

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Зуховицкая Е. В. (*gematolog.lz@gmail.com*), Фиясь А. Т. (*e7cm@yandex.ru*)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

В статье выполнен обзор литературы по внедрению новых подходов в диагностике и лечении острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Рассмотрены методы цитогенетического и мутационного анализов, приведены комбинации применения разных классов таргетных препаратов и иммунохимиотерапии. Приведены результаты терапии пациентов с ОМЛ разными исследовательскими группами с оценкой достижения частоты полных ремиссий, общей и безрецидивной выживаемости в разных прогностических группах.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, генные мутации, таргетная терапия.

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) являются гетерогенной группой неопластических заболеваний системы гемопоэза, характеризующиеся аккумуляцией и экспансией незрелых миелоидных клеток в костном мозге (КМ). ОМЛ являются болезнью лиц пожилого возраста с медианой возраста 65 лет, с тенденцией повышения заболеваемости с возрастом и отличаются выраженной вариабельностью патогенеза, клинических данных и исходов терапии.

В 1976 г. Франко-Американо-Британская (ФАБ) исследовательская группа разработала классификацию ОМЛ, основываясь на морфологических и цитохимических характеристиках бластных клеток. Более позднее выявление различных цитогенетических и молекулярных аномалий внутри вариантов ОМЛ и лучшее понимание биологии заболевания привело к разработке новой классификации ОМЛ с учетом биологических, иммунофенотипических и генетических данных. Это позволило выделить специфические нозологические формы ОМЛ [1], что отражено в классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, 2008) новообразований миелоидной и лимфоидной ткани.

Согласно этой классификации, выделены три основных группы ОМЛ:

– ОМЛ с повторяющимися генетическими аномалиями (на основании данных цитогенетического и мутационного анализов);

– ОМЛ, иначе неспецифицированные (на основании данных морфологического, цитохимического и иммунофенотипического исследований);

– другие варианты ОМЛ (обусловленные предшествующей миелодисплазией, ассоциированные с болезнью Дауна, ОМЛ неопределенных клеточных линий).

Внедрение методов цитогенетического и мутационного анализов с целью идентификации генетических и генных аномалий позволило выделить у пациентов с ОМЛ три группы риска: благоприятную, промежуточную и неблагоприятную. Большинство пациентов с ОМЛ относятся к промежуточной группе риска, при этом большинство из них (84%) имеют нормальный кариотип (НК-ОМЛ) [2, 3].

В рекомендациях European Leukemia Net (ELN) в промежуточную группу включены три молекулярных маркера: *NPM1* (*nucleophosmin*), *CEBPA* (*CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), alpha*) и *FLT3* (*fms-related tyrosine kinase 3*) с или без ITD (*internal tandem duplications*) для разделения этой группы на молекулярно-благоприятную и неблагоприятную прогностические подгруппы.

Современная генетическая классификация ОМЛ, согласно рекомендациям ELN, приведена в табл. 1 [4].

Таблица 1. – Генетическая стратификация пациентов с ОМЛ по группам риска

Генетическая группа	Подгруппы
Благоприятная	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1; q22); <i>CBFB-MYH11</i> Мутантный <i>NPM1</i> без <i>FLT3-ITD</i> (нормальный кариотип) Мутантный <i>CEBPA</i> (нормальный кариотип)
Промежуточная-1	Мутантный <i>NPM1</i> и <i>FLT3-ITD</i> (нормальный кариотип) Дикий тип <i>NPM1</i> и <i>FLT3-ITD</i> (нормальный кариотип) Дикий тип <i>NPM1</i> без <i>FLT3-ITD</i> (нормальный кариотип)
Промежуточная-2	t(9;11)(p22; q23); <i>MLL3-MLL</i> Цитогенетические аномалии, не классифицируемые как благоприятные или неблагоприятные
Неблагоприятная	inv(3)(q21q26.2) или t(3;3)(q21; q26.2); <i>RPN1-EV11</i> t(6;9)(p23; q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v; q23); реаранжировка <i>MLL</i> –5, del(5q); –7; abn1(17 p); комплексный кариотип

В последние годы выявлены дополнительные молекулярные маркеры (в основном в группе промежуточного риска), которые имеют прогностическую значимость [4]. К ним относятся мутации генов *DNMT3A* (*DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3 alpha*), *RUNX1* (*runt-related transcription factor 1*), *ASXL1* (*additional sex combs-like transcriptional factor 1*), *IDH1* (*isocitrate dehydrogenase 1 (NADP+, soluble)*), *IDH2* (*isocitrate dehydrogenase 2 (NADP+, mitochondrial)*), *TET2* (*Ten Eleven Translocation Protein 2, 5-оксиметилцитозин деоксигеназа*)).

С улучшением представлений о лейкозогенезе важное значение придается исследованию мутационного статуса генов, вовлеченных в этот процесс. Различают два класса мутаций: мутации генов, участвующих в пролиферации и выживаемости клеток (класс I), и мутации генов, вовлекающие факторы транскрипции и приводящие к нарушению дифференцировки клеток (класс II) [5].

Мутации генов I класса

Мутации гена *FLT3*. Ген FMS-like тирозинкиназы 3 (*FLT3*) находится на 13q12 и кодирует рецептор тирозинкиназы. Мутация *FLT3-ITD* (интернатальная тандемная дупликация) является одной из наиболее частых мутаций при ОМЛ. Другая активизирующая мутация *FLT3-TKD* (мутация домена тирозинкиназы) возникает в результате точечной мутации, ма-

лой делеции или инсерции чаще в кодоне 835 или 836 во втором киназном домене. Мутантный протеин *FLT3* активирует сигнальный каскад *FLT3*, что при отсутствии лиганда *FLT3* приводит к усилению пролиферации клеток и снижению апоптоза. *FLT3-ITD* определяется в 25% случаев ОМЛ у взрослых и ассоциирована с НК-ОМЛ и мутацией гена *NPM1*.

Пациенты с этой мутацией имеют высокий уровень лейкоцитов, снижение ОВ и безрецидивной выживаемости и повышенную частоту рецидивов. Более высокий уровень мутаций ассоциирован с высокой частотой рецидивов и короткой ОВ. Отсутствие *FLT3-ITD* при наличии мутации *NPM1* является благоприятным прогностическим генотипом. Примерно 30% пациентов с ОМЛ теряют мутацию *FLT3-ITD* в рецидиве, т.е. она является менее стабильной, чем мутация *NPM1* и не является хорошим маркером при мониторинговании заболевания.

Мутация *FLT3-TKD* выявляется у 4-10% пациентов с ОМЛ; при этой мутации определяется высокий уровень лейкоцитов, НК-ОМЛ и высокая частота мутаций *NPM1*, *CEBPA* и *NRAS*.

