

Ингибиторы гистондеацетилазы и ДНК-метилтрансферазы в лечении детей, больных острым миелоидным лейкозом, их эффективность и место в терапии

А.В. Попа¹, В.С. Немировиченко¹, Е.В. Флейшман², О.И. Сокова², Н.Н. Субботина¹,
И.Н. Серебрякова³, Л.Ю. Гривцова³, Г.Л. Менткевич¹

¹Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23; ²Научно-исследовательский институт канцерогенеза ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;

³Научно-исследовательский институт клинической онкологии ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Александр Валентинович Попа apopa@list.ru

Результаты лечения детей, больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), до сих пор остаются неудовлетворительными. Стандартная химиотерапия (ХТ) обеспечивает достижение полной ремиссии (ПР) у 91–96 % пациентов, но безрецидивная (БРВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость все еще недостаточно высоки. Есть основания надеяться, что применение эпигенетической терапии наряду с интенсивной ХТ позволит увеличить число ПР и выживаемость больных ОМЛ.

Основной целью нового протокола НИИ ДОГ ОМЛ 2012 было исследование эффективности лечения ОМЛ у детей при включении деметилирующего препарата (децитабин) в комплексную схему, в которой ХТ сочетается с ингибитором гистондеацетилазы (HDAC) – вальпроевой кислотой и полностью транс-ретиноевой кислотой (АТРА).

С 01.2013 по 09.2016 в исследование были включены 26 пациентов в возрасте $6,5 \pm 1,24$ года (от 6 месяцев до 16 лет): 15 мальчиков и 11 девочек. Больных со стандартным риском было 2 (7,7 %), средним риском – 7 (26,9 %) и высоким риском – 17 (65,4 %). ХТ состояла из 5 курсов для пациентов, включенных в группы среднего и высокого рисков (А1Е, НАМ, А1, hAM, НАЕ), и 4 курсов для больных стандартного риска (А1Е, А1, hAM, НАЕ). Эпигенетическая терапия состояла из вальпроевой кислоты (1–78 нед), АТРА (1–43-й дни и далее 1–14-й дни каждого последующего курса ХТ) и децитабина 20 мг/м² в режиме «окна» (5 пациентов). Не было отмечено какой-либо токсичности у 5 детей, получивших децитабин в режиме «окна»: у 1 больного развился рецидив заболевания (13 мес), 1 пациент умер от тяжелой инфекции после индукции (17-й день), 3 – живы в полной ремиссии (35, 38 и 43 мес), причем 2 больных подверглись гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В процессе исследования введение децитабина было сдвинуто на 16-й день. Такое лечение было проведено 21 больному. У всех была достигнута ПР, причем 2 пациента не ответили на терапию А1Е, и ремиссия была получена только после децитабина. Трехлетние БРВ и БСВ у этой группы больных были одинаковыми: БРВ – $67,9 \pm 12$ %, средняя продолжительность наблюдения составила $28,1 \pm 3,1$ мес; ОВ – $81,6 \pm 9,6$ %, средняя продолжительность наблюдения – $31,6 \pm 2,6$ мес. Ни один больной не получил ТГСК.

Таким образом, включение децитабина в комплексную терапию ОМЛ у детей повышает число ПР, БРВ и ОВ. Деметилирующий препарат целесообразно вводить после индуктивного курса терапии в период аплазии.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз у детей, эпигенетическая терапия, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы метилтрансферазы, лечение, выживаемость

DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-4-48-54

Inhibitors of histon deacetylase (HDAC) and DNA methyltransferase in treatment children with acute myeloid leukemia, effectiveness and place

A.V. Popa¹, V.S. Nemirovchenko¹, E.V. Fleishman², O.I. Sokova², N.N. Subbotina¹, I.N. Serebryakova³, L.J. Gritsova³, G.L. Mentkevich¹

¹Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center”, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Sh., Moscow, 115478, Russia; ²Institute of Cancerogenesis of “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center”, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Sh., Moscow, 115478, Russia; ³Institute of Clinical Oncology of “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center”, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Sh., Moscow, 115478, Russia

The results of treatment children with acute myeloid leukemia (AML) are not satisfied yet. The standard chemotherapy allows achieve complete remission in 92–96 % of patients, but disease free survival (DFS) and event free survival (EFS) are not good yet.

