при ОМЛ у взрослых [13].

При ОМЛ с реаранжировкой *MLL* усилия направлены на разработку таргетной терапии, например идут исследования ингибирования DOT1L, который является частью MLL-комплекса. Надо отметить, что эти ингибиторы (DOT1L), похоже, также имеют активность в отношении t(6;ll)(q27;q23)-позитивных клеток с нехваткой DOT1L в основном комплексе, что может говорить об активности этого препарата в отношении аберрантного метилирования H3K79 [24].

Гемтузумаб озогамицин представляет собой конъюгированное моноклональное антитело против CD33 в соединении с цитостатическим агентом и поскольку опухолевые клетки ОМЛ экспрессируют CD33, то, таким образом, они являются таргетами для данного препарата. Начальные исследования III стадии не показали значительного улучшения в бессобытийной и общей выживаемости при детском ОМЛ, но известно о позитивном результате в отношении рефрактерных и рецидивировавших пациентов, кроме того, отмечена его эффективность в снижении уровня минимальной остаточной болезни после проведения таргетной терапии [25].

Антитела к CD33 (экспрессируются на 80-90 % бластных клеток при детском ОМЛ) в сочетании с противоопухолевым антибиотиком калихеамицином (гемтузумаб) использовались в сочетании со стандартной ХТ у взрослых и детей. Улучшение 3-летней бессобытийной выживаемости [26] у больных ОМЛ сопровождалось повышением смертности взрослых, а не детей, что послужило основанием для снятия препарата с продаж в США в 2010 г. У детей экспериментальная терапия была продолжена и отчеты по исследованиям дают шанс на возрождение препарата в комбинированной терапии ОМЛ [27, 28]. Ведутся исследования с использованием анти-CD33 в виде биспецифических антител (анти-CD33 и CD3). Другая стратегия направлена на антиген CD123, трансмембранный рецептор альфа-цепи интерлейкина 3, который преимущественно локализуется на лейкемических клетках. CD123 также исследуется как мишень для клеточной терапии антигенным Т-клеточным рецептором [29]. Еще одной мишенью для Т-клеточного антигенного химерного рецептора является экспрессия фолатного рецептора β [30].

Появление на рынке новых цитостатиков автоматически начинает круг исследований по их комбинации со «старыми» химио- и новыми таргетными препаратами.

Клофарабин является пуриновым нуклеозидным антиметаболитом, используемым при рецидиве или

TOM 4 2017

рефрактерном течении детского ОМЛ. Комбинация клофарабина с цитарабином у детей с рефрактерным или рецидивирующим течением ОМЛ показала свою результативность у 48 % ответивших пациентов; 3-летняя общая выживаемость составила 46 % [31]. В продолжающихся исследованиях флударабин, применяемый в режиме терапии FLAG, состоящей из флударабина, цитарабина и G-CSF, был заменен клофарабином в комбинации с циклофосфамидом и этопозидом. Другое исследование ІІ фазы показало улучшенные результаты при использовании комбинации клофарабина, топотекана, винорелбина и тиотепы у детей с рефрактерным или рецидивирующим ОМЛ [17].

Терапия ОМЛ с применением децитабина — гипометилирующего агента и цитарабина показала большую эффективность в отличие от монотерапии цитарабином. Низкодозный децитабин назначался пациентам с высоким риском развития рефрактерности или рецидива и 3/8 от общего числа пациентов ответили на данную терапию [32]. Азацитидин — еще один гипометилирующий агент. Хотя децитабин и показал большую терапевтическую активность, азатидин, возможно, будет характеризоваться менее выраженными побочными эффектами.

ОМЛ, как и многие виды опухолей, демонстрируют аберрантную активность одного из ключевых путей сигнальной трансдукции, влияющих на пролиферацию клеток – серин/треонин киназу (mTOR), которую способны заблокировать рапамицин (сиролимус) или его аналоги (темсиролимус, эверолимус). Лечение рапамицином блокирует клеточный цикл в GO/G1-клеточных линиях ОМЛ, но клинический эффект у взрослых с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ дал скромные результаты. У детей эта группа препаратов при ОМЛ не применялась. Имеются данные об использовании сиролимуса для лечения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у больных, получивших ТГСК. Результаты исследования у детей показали, что сиролимус снизил частоту развития острой РТПХ, но показатели выживаемости не улучшились [33].

При ОМЛ, как и ряде других лейкозов, исследованию подвергается сигнальная система янус-киназы (ЈАК-сигнального белка-трансдуктора и активация транскрипции (STAT) [34]. Руксолитиниб — ингибитор ЈАК/STAT находится в І фазе клинических испытаний СОБ. У взрослых, больных ОМЛ с *FLT3*-мутациями, сочетание ингибиторов ЈАК и ингибиторов FLT-3 (пакритиниб) исследуется во II—III фазе исследований (ClinicalTrials.gov — NCT02055781).