Мутации гена *RAS*. Белок *RAS* относится к суперсемейству низкомолекулярных гуаниновых нуклеотидсвязывающих белков, которые активируют цитокиновые рецепторы в ответ на стимуляцию лигандов и контролируют пролиферацию и выживаемость гемопоэтических клеток-предшественниц. Мутации генов *NRAS* и *KRAS* выявляются примерно в 12-30% и 9-14% случаев ОМЛ, соответственно. Мутации преобладают у пациентов с *inv(16)/t(16;16)* и *inv(3)/t(3;3)*; реже встречаются при *t(15;17)* и комплексном кариотипе. Влияние этих мутаций на прогноз неясно, данные клинических исследований противоречивы.

Мутации гена *c-KIT*. *c-KIT*, член семейства рецепторов тирозинкиназы III типа, играет важную роль в развитии гемопоэтических клеток-предшественниц и, соответственно, в лейкопоэзе. Эта мутация является самой частой мутацией при ОМЛ. Высокая экспрессия *c-KIT* (*CD117*) найдена в 20-45% случаев ОМЛ с *inv(16)* и в 12-47% случаев ОМЛ с *t(8;21)*, но редко встречается при других вариантах ОМЛ. В большинстве исследований было показано, что мутация *c-KIT* ассоциирована с неблагоприятным исходом при СВФ варианте ОМЛ, особенно при сочетании мутации *c-KIT-D816* при *t(8;21)/RUNX1/1*-положительном ОМЛ.

Мутации гена Янус киназы 2 (*JAK2*). *JAK2* является нерецепторной тирозинкиназой. Мутации *JAK2V617F* вызывают активацию *JAK2-STAT5* пути сигнальной трансдукции с последующим изменением пролиферации и самовосстановления гемопоэтических клеток-предшественниц. Мутации *JAK2V617F* найдены у 1-2% пациентов с первичным ОМЛ и у 3,6% пациентов с СВФ-ОМЛ и были ассоциированы с агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом.

Мутации гена *PTPN1*. Ген *PTPN1* локализован на хромосоме 12q23. Кодированный этим геном белок SHP-2 является нерецепторной тирозин-фосфатазой, участвующей во внутриклеточном сигнальном пути факторов роста, цитокинов, гормонов и молекул адгезии. При ОМЛ мутации гена *PTPN1* встречаются с частотой 4-5%, обычно у пациентов пожилого возраста, при М4/М5 вариантах ОМЛ с экспрессией *CD14*, НК-ОМЛ и мутации гена *NPM1*. Мутации гена *PTPN1* без мутации гена *NPM1* могут быть плохим прогностическим признаком для ОВ у взрослых пациентов [3, 4, 5].

Класс II мутаций, нарушающих гемопоэтическую дифференцировку

Мутации гена *CEBPA*. ССАТ/enhancer binding protein α (*C/EBP α*) является фактором транскрипции, играет важную роль в дифференцировке гранулоцитов. Снижение активности *C/EBP α* вызывает трансформацию миелоидных клеток-предшественниц. Мутации гена *CEBPA* выявлены в 7-18% пациентов с ОМЛ. Большинство пациентов с мутацией гена *CEBPA* имеют биаллельную мутацию. Мутации чаще наблюдаются при М2-ОМЛ и ассоциированы с *CD7*, *CD15*, *CD34* и *HLA-DR* экспрессией в бластах, высоким уровнем циркулирующих бластов в периферической крови и нормальной цитогенетикой. Мутации стабильно сохраняются при эволюции ОМЛ и могут быть потенциальным маркером минимальной остаточной болезни (МОБ).

Показано, что мутации *CEBPA* обуславливают благоприятный прогноз у пациентов с промежуточной или нормальной цитогенетикой. Однако такой исход возможен только у пациентов при отсутствии *FLT3-ITD* или других ассоциированных цитогенетических аномалий; причем благоприятный исход выявлен только при наличии двойной, но не одиночной мутации *CEBPA*.

Мутации гена *MLL-PTD*. Частичная тандемная дупликация гена *MLL* (*MLL-PTD*) является результатом дупликации геномного региона с 5-го экзона по 11/12 экзон и инсерцией дублированного сегмента в 4-й интрон гена *MLL*. Мутации найдены у 2-12% пациентов с НК-ОМЛ и примерно у 54% пациентов с трисомией 11. При этой мутации у пациентов чаще выявляется М2-ОМЛ, экспрессия *CD11*, дикий тип *NPM1* и высокая экспрессия *BAALC*, низкий уровень лейкоцитов, редко – экстрамедуллярные поражения. Наличие *MLL-PTD* ассоциировано с короткой длительностью ремиссии и ОВ; однако интенсивная терапия консолидации с алло-ТГСК в первой полной ремиссии (ПР) может изменить прогноз.

Мутации гена *AML1/RUNX1*. Ген *AML1/RUNX1* является наиболее частым deregулируемым геном при ОМЛ в результате хромосомных транслокаций и точечных мутаций. Мутации чаще выявляются при обусловленной терапии ОМЛ или МДС/ОМЛ. Частота мутаций при ОМЛ варьирует от 2,9 до 46% в зависимости от метода определения; мутации тесно ассоциированы с пожилым возрастом, М0/М1-ОМЛ и специфическими цитогенетическими аномалиями, такими как трисомия 8 (+8), +13, +21. Мутации *RUNX1* не были найдены у пациентов с *t(8;21)*, *inv(16)*, *t(15;17)*, 11q23. Примерно в 50% случаев мутации сочетаются с мутациями *FLT3-ITD*, *FLT3-TKD*, *NRAS*, что приводит к гиперактивации рецептора тирозинкиназы (*RTK*)-*RAS* сигнального пути. Мутации *AML1/RUNX1* крайне редко сочетаются с мутациями *CEBPA* и *NPM1*, однако часто ассоциированы с *MLL-PTD* и являются независимым фактором неблагоприятного прогноза для ОВ у пациентов с первичным ОМЛ. Улучшение прогноза наблюдается при выполнении алло-ТГСК.

Мутации других генов

Мутации гена нуклеофосмина (*NPM1*).

Мутации гена *NPM1* с aberrантной цитоплазматической локализацией белка *NPM1* наблюдаются примерно у 30% пациентов с ОМЛ, чаще у пожилых пациентов и чаще ассоциированы с НК-ОМЛ, *FLT3-ITD* и исключительно в сочетании с мутацией *CEBPA*, благоприятным кариотипом и экспрессией

CD34 и HLA-DR. Мутации гена NPM1 при отсутствии FLT3-ITD связаны с хорошим прогнозом. В связи с этой мутацией выделяют три прогностические группы: благоприятного прогноза (NPM1+/FLT3-ITD-), промежуточного (NPM1+/FLT3-ITD+) или NPM1-/FLT3-ITD-, неблагоприятного (NPM1-/FLT3-ITD+) прогноза. Мутации NPM1 исчезают в ПР, но обычно появляются при рецидиве, что делает их идеальным маркером при определении МОБ.