In a new study – NII DOG AML 2012 – the specific aim was to explore effectiveness demethylating drug (Decitabine) and inhibitors of histon deacetylase (HDAC) to find the place in standard chemotherapy.

From 01.2013 to 09.2016 26 patients were enrolled into NII DOG AML 2012 study. The average was 6.5 ± 1.24 years (6 mo – 16 years): 15 males and 11 females, standard (SR) – 2 (7.7 %), intermediate (IR) – 7 (26.9 %) and high (HR) – 17 (65.4 %) risk groups. Chemotherapy consisted on 5 courses for HR and IR (AIE, HAM, AI, hAM, HAE) and 4 courses for SR (AIE, HAM, hAM, HAE). Epigenetic therapy consisted of Valproic acid (VA) weeks 1–78, All Trans Retinoic Acid (ATRA) 1–43 days and from the day one to day 14 of the every course chemotherapy and Decitabine in “window” regime before induction (5 pts) and on day 16 after beginning of induction. Decitabine was given as a demethylating drug 20 mg/m² for 5 days in “window” regime before induction (AIE). There were no any toxicity and we did not check decrease of blasts in BM and peripheral blood after Decitobine, one of them developed relapse and one died from severe infection, 3 pts are alive, but two of them underwent haploidentical HSCT. Decitobine was moved on the day 16. Now, 21 pts got this therapy, all of them achieved CR after AIE with VA, ATRA and Decitobine, two pts did not respond to induction and achieved CR just after Decitobine. Three years DFS and EFS were the same – 67.9 ± 12 % with median follow up 28.1 ± 3.1 mo, OS – 81.6 ± 9.6 % with median follow up 31.0 ± 2.6 mo. None of the patients underwent HSCT.

Thus, epigenetic therapy increases rate of CR, DFS and EFS in children with AML. Demethylating drug has to be used during aplasia and HDAC inhibitors – during the whole chemotherapy program.

Key words: acute myeloid leukemia in children, epigenetic therapy, histon deacetylase inhibitors, methyltransferase inhibitors, treatment, survival

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) у детей – опухолевое заболевание кроветворной системы, которое характеризуется выраженной гетерогенностью. Хорошо известны и описаны множественные хромосомные аномалии и генные мутации, определяемые у больных ОМЛ [1]. Среди генных аномалий отмечено 2 типа генов: тип I – гены, индуцирующие неконтролируемую пролиферацию опухолевых клеток и их выживаемость (*FLT3*, *KIT*, *NRAS*, *KRAS*), и тип II – гены, изменяющие дифференцировку лейкемической стволовой клетки и образующиеся в результате хромосомных аномалий (*AML/ETO*, *AF9/MLL*, *AF10/MLL* и др.) или мутации (*NPM1*, *CEBPA*) [2, 3]. Кроме аномальных генов типов I и II существует еще множество генов, которые довольно трудно отнести к названным типам, но они участвуют в лейкемогенезе [4].

Выживаемость детей с ОМЛ, получавших интенсивную химиотерапию (ХТ), не столь высока, как при остром лимфобластном лейкозе, и не превышает 60 % [5–7]. За последние 15–20 лет результаты интенсивной ХТ достигли своего предела, и это диктует необходимость поиска других способов эрадикации бластов.