Перспективной терапевтической опцией при ОМЛ является использование ингибиторов протесом, таких как бортезомиб и карфилзомиб. Бортезо-

миб изучался СОБ во II/III фазах при детском ОМЛ в сочетании со стандартной ХТ, но результаты еще не опубликованы. Консорциум POETIC планирует изучение I фазы исследований карфилзомиба, дающего более высокий уровень ингибирования протеасом у детей с рецидивирующим/рефракторным ОМЛ [17].

Эпигенетические модификации с ингибированием гистондеацетилазы (HDAC) или ДНК-метилтрансферазы (DNMT) также исследуются в комбинации с традиционной ХТ в лечении ОМЛ высокого риска [35, 36]. Азацитидин, вориностат и их сочетание одобрены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) для исследования у взрослых. У детей в экспериментальных протоколах используется вориностат. Недавно открыта I фаза испытаний по переносимости нового НДАС-ингибитора — панобиностата у детей с рефрактерными опухолями [17].

При младенческих лейкозах 60—80 % опухолевых клеток содержат перестройки гена *MLL*, стандартная XT у этой группы больных неэффективна. Когда было доказано, что различные MLL-гибридные белки образуют совокупность с дизраптором теломерной передачи сигнала, метилтрансферазой DOT1L, появилась возможность использовать ингибитор DOTIL-EPZ004777, что послужило основанием для таргетироания DOT1L при лейкозе с MLL-г. В настоящее время ведется исследование (ClinicalTrials.gov – NCT01684150) эффективности этого вида эпигенетического таргетирования [11].

Заключение

На сегодняшний день безрецидивная выживаемость детей с ОМЛ, за исключением острого промиелоцитарного лейкоза, не превышает 60 %, причем терапевтическое плато достигнуто комбинацией XT и ТГСК. Вследствие высокой токсичности терапии дальнейшая интенсификация ХТ нецелесообразна. С учетом генетической и клеточной гетерогенности ОМЛ у младенцев, детей и подростков дальнейшие перспективы лечения связаны с выделением однородной генетической популяции ОМЛ, определением генетической мишени с использованием секвенирования нового поколения и использованием нового арсенала ингибиторов тирозинкиназ, эпигенетических препаратов, антител, иммунотоксинов и Т-клеточной терапии. Для достижения этой цели необходимо вычленение из гетерогенной группы ОМЛ (редкое заболевание для детей) суперорфанных вариантов и последовательной оценки новых персонифицированных терапевтических опций в этих группах больных. Так как эти варианты оптимизации лечения уже находятся в разработке, для их ускорения необходимы кооперированные многоцентровые исследования и международное сотрудничество.

Международное сотрудничество, которое в последние десятилетия соединило International Berlin-Frankfurt-Munster Study Group (IBFM-SG), Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC), European Network for Cancer Research in Children and Adolescents (ENCCA), Therapeutic Advances in Childhood Leukemia (TACL) и COG, уже доказало свою успешность в клинических и биологических исследованиях, и дальше будет наращивать свои усилия для усовершенствования терапевтических опций и возможностей применения персонализированной таргетной терапии у маленьких пациентов с ОМЛ. До ожидаемого прорыва специалисты вынуждены накапливать молекулярно-генетическую информацию о заболевании, мониторировать минимальную остаточную болезнь, совершенствовать сопроводительную терапию и ТГСК [37].

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Литвиненко Н.П., Шнейнер М.М., Савва Н.Н. и лр. Лечение острого миелолейкоза у детей по протоколу ОМЛ-2000; предварительные результаты исследования кооперированной группы «Россия-Беларусь». Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2006;5(3):23-32. [Litvinko N.P., Shneider M.M., Sawa N.N. et al. Treatment of acute myeloblastic leukemia in children by the AML-MM-2000 protocol: Preliminary results of cooperative Russian-Belarus studies. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/ Oncology and Immunopathology 2006;5(3):23-32. (In Russ.)]. 2. Шнейдер М.М. Эффективность рискадаптированной терапии острого миелоидного лейкоза у детей с использованием режимов интенсивного тайминга и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 57 с. [Shneider M.M. The effectiveness of risk-adapted therapy of acute myeloid leukemia in children with in-
- 2008. 57 p. (In Russ.)]. 3. Немировченко В.С. Роль вальпроевой и полностью транс-ретиноевой кислот в лечении детей с острыми миелоидными лейкозами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 28 с. [Nemirovchenko V.S. The role of valproic and all-trans retinoic acid in the treatment of children with acute myeloid leukemia. Dissert. PhD. M., 2008. 28 p. (In Russ.)].

tensive modes of timing and hematopoietic

stem cell transplantation. Dissert. PhD. M.,

4. Баровская Ю.А. Современные аспекты диагностики и лечения острого миелоидного лейкоза у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(3):48-54. [Barovskaya Yu.A. Diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in children: Modern aspects. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2006;5(3):23-32. (In Russ.)1.