Мутации гена опухоли Вильямса (WT1)

Ген WT1 кодирует фактор транскрипции, который экспрессируется гемопоэтическими стволовыми клетками и вовлекается в регуляцию клеточного роста и дифференцировки. Сверхэкспрессия гена при ОМЛ позволила отнести его к онкогенам. Мутации найдены в 7-13% случаев ОМЛ; большинство их находится в экзоне 7 в сочетании с одиночным аминокислотным замещением в экзоне 9 и наблюдаются с одинаковой частотой у пациентов с НК-ОМЛ и при аномальной цитогенетике. Мутации гена WT1 являются независимым фактором неблагоприятного прогноза как при НК-ОМЛ, так и при ОМЛ в целом.

Мутации генов, вовлеченных в эпигенетическую регуляцию

Эпигенетическая регуляция включает метилирование ДНК, модификацию гистонов (метилирование, ацетилирование и фосфорилирование) и экспрессию микроРНК (миРНК). Предполагается, что мутации генов, вовлеченных в эпигенетические модификации (IDH1, IDH2, TET2, ASXL1, DNMT3A), могут иметь значение в эпигенетической регуляции лейкогенеза [6].

Мутации гена TET2. Белок TET2 участвует в метилировании ДНК. Мутации гена TET2 приводят к гиперметилированию ДНК и наблюдаются в 18-23% при НК-ОМЛ и в 24-32% при вторичном ОМЛ. Они ассоциированы с пожилым возрастом, высоким уровнем лейкоцитов, но редко сочетаются с мутациями IDH. Мутации TET2 являются неблагоприятным прогностическим признаком в группе промежуточного цитогенетического риска и неблагоприятный эффект повышен в комбинации с FLT3-ITD, диким типом NPM1 или неблагоприятным генотипом.

Мутации гена изоцитратдегидрогеназы (IDH). Гены IDH1 и IDH2 кодируют две изоформы изоцитратдегидрогеназы, которая катализирует карбоксилирование изоцитрата в альфа-кетоглутарат. При первичном ОМЛ мутации IDH1 выявлены в 6%, мутации IDH2 – в 11% случаев у пациентов < 60 лет. Исследования показали сходство клинических проявлений при обоих типах мутаций, включая ассоциацию мутаций с НК-ОМЛ и изолированной моносомией 8 и обратную корреляцию с экспрессией HLA-DR. Данные исследований по прогностическому значению этих мутаций неоднозначны, но интересны различия в клинических проявлениях у пациентов с мутациями R140 и R172Q. Мутации R172Q ассоциированы с молодым возрастом, низким уровнем лейкоцитов и ЛДГ, с мутациями NPM1 и с плохим прогнозом. Выявлена также высокая стабильность данных мутаций при диагностике и рецидивах ОМЛ.

Мутации гена ASXL1. Мутации в экзоне 12 гена Additional sex comb-like 1 (ASXL1) были найдены при разных миелоидных новообразованиях. Ген вовлечен в регуляцию метилирования гистонов; мутации выявлены в 10,8% случаев первичного ОМЛ в целом, в 8,9% при НК-ОМЛ и 12,9% ОМЛ с аномальной цитогенетикой. Мутации ассоциированы с пожилым

возрастом, мужским полом, изолированной трисомией 8, мутацией RUNX1, экспрессией HLA-DR и CD34 и обратно коррелируют с t(15;17), комплексной цитогенетикой, FLT3-ITD, мутацией NPM1 и WT1, экспрессией CD33 и CD15. У пациентов с этой мутацией отмечена короткая ОВ, но сама мутация не является независимым неблагоприятным прогностическим признаком, хотя может определять рецидив или рефрактерный статус у некоторых пациентов.

Мутации гена DNMT3A (DNAcytosine-5)-methyltransferase 3 alpha). При НК-ОМЛ мутации гена DNMT3A, который кодирует фермент ДНК метилтрансферазу 3A, выявляются у 22,1% пациентов. Большинство мутаций находится в зоне R882. Другими мутациями являются миссенсные, бессмысловые и мутации рамки считывания. Реальная значимость мутаций в лейкогенезе остается неясной. При мутациях гена DNMT3A теряется его функция, но мутации в R882 эту функцию усиливают. Мутации гена DNMT3A ассоциированы с промежуточной или нормальной цитогенетической группой, высоким уровнем лейкоцитов, типами M4/M5-ОМЛ и мутациями FLT3-ITD, NPM1, IDH1 и наблюдаются исключительно при благоприятном кариотипе, но почти не встречаются в ассоциации с мутациями СЕВРА. Большинство пациентов с мутациями гена DNMT3A имеют дополнительные молекулярные нарушения при установлении диагноза. Мутации связаны с низкой ОВ у всех пациентов с ОМЛ, пациентов с НЛ-ОМЛ и с FLT3-ITD. В целом мутации DNMT3A являются независимым фактором неблагоприятного прогноза, стабильно сохраняются при прогрессировании заболевания и могут быть биомаркером при определении МОБ.

Начиная с 1970 г., стандартная терапия индукции ремиссии при ОМЛ состояла из интенсивной химиотерапии (ХТ) цитарабином в виде постоянной внутривенной инфузии в дозе 100-200 мг/м² 2 раза в день в 1-7 дни и даунорубицина в дозе 60 мг/м²/день в 1-3 дни (схема «7+3»). Модификация протокола состояла в применении дозы цитарабина 90 мг/м²/день, замены даунорубицина на идарубицин в дозе 12 мг/м²/день в 1-3 дни или добавлении третьего препарата [7]. Данные рандомизированных исследований эффективности разных доз даунорубицина при стандартной дозе цитарабина в первом цикле индукции ремиссии приведены в табл. 2 [8]. В большинстве исследований установлено, что дозы даунорубицина 90 мг/м² были ассоциированы с более высокой частотой ПР. Во всех цитогенетических группах отмечено удлинение ОВ в группе пациентов <60 лет. Однако отмечено также достоверное повышение ранней 60-дневной летальности. Добавление гентузумаба озогамидина (GO) к интенсивной ХТ показало его эффективность у пациентов групп благоприятного и промежуточного риска, но не в группе с неблагоприятным кариотипом.

В ряде исследований произведено сравнение эффективности разных доз цитарабина и способа его введения в индукции ремиссии. Данные суммированы в табл. 3 [8].