Возможно, более эффективным окажется воздействие на опухолевые клетки не только посредством химиопрепаратов, но и лекарствами, влияющими на активность генов, участвующих в развитии ОМЛ. Изменение активности генов можно производить посредством деметилирования ДНК и ингибирования гистондеацетилазы. В исследовании НИИ ДОГ ОМЛ 2007 была показана эффективность ингибиторов гистондеацетилазы (вальпроевая и полностью транс-ретиноевая кислоты) в сочетании с ХТ [8, 9]. Добавление препаратов с прямым деметилирующим действием (децитабин, 5-азациитидин) к стандартной терапии в сочетании с ингибиторами гистондеацетилазы может увеличить выживаемость больных. В данной работе представлены результаты терапии детей, больных ОМЛ, получавших лечение по протоколу, основанному на сочетании ХТ и эпигенетической терапии.

Характеристика больных и методы исследования

С 2012 по сентябрь 2016 г. в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России было проведено лечение 26 детей, больных ОМЛ, по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012.

Стратификация по группам риска была основана на данных морфоцитохимического (классификация FAB) и цитогенетического исследований. В группу стандартного риска были включены больные с t(8;21), inv(16) и t(16;16). В группу промежуточного риска были отнесены пациенты с морфологическими вариантами M1, M2, M4 по FAB в сочетании с нормальным кариотипом бластов, утратой одной из половых хромосом, аномалиями длинного плеча хромосомы 11 (района 11q23) за исключением транслокаций t(10;11), t(6;11) и t(9;11) в сочетании с дополнительными хромосомными изменениями, больные с трисомией 8-й пары. В группу высокого риска были включены дети с морфологическими вариантами ОМЛ M0, M5, M6, M7 по FAB, t(6;9), t(10;11), t(6;11), t(9;22), del(7q), del(5q), -7, -5, перестройками длинного плеча хромосомы 3 кроме транслокации t(3;5), больные, у которых был обнаружен сложный кариотип (3 аномалии или более), а также пациенты, у которых было более 5 % бластов на 15-й день от начала лечения. Характеристика больных представлена в табл. 1 и 2. Возраст пациентов составлял от 10 месяцев до 16 лет ($5,8 \pm 1,0$ год), мальчиков – 15 (57,7 %), девочек – 11 (42,3 %) (см. табл. 1 и 2).

Из 26 больных только 2 (7,7 %) пациента были включены в группу стандартного риска, 7 детей – в группу среднего риска и 17 – в группу высокого риска. Следует отметить, что 4 пациента были переведены в группу высокого риска (1 – из-за ответа M-2 на 15-й день в группе, получавшей Дакоген в режиме «окна», и 3 в группе, получавшей Дакоген после индуктивного курса, в связи с ответом M-2 и M-3 на 15-й день).

Для больных со стандартным риском лечение состояло из 4 курсов: АЕ (цитозинарабинозид, идарубицин, этопозид), АI (цитозинарабинозид, идарубицин), hAM (цитозинарабинозид 1000 мг/м² № 6, митоксантрон) и hAE (цитозинарабинозид 3000 мг/м² № 6, этопозид). ХТ сочеталась с эпигенетической терапией: вальпроевая кислота (депакин) 50 мг/кг ежедневно на протяжении всей терапии и полностью транс-ретиноевая кислота (АТРА) 45 мг/м², дни 1–43-й, далее со дня

начала каждого последующего курса терапии до 14-го дня. Поддерживающая терапия состояла из постоянного приема пури-нетола, 4-дневных курсов цитозинарабинозида 1 раз в 28 дней, постоянного приема депакина и 14-дневных курсов АТРА в сочетании с курсами цитозинарабинозида.

У пациентов с высоким риском ХТ состояла из 5 курсов: АЕ (цитозинарабинозид, идарубицин, этопозид), hAM (цитозинарабинозид 3000 мг/м² № 6, митоксантрон), АI (цитозинарабинозид 500 мг/м² 1–5-й дни и идарубицин), hAM (цитозинарабинозид 1000 мг/м² и митоксантрон) и hAE (цитозинарабинозид 3000 мг/м² № 6 и этопозид). Эпигенетическая терапия ингибиторами деацетилазы была такой же, как и для лечения детей группы стандартного риска. Поддерживающая терапия была такой же, как и у больных со стандартным риском. Деметилирующий препарат – децитабин (Дакоген) 5 больным назначался в режиме «окна» – с –5-го по –1-й дни и 21 пациенту – с Д+16 по Д+20.

Аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) подверглись только 2 пациента с M-3-ответом на 15-й день и моносомией 7-й пары хромосом (пациенты № 4, № 5 в табл. 1).

Ответ на лечение оценивался на 15-й день от начала 1-го курса индукции АЕ и после восстановления кроветворения. Ответ (M-1) считался полным при уровне бластов в миелограмме менее 5 %, частичным (M-2) – > 5 % и < 25 %, отсутствие ответа при уровне бластов > 25 % в пунктате костного мозга. Ремиссию констатировали при количестве бластов в пунктате костного мозга менее 5 % и восстановлении кроветворения – абсолютное количество нейтрофилов более $0,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов – более 100×10^9 /л.

Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием пакета SPSS 16.0. Выживаемость больных оценивали с помощью построения кривых по методу Каплана–Майера (1958 г.). Безрецидивную выживаемость (БРВ) определяли от начала лечения до возникновения рецидива заболевания или до даты последнего наблюдения, общую выживаемость (ОВ) – от

Таблица 1. Характеристика больных ОМЛ, получивших децитабин в режиме «окна» (–5 – –1-й дни)

№	Пол	Возраст (годы)	Риск	Кариотип	Количество хромосомных аномалий	Ответ на 15-й день	Состояние ремиссии (мес)
1	м	15	Высокий	45,X(-Y), t(4;11)(q36;q23),t(5;6)(p11;q11), t(der8;21)(p?q?:q22) [40], 46,XY [10]	4	M-2	13
2	м	12	Высокий	48,XY,del(7)(q31),t(8;21)(q22;q22), +(21q+),+M [9], 46,XY [1]	4	M-1	0,6
3	м	1	Высокий	46,XY,t(9;11)(p22;q23) [18], 56,XY [2]	1	M-1	35+
4	д	3	Высокий	46,XX [11]	0	M-3	43+
5	м	1	Высокий	45,XY,-7 [24]	1	M-1	38+

Таблица 2. Характеристика больных ОМЛ, получивших децитабин на Д+16

№	Пол	Возраст (годы)	Риск	Кариотип	Количество хромосомных аномалий	Ответ на 15-й день	Состояние ремиссии (мес)
1	д	5	Высокий	46,XX,t(8;17)(q24;q21),add7(q32)[20]	2	М-3	36+
2	д	12	Средний	46,XX[39]	0	М-1	27+
3	д	1	Средний	47,XX,+8[13],46,XX[13]	1	М-1	22+
4	м	2	Высокий	47,XY,del(10)(p12),der(11)(q23),+19[28]	3	М-1	21+
5	м	15	Высокий	46,XY[25]	0	М-1	27+
6	м	16	Высокий	46,XY[20]	0	М-1	21+
7	д	9	Средний	46,XX[20]	0	М-1	18+
8	м	1	Высокий	49,XY,+21,+21,+21[11]49,XY,idem,add(17)(p12?) [15]	4	М-1	17+
9	м	0,9	Высокий	46,XY,t(10;11)(p13;q23)[10],46,XY[3]	1	М-1	8
10	м	3	Средний	45,XY,der(14)t(14;17)(p11;q11),-17[20]	2	М-1	9
11	д	1,2	Высокий	46,XX,t(10;11)(q11;q23)[25]	1	М-1	16+
12	д	12	Средний	46,XX[36]	0	М-1	8
13	д	5	Стандартный	46,XX,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)[15]	2	М-1	15
14	д	14	Высокий	46,XX[28]	0	М-3	10+
15	м	7	Высокий	46,XY,+t(1;17)(p12;q11),-17[4],47,XY,+22[1],46,XY[21]	2	М-2	9+
16	м	1	Высокий	46,XY,t(9;11)(p22;q23)[12],48,XY,+6,t(9;11),+22[3],46,XY[1]	3	М-1	10
17	м	1,6	Высокий	46,del(X)(q24),Y,-17,-17,+der(17)t(2;17)(q21;p11),+der(17)t(17;?)(p11;?) [14],46,XY[13]	3	М-1	7+
18	д	2	Средний	53,XX,+del(2)(p16),+der(?)t(?)3(??;q13),+6,+7,+8,+9,+19,der(21)t(1;21)(q23;p11)[11],46,XX[2]	8	М-1	11+
19	м	2	Средний	46,XY[18]	0	М-1	3+
20	д	5	Высокий	46,XX,t(8;21)(q22;q22)[69]46,XX,idem,t(9;22)(q34;q11)[1]	1	М-2	6+
21	м	4	Стандартный	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[20]	1	М-1	3+