- 5. Tsukimoto I., Tawa A., Horibe K. et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. J Clin Oncol 2009;27(24):4007-13.
- 6. Rubnitz J.E., Inaba H., Dahl G. et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood AML: results of the AML02 multicentre trial. Lancet Oncol 2010;11(6):543-52.
- 7. Gibson B.E., Webb D.K., Howman A.J. et al. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: medical research council AML12 trial. Br J Haematol 2011;155(3):366-76.
- 8. Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P. et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. Blood 2013;122(1):37-43.
- 9. 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.
- 10. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.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.
- 11. Masetti R., Vendemini F., Zama D. et al. Acute myeloid leukemia in infants: biology and treatment. Front Pediatr 2015;3:37. 12. Rubnitz J.E., Inaba H. Childhood acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 2012;159(3):259-76.
- 13. Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P. et al. Favorable outcome in infants with AML after intensive first- and second-line treatment: an AML-BFM study group report. Leukemia 2012;26(4):654-61. 14. 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.

- 15. Hollink I.H., van den Heuvel-Eibrink M.M., Arentsen-Peters S.T. et al. NUP98/ NSD1 characterizes a novel poor prognostic group in acute myeloid leukemia with a distinct HOX gene expression pattern. Blood 2011;118(13):3645-56.
- 16. Marschalek R. Mechanisms of leukemogenesis by MLL fusion proteins. Br J Haematol 2011;152(2):141-54.
- 17. Annesley C.E., Brown P. Novel agents for the treatment of childhood acute leukemia. Ther Adv Hematol 2015;6(2):61-79. 18. Juhl-Christensen C., Ommen H.B., Aggerholm A. Genetic and epigenetic similarities and differences between childhood and adult AML. Pediatr Blood Cancer 2012;58(4):525-31.
- 19. Langemeijer S.M., Jansen J.H., Hooijer J. et al. TET2 mutations in childhood leukemia. Leukemia 2011;25(10):189-92.
- 20. Inaba H., Rubnitz J.E., Coustan-Smith E. et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia. J Clin Oncol 2011;29(24):3293-300.
- 21. Watt T.C., Cooper T. Sorafenib as treatment for relapsed or refractory pediatric acute myelogenous leukemia. Pediatr Blood Cancer 2012;59(4):756-7.

22. 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. 23. Ravandi F., Cortes J.E., Jones D. Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and cytarabine in younger patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2010;28(11):1856-62. 24. Deshpande A.J., Chen L., Fazio M. et al. Leukemic transformation by the MLL-AF6 fusion oncogene requires the H3K79 methyltransferase Dot11. Blood 2013;121(13):2533-41.
- 25. Hasle H., Abrahamsson J., Forestier E. et al. Gemtuzumab ozogamicin as postconsolidation therapy does not prevent relapse in children with AML: results from NOPHO-AML 2004. Blood 2012;120(5):978-84.

Обзоры литературы

- 26. Gamis A.S., Aplenc R., Alonzo T.A., Sung L. et al. Gemtuzumab Ozogamicin (GO) In Children With De Novo Acute Myeloid Leukemia (AML) Improves Event-Free Survival (EFS) By Reducing Relapse Risk - Results From The Randomized Phase III Children's Oncology Group (COG) Trial, AAML0531. Blood 2013:122:345-55.
- 27. Ravandi F., Estey E.H., Appelbaum F.R. et al. Gemtuzumab ozogamicin: time to resurrect? J Clin Oncol 2012;30(32):3921-3. 28. Gasiorowski R.E., Clark G.J., Bradstock K., Hart D.N. Antibody therapy for acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 2014;164(4):481-95.
- 29. Gill S., Tasian S.K., Ruella M. et al. Preclinical targeting of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor-modified T cells. Blood 2014;123(15):2343-54.
- 30. Lynn R.C., Poussin M., Kalota A. et al. Targeting of folate receptor β on acute myeloid leukemia blasts with chimeric antigen

- receptor expressing T-cells. Blood 2015;125(22):3466-76.
- 31. 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.
- 32. Phillips C.L., Davies S.M., McMasters R. et al. Low dose decitabine in very high risk relapsed or refractory AML in children and young adults. Br J Haematol 2013:161(3):406-10.
- 33. Pulsipher M.A., Langholz B., Wall D.A. et al. The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial. Blood 2014;123(13):2017-25.
- 34. Daver N., Cortes J. Molecular targeted therapy in acute myeloid leukemia. Hematology 2012;17 Suppl 1:S59-62.

- 35. Попа А.В., Горохова Е.В., Флейшман Е.В. и др. Эпигенетическая терапия - важная составляющая в лечении детей, больных острым миелоидным лейкозом. Клиническая онкогематология
- 2011;4(1):20-6. [Popa A.V., Gorokhova E.V., Fleyshman E.V. et al. Epigenetic therapy – an important component in the treatment of children with acute myeloid leukemia. Klinicheskava onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2011;4(1):20-6. (In Russ.)].
- 36. de Rooij J.D.E., Zwaan C.M., van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. J Clin Med 2015;4(1):127-49.
- 37. Рубнитц Дж.Е. Современные стратегии лечения острого миелоидного лейкоза. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2016;3(3):47-51. [Rubnitz J.E. Modern strategies in AML treatment. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2016;3(3):47-51. (In Russ.)].