Учитывая полученные результаты, остается неясным, какая доза цитарабина имеет преимущества в индукции ремиссии у пациентов, которым в качестве постремиссионной терапии планируется выполнение IDAC (200 мг/м²/день цитарабина в 1-7 дни в первом курсе и 1000 мг/м² каждые 12 ч в 1-6 дни во втором курсе) или HiDAC (1000 мг/м² цитарабина каждые 12 ч в первом курсе и 2000 мг/м² каждые 12 ч в 1, 2, 4, 6 дни

Таблица 2. – Эффективность разных доз даунорубицина в терапии пациентов с ОМЛ

Исследования	Возраст (годы)	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Выводы
ECOG	17-60	D, 90 мг/м ² 1-3 дни A, 100 мг/м ² 1-7 дни пост. инфузией	D, 45 мг/м ² 1-3 дни A, 100 мг/м ² 1-7 дни пост. инфузией	Повышение ПР, удлинение ОВ, сход. токсичность
HOVON-SAKK	>60	D, 90 мг/м ² 1-3 дни A, 200 мг/м ² 1-7 дни пост. инфузией	D, 45 мг/м ² 1-3 дни A, 200 мг/м ² 1-7 дни пост. инфузией	Повышение ПР, одинаковая ОВ, сход. токсичность
Korean Group	15-60	D, 90 мг/м ² 1-3 дни A, 200 мг/м ² 1-7 дни пост. инфузией	D, 45 мг/м ² 1-3 дни A, 200 мг/м ² 1-7 дни пост. инфузией	Повышение ПР, удлинение ОВ, сход. токсичность
NCRI-AML17	16-72	D, 90 мг/м ² 1,3,5 дни A, 100 мг/м ² x2 1-10 дни	D, 60 мг/м ² 1,3,5 дни A, 100 мг/м ² x2 1-10 дни	Одинаковые ОВ и ПР, выше ранняя летальность
ALFA-9801	50-70	I, 12 мг/м ² 1-3 дни A, 200 мг/м ² 1-7 дни пост. инфузией	D, 80 мг/м ² 1-3 дни A, 200 мг/м ² 1-7 дни пост. инфузией	П о в ы ш е н и е ПР, одинаковая ОВ и ран. летальность
J A L S G AML201	15-64	D, 50 мг/м ² 1-5 дни A, 100 мг/м ² 1-7 дни пост. инфузией	I, 12 мг/м ² 1-3 дни A, 100 мг/м ² 1-7 дни пост. инфузией	Одинаковые ОВ и ПР, выше ранняя летальность

Примечание: A – цитарабин; D – даунорубин; I – идарубин; ОВ – общая выживаемость; пост. инфуз. – постоянной внутривенной инфузией

Таблица 3. – Изучение эффективности разных доз цитарабина в индукции ремиссии

Исследования	Возраст (годы)	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Выводы
SWOG	15-64	A, 2000 мг/м ² /12 час, 1-3 дни D, 45 мг/м ² 7-9 дни	A, 200 мг/м ² 1-7 дни постоян. инфузией D, 45 мг/м ² 5-7 дни	Одинаковые ОВ и ПР, выше ранняя летальность
ALSG	15-60	A, 3000 мг/м ² /12 час 1, 3, 5, 7 дни D, 50 мг/м ² 5-7 дни E, 75 мг/м ² 1-7 дни	A, 100 мг/м ² 1-7 дни постоян. инфузией D, 50 мг/м ² 5-7 дни E, 75 мг/м ² 1-7 дни	Повышение ПР, одинаковая ОВ, нет более высокой ранней летальности
HOVON-SAKK	18-60	A, 1000 мг/м ² /12 час, 1-5 дни I, 12 мг/м ² 5-7 дни A, 2000 мг/м ² /12 час, 1, 2, 4, 6 дни Am, 120 мг/м ² 3, 5, 7 дни	A, 200 мг/м ² 1-7 дни постоян. инфузией I, 12 мг/м ² 5-7 дни A, 1000 мг/м ² /12 час 1,2,4,6 дни Am, 120 мг/м ² 3,5,7 дни	Одинаковый ответ Одноква ОВ
EORTC-GIMEMA AML 12	15-60	A, 3000 мг/м ² /12 час 1, 3, 5, 7 дни D, 50 мг/м ² 1, 3, 5 дни E, 50 мг/м ² 1-5 дни	A, 100 мг/м ² /12 час 1-10 дни пост. инфуз. D, 50 мг/м ² 1,3,5 дни E, 50 мг/м ² 1-5 дни	Повышение ответа. Сходная летальность. Удлинение ОВ у пациентов <45 лет

Примечание: A – цитарабин; AM – амсакрин; D – даунорубин; E – этопозид; I – идарубин; ОВ – общая выживаемость; постоян. инфуз. – постоянной внутривенной инфузией

второго курса). Отмечена сходная частота ПР и продолжительность ОВ в обоих вариантах терапии с более высокой токсичностью при применении HiDAC. Данные по сравнительной эффективности те-

рапии пациентов с ОМЛ при добавлении аналогов пуриновых нуклеозидов суммировано в табл. 4 [8].

Таблица 4. – Сравнение эффективности сочетания азануклеозидов и интенсивной химиотерапии

Исследования	Фаза лечения Возраст (г.)	Азануклеозид	Вариант терапии	Выводы
PALG	Индукция (16-60)	Кладрибин или флюдарабин	DAC vs DAF vs DA, 1-й цикл	DAC: повышение ПР и ОВ; FLAG-Ida: сходные ПР и ОВ
NCRI AML 16	Индукция (>60)	Клофарабин	DA vs DClo, 1-2 циклы	Сходные ПР и ОВ
NCRI AML 16	Индукция (0-73)	Флюдарабин	DA vs ADE vs FLAG-Ida 1-2 циклы	ADE: сходные ОВ и ПР; FLAG-Ida: сходные ПР и ОВ, выше ранняя летальность
ALFA-0702	Постремиссия	Клофарабин	CLARA vs HiDAC консолидации, 1-3 циклы	Сходная ОВ. Удлинение RFS у пациентов без ТГСК
CLASSIC1	Первый сальваж	Клофарабин	CLARA vs IDAC до 3-х циклов	Повышение ПР, выше ранняя летальность

Примечание: ADE – DA+этопозид; CLARA – клофарабин+IDAC; DA – даунорубин+цитарабин; DAC – DA+кладрибин; DAF – DA+флюдарабин; DClo – даунорубин+клофарабин; FLAG-Ida – флюдарабин+IDAC+Г-КСФ+идарубин; HiDAC – высокодозный цитарабин; IDAC – промежуточные дозы цитарабина; RFS – безрецидивная выживаемость; vs – в сравнении; TGSK – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Результаты последних исследований показали наличие при ОМЛ популяции «дремлющих» лейкозных стволовых клеток (ЛСК), которые практически не аккумулируют цитарабин при применении его в любых дозах [9, 10]. Поэтому терапия, основанная на цитарабинбазирующихся режимах (возможно, кроме применения CPX-351), является тупиковым вариантом терапии ОМЛ, позволяющая достичь только ремиссии разной продолжительности, но не излечения пациентов.