начала лечения до даты построения кривых (01.09.2016) или смерти больного. Сравнение кривых выживаемости проводили по методу log-rank. Во всех случаях разница между группами считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

С 2012 по 2013 г. в исследование были включены 5 детей, которым деметилирующий препарат (децитабин) вводили в режиме «окна» с –5-го по –1-й дни с последующей оценкой миелограммы на Д0. В 2013 г. в отделение поступила больная в возрасте 5 лет (№ 1 в табл. 2), которой по данным клинического осмотра (выраженный геморрагический синдром), морфоцитохимического исследова-

ния и иммунофенотипирования бластных клеток костного мозга был установлен диагноз «острый промиелоцитарный лейкоз» (ОПЛ), и начата терапия согласно протоколу для лечения детей, больных ОПЛ. На 10-й день от начала лечения был получен результат цитогенетического исследования – установлена хромосомная аномалия t(8;17)(q24;q21), при исследовании FISH t(15;17) не была выявлена, таким образом, диагноз ОПЛ не был подтвержден. В миелограмме на 15-й день было такое же количество бластов, как и до начала лечения, – 74 %. Кроме того, состояние девочки было в это время довольно тяжелым и обусловлено в первую очередь течением инфекции, что не позволяло начать терапию НАМ

на Д+16. Было решено провести терапию децитабином в дозе 20 мг/м²/день инфузионно 1 ч в течение 5 дней на Д+16. На Д+21 у девочки по данным миелограммы было 5 % бластов, а через неделю, после восстановления кроветворения, – 2,4 %. Таким образом, было принято решение в дальнейшем проводить терапию децитабином в Д+16 – Д+20. Начиная с 2013 г., 21 больному проводилась терапия децитабином именно в эти дни.

Из 5 больных, получивших децитабин до начала лечения, 1 умер на 17-й день от сепсиса, до восстановления кроветворения. У 1 пациента развился рецидив заболевания на 13-й месяц ремиссии, и повторную ремиссию получить не удалось. У 3 детей, 2 из которых подверглись гаплоидентичной ТГСК, сохраняется ремиссия (35, 38 и 43 мес) (см. табл. 1).

На 15-й день после 1-го курса индукции АЕЕ полный ответ был получен у 17 (81 %) из 21 больного, получившего децитабин, частичный – у 2 (9,5 %) и не было ответа на лечение у 2 (9,5 %) пациентов. После проведения терапии децитабином и восстановления кроветворения у всех больных (100 %) была достигнута ремиссия. Ни одному пациенту не была проведена алло-ТГСК.

БРВ всей группы больных составила $66,2 \pm 10$ %, средняя продолжительность наблюдения – $31,9 \pm 3,4$ мес; ОВ – $76,5 \pm 9,2$ %, средняя продолжительность наблюдения – $35,0 \pm 3,1$ мес (рис. 1 и 2).

БРВ группы больных, получавших децитабин в Д+16 – Д+20, составляла $67,9 \pm 0,12$ %, средняя продолжительность наблюдения – $28,1 \pm 3,1$ мес; ОВ – $81,6 \pm 9,3$ %, средняя продолжительность наблюдения – $31,4 \pm 2,6$ мес (рис. 3 и 4).

Обсуждение

ОМЛ у детей – генетически гетерогенная группа заболеваний, для лечения которой в настоящее время применяется интенсивная ХТ, а часть больных подвергается алло-ТГСК. В результате такой стратегии лечения 5-летняя ОВ достигается у 60–70 % больных, а количество рецидивов все равно остается на уровне 45–55 % [10]. Химиотерапевтические режимы практически не изменяются последние 15–20 лет. Основными препаратами остаются цитозинарабинозид и различные антрациклины. Увеличение выживаемости в последнее время обусловлено снижением уровня смертности за счет улучшения сопроводительной терапии, алло-ТГСК стала применяться только у пациентов группы высокого риска. Кроме того, снизилась смертность от токсичности после проведения алло-ТГСК.

Одним из современных направлений в лечении больных ОМЛ является разработка таргетной или целенаправленной терапии, которая блокирует только 1 или 2 гена, участвующих в развитии ОМЛ. В частности, у 15–20 % детей, больных ОМЛ, отмечается соматическое внутреннее тандемное удвоение *Fms*-подоб-

ного рецептора-3 тирозинкиназы (*FLT3-ITD*) [11]. *FLT3-ITD*-перестройка нарушает регуляторную функцию белка FLT3 и приводит к ингибции апоптоза [12, 13]. Применение одного из ингибиторов тирозинкиназы – сорафениба – в сочетании с ХТ позволило увеличить бессобытийную выживаемость в исследовании COG AAML1031, но при этом больные, отнесенные к высокой группе риска, получили алло-ТГСК [14].

При ОМЛ также отмечена мутация генов, участвующих в метилировании и деметилировании ДНК, например *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2* и *TET2*. Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (децитабин, азацитидин/5-азацитидин), а также ингибиторы гистондеацетилазы позволяют регулировать активность генов, участвующих в пролиферации и дифференцировке опухолевых клеток [15]. Судя по результатам этого исследования *in vitro*, в регулировании пролиферации и дифференцировке бластов участвует огромное количество генов. Скорее всего, мы даже не знаем всего набора генов и микро-РНК, включающихся в эти процессы в разные периоды терапии. Кроме того, при использовании таргетной терапии, направленной на блокирование ограниченного числа путей регуляции опухолевых клеток, эпигенетическая терапия позволяет блокировать практически все гены, участвующие в данном процессе.

В представляемом нами исследовании наряду с интенсивной ХТ проводилась эпигенетическая терапия ингибиторами гистондеацетилазы (вальпроевая кислота и АТРА) и ингибитором ДНК-метилтрансферазы (децитабин). Была достигнута ремиссия у всех больных, получивших Дакоген после терапии индукции. Также были достигнуты высокая БРВ и ОВ, что указывает на повышение эффективности терапии при включении децитабина в схему лечения. Как оказалось, децитабин был более эффективен в режиме “timing”, чем “priming”, т. е. на меньшем количестве опухолевых клеток после проведенной ХТ. Из 4 больных, у которых развился рецидив заболевания, у 3 были удлинены интервалы между курсами терапии и редуцирована ХТ в связи с тяжелым сепсисом (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*).

Таким образом, при предварительном анализе результатов лечения детей, больных ОМЛ, по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, состоящему из сочетания ХТ и эпигенетической терапии (децитабин, вальпроевая кислота и АТРА), у всех больных получена ремиссия заболевания, а 3-летняя БРВ и ОВ оказались довольно высокими, при условии, что ни один пациент не был подвергнут алло-ТГСК.

Промежуточные же результаты экспериментального исследования требуют отдельного анализа в группах М-1 и М-2 ОМЛ у детей.