В последнее десятилетие разработан и применяется в клинических исследованиях ряд препаратов для таргетной терапии эпигеномных нарушений. Данные по важнейшим препаратам этой группы приводятся в табл. 5 [5, 6, 7].

Таблица 5. – Препараты для таргетной терапии эпигеномных нарушений

Структурный класс	Препарат	Ген-мишень
Ингибиторы гистондеацетилазы (HDACi)	Фенилбутираты	Гистондеацетилаза I/II
Короткие цепи жирных кислот	Вальпроевая к-та	Гистондеацетилаза I/II
	Ромидепсин	Гистондеацетилаза I/II
Циклические тетрапептиды	Вориностат (SAHA)	Гистондеацетилаза I/II
Гидроксамиковая кислота	Панобиностат (LBH589)	Гистондеацетилаза I/II
Бензамиды	Белинстатин	Гистондеацетилаза I
	Трихостатин А	Гистондеацетилаза I/IV
	Энтиностат	Гистондеацетилаза I/IV
	Працинонат	Гистондеацетилаза I/IV
Ингибиторы DNMT (DNMTi)	Азацитидин	DNMT
Аналоги нуклеозидов	Децитабин	DNMT
Комбинация DNMTi+HDACi	Азацитидин+MS2 75	DNMT+HDAC
Аналоги нуклеозидов + бензамиды	Азацитидин + SAHA	DNMT+HDAC
Аналоги нуклеозидов+ гидроксамиковая кислота	Азацитидин+ PXD 101	DNMT+HDAC
Аналоги нуклеозидов+короткие цепи жирных кислот	Азацитидин+PB	DNMT+HDAC
Антагонисты гистон MT	Азацитидин+VPA+ATRA	DNMT+HDAC
Аналоги нуклеозидов		
Гидроксамиковая кислота	Децитабин+VPA	Гистонметилтрансфераза
	DZNep	HDAC/Гистон MT
	LAQ824	HDAC/Гистон MT

Примечание: HDACi – ингибиторы гистондеацетилазы; DNMTi – ингибиторы ДНК метилтрансферазы; HDAC – гистондеацетилаза; DNMT – ДНК метилтрансфераза; ATRA – полностью трансретиноевая кислота (весаиоид); VPA – вальпроевая кислота

Появление в последние 10 лет новых препаратов, мишенями которых являются генетические и эпигенетические нарушения, привело к модификации и разработке новых протоколов химиотерапии. В частности, были разработаны и применены новые цитостатические препараты [12, 13, 14].

СРХ-351 – комплекс липосомального даунорубицина и цитарабина в молярном соотношении 5:1. Он обладает высоким синергизмом и низким антагонизмом. В группе пациентов с ОМЛ в возрасте 60-75 лет, частично с вторичным ОМЛ, не получено статистически достоверных различий в ОВ и ПР в сравнении с пациентами, которые получали стандартную схему даунорубицина (60 мг/м²/день) с цитарабином в индукции и консолидации. В группе пациентов 18-65 лет при применении СРХ-351 в сравнении со схемой «7+3» получено повышение частоты ПР без разницы в ОВ. Возможно, что эффект применения СРХ-351 эквивалентен дозе даунорубицина в дозе 90 мг/м²/день у пациентов старше 60 лет при ОМЛ с предшествующей миелодисплазией (исследования в стадии изучения).

Возароксин является важным компонентом стандартной индукционной ХТ; он – дериват квинолона, ингибитор топоизомеразы II, без продукции свободных радикалов кислорода, вызывающих кардиотоксичность при применении других ингибиторов топоизомеразы II; механизм действия схож с антрациклинами. В исследовании эффективности схемы цитарабин+возароксин в сравнении с цитарабин+плацебо в группе пациентов с первично рефрактерным ОМЛ или ОМЛ в первом рецидиве ПР получены в первой группе в 30,1%, во второй группе – в 16,3% случаев; не получено достоверной разницы в ОВ. Сочетание возароксин+LDAC (низкие дозы цитарабина) в сравнении с возароксином или только с LDAC не выявило разницы в частоте ПР и ОВ и уровне 30- и 60-дневной летальности. Препарат обладает гастроинтестинальной токсичностью, у 15% пациентов развивается стоматит.

Сапацитабин – аналог нуклеозидов, вызывает нарушения хроматид, что приводит к нарушениям в двухцепочечной ДНК. Препарат можно применять перорально в дозе 200 мг или 300 мг 2 раза в день в течение 7 дней или 400 мг 2 раза в день 3 дня в неделю в 28-дневном курсе лечения. Частота ПР составляет не более 30%, 60-дневная летальность – 26%. Препарат обладает хорошей активностью и переносимостью и может комбинироваться с другими препаратами в терапии пожилых пациентов с ОМЛ.

Элацитарабин является эфиром элаидиновой кислоты деривата цитарабина и действует независимо от сниженного уровня транспортного протеина (hENT1) в мембране лейкозных клеток, способствующего проникновению цитарабина. Препарат применяется в терапии пациентов с ОМЛ старше 65 лет с повторными рецидивами или неблагоприятной цитогенетикой; не выявлено разницы в ПР и ОВ в сравнении со стандартными дозами цитарабина.

Гуадеситабин как гипометилирующий препарат применяется для терапии пациентов с ОМЛ, которым не показана стандартная индукционная ХТ. Препарат является динуклеотидом децитабина и деоксигуанозина и повышает длительность действия децитабина, защищая его от дезаминирования. Частота ПР не превышает 30% и средняя ОВ не отличается от таковой при применении стандартных режимов терапии. Не выявлено достоверных различий в частоте ПР при терапии в дозах 60 мг/м² и

90 мг/м² у пожилых пациентов с первичным ОМЛ.

Зорафениб может являться препаратом выбора в терапии пациентов с рефрактерным/рецидивирующим FLT3-ITD ОМЛ, однако он не оказывает хорошего эффекта при применении в индукции или консолидации у пожилых пациентов. Это может быть в результате селекции лейкемических стволовых клеток, изначально содержащих сочетанные мутации FLT3-ITD и FLT3-TKD. При этом зорафениб не только не улучшил ОВ, но и явился причиной более высокой обусловленной терапией летальности и снижения частоты ПР.