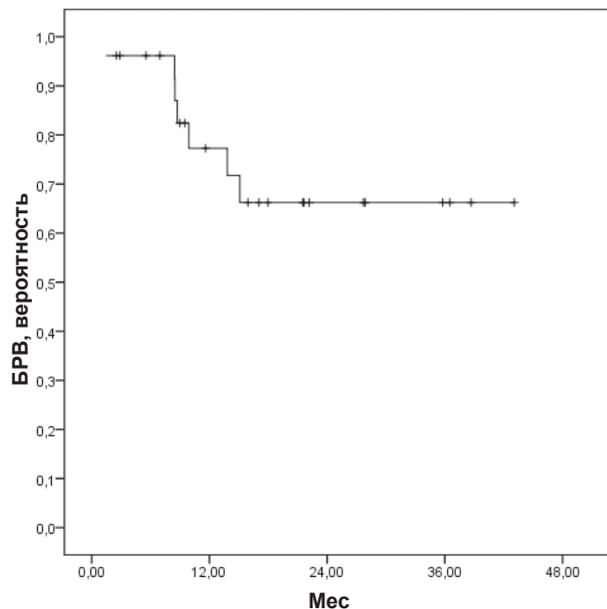


Рис. 1. БРВ детей, получивших лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, составила $66,2 \pm 10 \%$, средняя продолжительность наблюдения – $31,9 \pm 3,4$ мес, $n = 26$

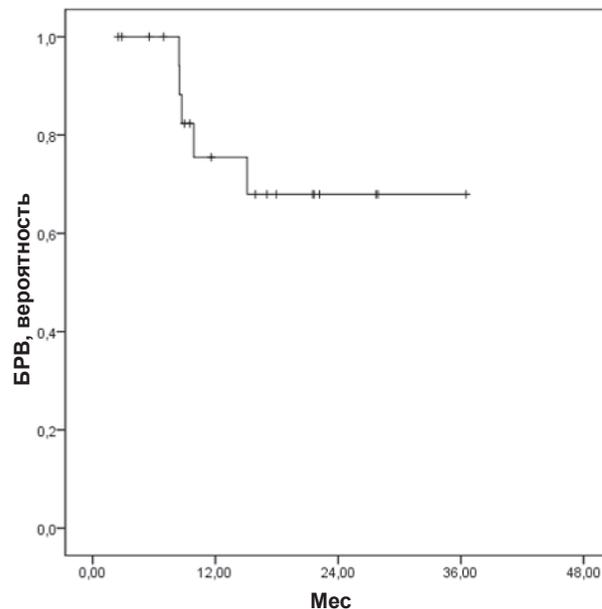


Рис. 3. БРВ детей, получивших лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012 (децитабин в 16–20-й дни), составила $67,9 \pm 0,12 \%$, средняя продолжительность наблюдения – $28,1 \pm 3,1$ мес, $n = 21$

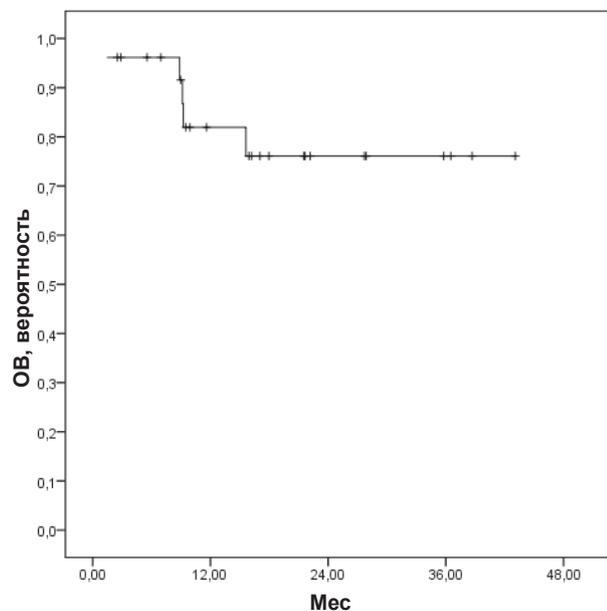


Рис. 2. ОВ детей, получивших лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, составила $76,5 \pm 9,2 \%$, средняя продолжительность наблюдения – $35,0 \pm 3,1$ мес, $n = 26$

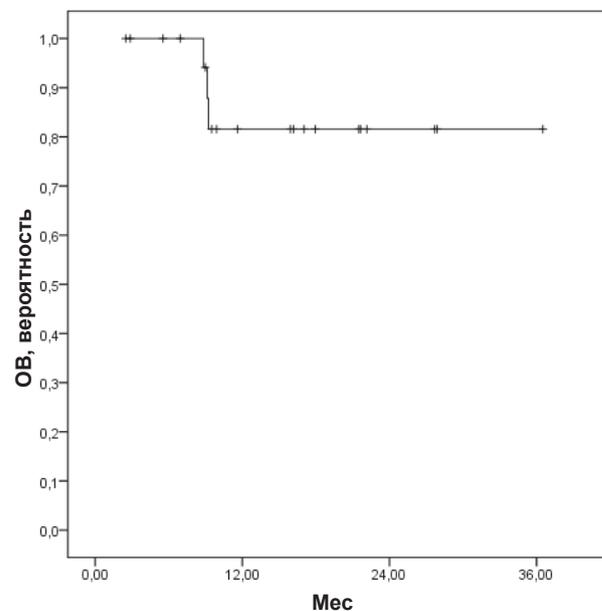


Рис. 4. ОВ детей, получивших лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012 (децитабин в 16–20-й дни), составила $81,6 \pm 9,3 \%$, средняя продолжительность наблюдения – $31,4 \pm 2,6$ мес, $n = 21$

ЛИТЕРАТУРА

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
2. 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.
3. 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.
4. Valerio D.G., Katsman-Kuipers J.E., Jansen J.H. et al. Mapping epigenetic regulator gene mutations in cytogenetically normal pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2014;99(8):e130–2.
5. 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.
6. Cooper T.M., Franklin J., Gerbing R.B. et al. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2012;118(3):761–9.
7. Gibson B.E., Webb D.K., Howman A.J. et al.; United Kingdom Childhood Leukaemia Working Group; the Dutch Childhood Oncology Group. 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. 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., Gorohova E.V., Fleishman E.V. et al. Epigenetic therapy is an important component in treating children with acute myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2011;4(1):20–6. (In Russ.)].
9. Немировченко Н.В. Роль вальпроевой и полностью транс-ретиноевой кислот в лечении детей с острым миелоидным лейкозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. [Nemirovchenko N.V. The role of valproic acid and all-trans-retinoic acid in the treatment of children with acute myeloid leukemia. Dissert. PhD. M., 2014. (In Russ.)].
10. Moore A.S., Kearns P.R., Knapper S. et al. Novel therapies for children with acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2013;27(7):1451–60.
11. Meshinchi S., Alonzo T.A., Stirewalt D.L. et al. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood* 2006;108(12):3654–61.
12. Sallmyr A., Fan J., Datta K. et al. Internal tandem duplication of FLT3 (FLT3/ITD) induces increased ROS production, DNA damage, and misrepair: implications for poor prognosis in AML. *Blood* 2008;111(6):3173–82.
13. Gu T.L., Nardone J., Wang Y. et al. Survey of activated FLT3 signaling in leukemia. *PLoS One* 2011;6(4):e19169.
14. Pollard J.A., Chang B.H., Cooper T.M. et al. Sorafenib treatment following hematopoietic stem cell transplant in pediatric FLT3/ITD+ AML. *Blood* 2013;122(21):3969.
15. Trus M.R., Yang L., Suarez Saiz F. et al. The histone deacetylase inhibitor valproic acid alters sensitivity towards all trans retinoic acid in acute myeloblastic leukemia cells. *Leukemia* 2005;19(7):1161–8.