Квизартиниб был первым ингибитором FLT3 с частотой ПР в 50% случаев при применении в виде монохимиотерапии у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим ОМЛ с FLT3-ITD. При этом практически у всех этих пациентов наблюдалась терминальная миелоидная дифференцировка в сочетании с клиническим дифференцировочным синдромом. Терапия ассоциирована с быстрым клиренсом периферических blasts. Одновременно с повышением уровня нейтрофилов на 40-й день у большинства пациентов развиваются лихорадка и воспалительные изменения в легких, мягких тканях и коже без наличия инфекции; эффект от терапии ГКС. Мутации FLT3-ITDF691 и D835 являются частой причиной резистентности к квизартинибу и зорафенибу. При мутации FLT3-ITDF691 может быть эффективен понатиниб, ингибитор ABL/FLT, если ранее эти пациенты не лечились ингибиторами тирозинкиназы. При мутации FLT3-ITDD835 может быть активен креноланиб.

Мидостаурин является мультитаргетным ингибитором тирозинкиназ и активен у пациентов ОМЛ с мутантным FLT3 (снижение уровня blasts >50% у 71% пациентов с мутантным FLT3 и у 42% пациентов с диким типом FLT3). Препарат ингибирует множество ферментных путей, вовлеченных в контроль клеточной пролиферации, включая c-KIT, рецептор фактора тромбоцитарного роста, протеин C и хорошо переносим. В клинических исследованиях изучается комбинация мидостаурина (11-28 дни) и децитабина (1-10 дни) у пациентов >60 лет с первичным ОМЛ при мутации FLT3-ITD/TKD, а также комбинация с азациитидином у пациентов любого возраста, неприемлемых для стандартной индукционной ХТ или неблагоприятной прогностической группы, и у пациентов старше 70 лет с первичным ОМЛ. Также изучается комбинация мидостаурин+бортезомиб с митоксантроном, этопозидом и цитарабином при рецидивирующем/рефрактерном ОМЛ.

Гилтеритиниб является мощным ингибитором обеих мутантных FLT3-ITD и FLT3-TKD при максимальной дозе 300 мг/день с общим ответом в 57% и ПР в 43% случаев. При диком типе FLT3 ПР получены в 8% случаев. Хотя препарат супрессирует клон с FLT3, он не производит эрадикацию других пусковых механизмов лейкогенеза и аномального гемопоэза. Относительно короткая продолжительность ответа при терапии делает этот препарат (как и квизартиниб) кандидатом для «моста» при алло-ТГСК. Возможно, что комбинация препарата с индукционной ХТ или гипометилирующими препаратами приведет к повышению частоты ПР и увеличению ОВ.

Воласертиб является селективным и мощным ингибитором Polo-like киназы, которая участвует в регуляции клеточного цикла и прогрессии на многих этапах. Получены обнадеживающие результаты у ранее нелеченых пациентов >60 лет с ОМЛ,

неприемлемых для интенсивной терапии индукции. Полный ответ в этой группе получен при комбинации воласертиб+LDAC в 31%, при LDAC – в 13% случаев при повышении ОБ в обеих группах.

Ингибиторы мутантных IDH1 (AG-120) и IDH2 (AG-221) находятся в стадии клинических исследований и продемонстрировали общий ответ у 41% пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ; дополнительно 44% пациентов имели стабилизацию заболевания со стабильным или сниженным содержанием бластов в КМ. Некоторые из этих пациентов имели независимость от трансфузий эритроцитов, нормальный уровень тромбоцитов и нейтрофилов, несмотря на наличие бластов в КМ («тлеющий» ОМЛ).

Другие препараты для таргетной терапии включают ингибитор гистон метилтрансферазы DOT1L, ингибитор BCL2 венетоклакс и ингибиторы протеина бромодомена (BET). Селективным ингибитором гистондеацетилазы I, II и IV типов является прациностат в комбинации с азацитидином у пациентов с ранее не леченным ОМЛ (общий ответ в 54% и ПР в 42% случаев).

Характеристика препаратов данной группы приведена в табл. 6 [12, 13, 14].

Таблица 6. – Новые препараты в лечении ОМЛ

Препарат	Механизм действия	Применение	Выводы
CPX 351	Липосомальный цитарабин и доксорубин 5:1 в схеме 7+3	ОМЛ в терапии индукции	Повышает ОБ
Возароксин	Ингибитор топоизомеразы II	Рефрактерный или рецидивирующий ОМЛ	Повышает ОБ, если отложена алло-ТГСК. Вызывает мукузиты
Гуадеситабин	Гипометилирующий препарат, устойчив к дезаминированию	Неэффективен при интенсивной ХТ	Может сочетаться с LDAC, децитабином
SGN-CD33A	Стабильно связывает CD33	Стандартная ХТ или сочетание с гипометилирующими препаратами	Новое поколение моноклональных антител против CD33
Воласертиб	Новый ингибитор Polo-like киназы 1 (PLK1)	Стандартная ХТ или сочетание с гипометилирующими препаратами	Повышает ОБ в комбинации с LDAC
Квизартиниб	Ингибитор FLT3	ОМЛ с FLT3+	Активен при FLT3-ITD; резистентность у многих пациентов
Кренолаиб	Ингибитор FLT3; активен при резистентной мутации TKD	FLT3-ITD или FLT3-TKD	Активен при FLT3-ITD
ASP-2215	Ингибитор FLT3; активен при резистентной мутации TKD	FLT3-ITD или FLT3-TKD	Выраженный эффект с 43% ПР
Цельген	Ингибитор IDH2	Мутантная IDH2	Эффективен (41% общего ответа) при рефрактерном рецидивирующем ОМЛ
AG-120	Ингибитор IDH1	Мутантная IDH1	Эффективен при рефрактерном или рецидивирующем ОМЛ
EPZ-5676	Ингибитор DOT1L	Рearанжировка MLL	Комбинация с стандартной ХТ

Иммунная терапия ОМЛ

Иммунная терапия ОМЛ началась с применения гентузумаба озогомицина (GO). GO является гуманизированным анти-CD33 антителом, конъюгированным с калеахимидином, мощным противоопухолевым антрациклиновым антибиотиком. Сравнение результатов индукции и консолидации с дополнением GO и без него показало снижение частоты рецидивов и повышение ОБ при благоприятной цитогенетике; однако пожилые пациенты группы высокого риска не получили преимуществ при дополнении GO. Хотя препарат в целом рассматривается как «активный» при ОМЛ, в частности, в низкой и промежуточной группах риска, данные о его эффективности противоречивы [14].

Линтузумаб является другим гуманизированным анти-CD33 антителом и в комбинации с LDAC показал повышение ОБ у взрослых >60 лет с нелеченным ОМЛ. Применение 213Bi-линтузумаба+цитарабин (200 мг/м²/день) в течение 5 дней при первичном или рефрактерном/рецидивирующем ОМЛ выявило умеренную эффективность [14].

Изучается применение моноклональных анти-CD123 антител, 131I анти-CD45 антител, а также анти-CD47 антител. Установлено, что иницирующие ОМЛ лейкозные стволовые клетки (ЛСК) имеют повышенную экспрессию CD47. Этот трансмембранный белок функционирует как лиганд для регулирующего сигнал протеина альфа (SIRPα), который экспрессируется фагоцитами. Повышенная экспрессия CD47 приводит к ингибированию фагоцитоза ЛСК и ассоциирована со снижением ОБ у пациентов с ОМЛ. Блокирование моноклональными анти-CD47 антителами может прервать взаимодействие CD47-SIRPα и повысить фагоцитоз ЛСК при ОМЛ.

Биспецифические вовлекающие В-клетки (BiTE) антитела. Они являются продуктами генной инженерии и представляют одноцепочечные антитела без константного региона с комбинацией двух вариабельных регионов нормальных антител с разной специфичностью. Блинатумомаб является BiTE и обладает специфичностью к регионам CD3 Т-лимфоцитов и CD19 В-лимфоцитов, а также инициирует цитотоксический ответ Т-лимфоцитов против клеток с экспрессией CD19 и может стимулировать поликлоновый Т-клеточный эффект.

Другим BiTE в стадии экспериментального исследования является препарат AMG-330, продукт генной инженерии, представляющий анти-CD33/CD3 моноклональные антитела. В присутствии Т-лимфоцитов препарат высокоактивен против первичных ОМЛ клеточных линий по дозозависимому механизму. Активность не снижается в присутствии CD33 простого нуклеотидного полиморфизма или экспрессии АТФ-связывающего кассетного транспортного белка, 3-гликопротеина; препарат не снижает экспрессию поверхностного CD33.

Антигены химерных рецепторов (CARs) являются синтетическими молекулами, состоящими из экстрацеллюлярного антигенсвязывающего домена, связанного с интрацеллюлярным сигнальным доменом (ИСД). Более поздний вариант CARs содержит два ИСД. Для экспрессии CARs нет необходимости в большом комплексе гистосовместимости. Установлено, что все варианты ОМЛ, резистентные к ХТ, в разной степени чувствительны к терапии CARs, независимо от хромосомных аномалий.

Рецептор α-цепей ИЛ-3 (CD123) высоко экспрессируется клетками ОМЛ. Разработана группа анти-CD123 моноклональных антител и рекомбинантных анатоксинов с антилейкозной активностью у некоторых пациентов. Однако, поскольку CD123 экспрессируют общие миелоидные клетки-предшественницы, долговременная персистенция Т-клеток чревата потенциальным повышением летальности вследствие продолжительной цитопении [14].

Терапия ОМЛ с использованием таргетной терапии [15]

Индукция ремиссии: даунорубин – 90 мг/м² в/в 1, 3, 5 дни; цитарабин – 100 мг/м² каждые 12 ч в/в 1-10 дни.

После достижения ремиссии консолидация проводится с учетом прогностических групп (наличие core binding factor – CBF и мутантного FLT3):

– группа с мутантным CBF: даунорубин 50 мг/м² в/в 1, 3, 5 дни; цитарабин 100 мг/м² каждые 12 ч в/в 1-8 дни; GO 3 мг/м² в 1-й день 2-го курса ХТ;

– группа с мутантным FLT3: даунорубин 50 мг/м² в/в 1, 3, 5 дни; цитарабин 100 мг/м² каждые 12 ч в/в 1-8 дни; лестауртиниб 40-80 мг каждые 12 ч через 2 дня после курса ХТ до 2-х дней перед следующим курсом, всего не более 28 дней;

– группа без CBF, без показаний для назначения лестауртинина: даунорубин 50 мг/м² в/в 1, 3, 5 дни; цитарабин 100 мг/м² каждые 12 ч в/в 1-8 дни; эверолимус 5-10 мг/день через 2 дня после курса ХТ до 2-х дней перед следующим курсом, всего не более 28 дней;

– группа неблагоприятного прогноза: даунорубин 50 мг/м² в/в 1, 3, 5 дни; клофарабин 20 мг/м² 1-5 дни; или FLAG-Ida: флюдарабин 30 мг/м² в/в 2-6 дни;

– цитарабин 2 г/м² в/в (через 4 ч после флюдарабина) 2-6 дни; идарубин 8 мг/м² в/в 4-6 дни; Г-КСФ 263 мкг/кг подкожно 1-7 дни.

В группе неблагоприятного прогноза проводится еще один идентичный курс ХТ с последующей алло-ТГСК. В остальных группах проводятся два курса ХТ: цитарабин – 3 г/м² каждые 12 ч в/в 1, 3, 5 дни; лестауртиниб 40-80 мг каждые 12 ч через 2 дня после курса ХТ до 2-х дней перед следующим курсом, всего не более 28 дней или эверолимус 5-10 мг/день через 2 дня после курса ХТ до 2-х дней перед следующим курсом, всего не более 28 дней.

Альтернативная терапия в этих же группах лестауртинибом или эверолимусом проводится идентично, но без добавления цитарабина.

Постремиссионная терапия

Для молодых пациентов, неприемлемых для ТГСК, после достижения ПР ранее применялась высокодозная (HiDAC) консолидация цитарабином в дозе 3 г/м² в/в 2 раза в день в 1, 3, 5 дни. У пациентов групп промежуточного и неблагоприятного прогноза проводится IDAC (цитарабин 200 мг/м²/день в/в в 1-7 дни в течение первого курса индукции ремиссии и 1000 мг/м² 2 раза в день в/в в 1-6 дни в качестве второго курса консолидации) в сочетании с даунорубицином в дозе 90 мг/м² в 1-3 дни, что сопоставимо с результатами при проведении HiDAC.

В настоящее время наиболее важным методом терапии пациентов с ОМЛ является выполнение алло-ТГСК в первой ПР. Алло-ТГСК чаще предупреждает рецидивы ОМЛ, но она ассоциирована со значительной, относящейся к ТГСК, летальностью, особенно у пожилых пациентов. В группе благоприятного прогноза (по классификации ELN) риск рецидива низкий и алло-ТГСК чаще проводится во второй ремиссии. Однако не у всех пациентов этой группы наступает благоприятный исход. Необходимо учитывать наличие дополнительных мутаций с-KIT или FLT3 или сочетанных мутаций ASXL1, IDH1 или DNMT3A у пациентов с НК-ОМЛ при наличии мутантного NPM1. Поэтому эти пациенты, а также пациенты в возрасте <40 лет промежуточной или неблагоприятной групп риска должны рассматриваться как

Литература

1. Vardiman, J. W. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J. W. Vardiman, J. Thiele, D. A. Arber et al // Blood, 2009. – № 114(5). – P. 937–951.

кандидаты на алло-ТГСК от сиблинга или полностью совместимого неродственного донора при достижении первой ПР [8].

У пожилых пациентов прогноз зависит от факторов, относящихся к заболеванию, соматического статуса (дисфункция органов и коморбидности) и в меньшей степени от возраста. Одна из важнейших характеристик ОМЛ у этих пациентов – повышенная частота предшествующего миелодиспластического синдрома. В группе благоприятного прогноза (по классификации ELN) можно проводить терапию по стандартным протоколам. У пациентов с неблагоприятной цитогенетикой гипометилирующие препараты децитабин и азацитидин оказывают лучший среднесрочный результат, нежели HiDAC. Не отмечено также положительного эффекта в этой группе от применения тинифарниба, триоксида мышьяка (АТО), GO и возароксина в комбинации с низкими дозами цитарабина. Нет ясности в преимуществах комбинации цитарабина и антрациклинов или добавления других препаратов и выборе дозы цитарабина.

В целом для терапии пациентов >60 лет с первичным ОМЛ рекомендуется следующий алгоритм [7].

При уровне лейкоцитов >100,0x10⁹/л – проведение лейкоцитафереза с последующей терапией гидроксикарбамидом или терапия по схеме «3+7».

В остальной группе пациентов с учетом данных кариотипирования и мутационного анализа выделяются три группы с разным алгоритмом терапии.

Приемлемая для активной ХТ группа, в которой выделяются подгруппы:

– благоприятного кариотипа или мутантного NPM1 без мутации FLT3-ITD; в этой группе проводится терапия по схеме «3+7» и при достижении ПР проводится терапия консолидации;

– промежуточного кариотипа: проводится терапия 1-й линии по схеме «3+7», терапия 2-й линии включает децитабин или азацитидин; при достижении ПР выполняется алло-ТГСК или проводится терапия консолидации;

– неблагоприятного кариотипа: терапия децитабином или азацитидином; при достижении ПР выполняется алло-ТГСК или включение в экспериментальное исследование.

Неприемлемая для активной ХТ группа: 1-я линия терапии – включение в экспериментальное исследование; 2-я линия – децитабин или азацитидин; 3-я линия – низкие дозы цитарабина.

Группа пациентов с мутацией FLT3-ITD: терапия только ингибиторами FLT3 или в комбинации с «3+7» (благоприятная прогностическая группа) или децитабином или азацитидином (неблагоприятная прогностическая группа).

Заключение

Лечение рецидивов ОМЛ малоэффективно [16]. У большинства пациентов сальважная терапия служит «мостом» для ТГСК. Анализ длительности ОВ четко показал, что алло-ТГСК во второй ремиссии (если она достигнута) действует благоприятно у пациентов с ОМЛ группы промежуточного и высокого риска.

Literatura

1. Vardiman, J. W. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J. W. Vardiman, J. Thiele, D. A. Arber et al // Blood, 2009. – № 114(5). – P. 937–951.

2. Walker, A. Molecular prognostic factors in cytogenetically normal acute myeloid leukemia / A. Walker, G. Marcucci // *Expert Rev. Hematol.* – 2012. – № 5(5). – P. 547–558.
3. Hou, H-A. Genetic Alterations and Their Clinical Implications in Acute Myeloid Leukemia / H-A. Hou, W-C. Chou, H-F. Tien // *Myeloid Leukemia – Basic Mechanisms of Leukemogenesis* – 2014, www.intechopen.com.1163–175.
4. Doehner, K. Intermediate-risk acute myeloid leukemia therapy: current and future / K. Doehner, P. Paschka // *Hematology (ASH)*. – 2014. – P. 34–41.
5. Chen, J. Leukemogenesis: More Than Mutant Genes / J. Chen, O. Odenike, J. D. Rowley // *Nat. Rev. Cancer*. – 2010. – № 10 (1). – P. 23–36.
6. Guttierrez, S. E. Epigenetic changes: a common theme in acute myelogenous leukemogenesis / S. E. Guttierrez, F. A. Romero-Oliva // *J. of Hematol. & Oncol.* – 2013 – № 6 (57). – P. 1–14.
7. Bose, P. Rational Combination of Targeted Agents in AML / P. Bose, S. Grant // *J. Clin. Med.* – 2015. – № 4 (4). – P. 634–664.
8. Wang, E. S. Treating acute myeloid leukemia in older adults / E.S. Wang // *Hematology (ASH)*. – 2014. – P.14–20.
9. Dombret, H. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia / H. Dombret, C. Gardin // *Blood*. – 2016. – № 127(1). – P. 53–61.
10. Visvader, J. E. Cancer Stem Cells: Current Status and Evolving Complexities. / J. E. Visvader, G. J. Lindeman // *Cell Stem Cell*. – 2012. – № 10(6). – P. 717–728.
11. Lowenberg, B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia / B. Lowenberg // *Leukemia. Blood*. – 2013. – № 121(1). – P. 26–28.
12. Stein, E. M. Emerging therapeutic drugs for AML / E. M. Stein, M .S. Tallman // *Blood*. – 2016. – № 127(1). – P.71–78.
13. Estey, E. Current challenges in clinical development of “targeted therapies”: the case of acute myeloid leukemia / E. Estey, R. L. Levine, B. Lowenberg // *Blood*. – 2015. – № 125 (16). – P. 2461–2466.
14. Sasine, J. P. Emerging strategies for high-risk and relapsed/refractory acute myeloid leukemia: Novel agents and approaches currently in clinical trials / J. P. Sasine, G. J. Schiller // *Blood Reviews*. – 2015. – № 29. – P. 1–9.
15. Burnett, A.K. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI17 trial in 1206 patients / A. K. Burnett [et al] // *Blood*. – 2015. – № 125 (25). – P. 3878–3885.
16. Thol, F. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia / F. Thol [et al] // *Blood*. – 2015. – № 126 (3). – P. 319–327.

NEW APPROACHES IN DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Zukhovitskaya E. V., Fiyas A. T.

Educational Establishment “Grodno State Medical University”, Grodno, Belarus

This article gives an overview of the literature on the introduction of new approaches in the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia (AML). The methods of cytogenetic and mutation analysis are reviewed, the combinations of using different classes of targeted therapies and immunochemotherapy are described. The results of treatment of patients with AML in different research groups with the assessment of the achievement of complete remission rates, RFS and OS in various prognostic groups are given.

Keywords: acute myeloid leukemia, gene mutations, targeted therapies.

Поступила: 05.05.2016

Отрецензирована 24.05.2016